

12. Aganezov, S. S., Aganezova, N. V. (2015). Vozmozhnosti snizheniya riska prezhdevremennykh rodov s pozitsii dokazatel'noy mediciny. Akusherstvo i ginekologiya, 4, 62–68.

13. Romanenko, T. G., Chajka, O. I., Gopchuk, E. N. (2012). Puti snizheniya perinatal'nykh oslozhneniy v akusherstve. Zdorov'e zhenshhiny, 10 (76), 32–34.

Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Лазуренко В. В.
Дата надходження рукопису 17.12.2015

Пасієшвілі Нана Мерабівна, кандидат медичних наук, головний лікар, Харківський клінічний обласний перинатальний центр, вул. Маліновського, 4, м. Харків, Україна, 61052
E-mail: rasonana@mail.ru

УДК - 616.16+616.24:612.221.3]-001+615.816
DOI: 10.15587/2313-8416.2016.59058

ПРОНИЦАЕМОСТЬ АЛЬВЕОЛОКАПИЛЛЯРНОЙ МЕМБРАНЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ВЕНТИЛЯТОР - ИНДУЦИРОВАННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ

© Н. А. Решетняк, Е. Д. Якубенко. И. А. Хрипаченко

Проницаемость альвеолокапиллярной мембраны для белка, среднемoleкулярных пептидов и диеновых конъюгатов при вентилятор – индуцированном повреждении легких у лабораторных крыс увеличивается соразмерно с увеличением величины дыхательного объема, используемого для воспроизводства экспериментальной модели. Активность каталазы, как маркера проницаемости альвеолокапиллярной мембраны, целесообразно использовать в модели с дыхательным объемом 40 мл/кг массы тела крысы

Ключевые слова: проницаемость альвеолокапиллярной мембраны, модель вентилятор – индуцированного повреждения легких, дыхательный объем, крысы

Aim: to assess alveolocapillary membrane permeability for the whole protein, middle molecular peptides and some lipoperoxidation markers depending on respiratory volume using in reproduction of ventilator induced lung injury model.

Material and methods: experiments were carried out on 15 laboratory rats- males (body mass 180–240 gr.) of “Vistar” line). The mechanical pulmonary ventilation in rats was carried out using tracheostomy cannula ALV Hamilton G 5 apparatus during 2 hours under the total anesthesia with sodium thiopental at a rate of 40 mg/kg of animal body mass. The initial parameters of ventilation were equal in all animals: Inspiratory time=0,5 seconds; respiratory rate=60–76/minute; pressure at the end of expiration (PEE)=0–2 sm. of water column; inspiration-expiration ratio (I:E)=1:1 or 1:2. Depending on the size of respiratory volume (RV) animal were divided into 3 groups (n=5). Animals with RV=7 ml/kg of body mass formed the first group (the control one). The second group included animals with RV=20 ml/kg of body mass (the moderate volutrauma) and the third one included animals with RV=40 ml/kg of body mass (the heavy volutrauma). The bronchoalveolar lavage was carried out on isolated lungs with the volume of filling at a rate 5 ml of 0,9 % sodium chloride solution for 1 g of pulmonary tissue and there was received nearly 2,5+0,5 ml of lavage liquid (sodium chloride solution + bronchoalveolar liquid). The alveolocapillary membrane permeability was assessed by detecting in the received liquid of bronchoalveolar lavage the concentration of whole protein on Lowry, the content of middle mass molecules on extinction at wave lengths 238, 254, 260, and 280 nm; the level of diene conjugates on V.B. Gavrillov and catalase activity on M. A. Koroliuk. The received data were processed using methods of nonparametric statistics. The revealed intergroup differences were assessed on Kruskal-Wallis «ANOVA» criterion. The differences at $p < 0,05$ were considered as reliable ones.

Results: Alveolocapillary membrane permeability for the whole protein at the size of respiratory volume 20 ml/kg of body mass exceeds the values in control group in 12,5 times and at respiratory volume 40 ml/kg – in 20 times. Alveolocapillary membrane permeability for middle molecular peptides at the size of respiratory volume 20 ml/kg exceeds the values in the control group on extinction at 238 nm in 2 times; at 254 nm in 1,5 times; at 260 nm in 1,2 times and at 280 nm in 1,5 times. The double increase of respiratory volume at reproduction of ventilator induced lung injury model is attended with practically double increase of alveolocapillary barrier permeability for middle molecular peptides determined by detection at all wave lengths. The changes of alveolocapillary membrane permeability for diene conjugates in the conditions of ventilator induced lung injury model correspond to the one for protein and middle molecular peptides. The change of catalase activity as alveolocapillary membrane permeability marker is informative only in the model used at respiratory volume 40 ml/kg of animal body mass.

Conclusions: the changes of alveolocapillary membrane permeability in ventilator induced lung injury model are proportional to the size of respiratory volume used for reproduction of the model

Keywords: alveolocapillary membrane permeability, ventilator induced lung injury model, respiratory volume, rats

1. Введение

Среди множества известных моделей острого легочного повреждения, модель механической вентиляции, пожалуй, единственная, изучение которой привело к изменению клинической практики [1]. Разработка большинства моделей повреждения легких на животных осуществлялась путем воспроизводства известных факторов риска острого респираторного дистресс синдрома у человека. В отличие от этих моделей вентилятор-индуцированное повреждение легких является результатом лечения механической вентиляции. В клинической практике у пациентов с факторами риска развития острого респираторного дистресс синдрома влияние механической вентиляции легких наслаивается на протекающий в легких воспалительный процесс. Поэтому повреждения легких, которые моделируют при помощи механической вентиляции, разделяют на вентилятор-индуцированные и вентилятор-ассоциированные. В модели вентилятор-индуцированного повреждения легких механическая вентиляция представляет собой единственный метод, генерирующий повреждение. Модель ассоциированного повреждения предполагает, что механическая вентиляция модифицирует легочное повреждение, возникшее в результате других клинически значимых причин, таких, как например, сепсис или аспирация кислоты.

2. Обоснование исследования

Основные механизмы вентилятор-индуцированного повреждения легких, включающие прямое тканевое повреждение в результате механического растяжения и активацию специфических внутриклеточных путей, в том числе «механотрансдукцию», известны уже более 30 лет [2]. Перерастяжение альвеолярной стенки приводит к поломке эндотелия и эпителия и развитию интерстициального отека. При механической вентиляции с высоким дыхательным объемом время, при котором наблюдается обнажение базальной мембраны, составляет всего 20 минут [1]. Известно, что выраженность морфологических проявлений вентилятор-индуцированного повреждения легких зависит от величины дыхательного объема, используемого при воспроизводстве модели. При этом достоверно неизвестно, как в зависимости от величины дыхательного объема, используемого в реализации модели, изменяется проницаемость альвеолокапиллярной мембраны.

3. Цель исследования

Оценить проницаемость альвеолокапиллярной мембраны для общего белка, среднемолекулярных пептидов и некоторых маркеров липопероксидации в зависимости от дыхательного объема, используемого в воспроизводстве модели вентилятор-индуцированного повреждения легких.

4. Материалы и методы исследования

По согласованию с комиссией по биоэтике Донецкого национального медицинского университета

им. М. Горького в качестве экспериментальной модели повреждения легких использовали механическую вентиляцию легких с избыточным дыхательным объемом (волномотравма). Выбор данной модели обусловлен относительной простотой её воспроизведения и возможностью регулировать степень легочного повреждения [3].

Накануне экспериментов животных лишали пищи за 12 часов и питья за 2 часа до начала эксперимента. Эксперименты проведены под комбинированной анестезией: ингаляция эфира + тиопентал натрия (Артериум, Киев, Украина) внутривентрикулярно из расчета 40 мг/кг массы тела животного. Премедикация представляла собой подкожное введение 0,1 % раствора атропина сульфата (Дарница, Киев, Украина) из расчета 0,04 мг/кг массы тела животного. Глубину наркоза считали достаточной при условии отсутствия двигательной активности животного и реакции на болевые раздражители. До начала ИВЛ частоту дыхания контролировали визуально. Частоту сердечных сокращений – по сигналу ЭКГ.

Эксперименты проведены на 15 белых лабораторных крысах – самцах (массой тела 180–240 гр.) линии «Вистар». Механическую вентиляцию легких у крыс проводили через трахеостомическую канюлю, в качестве которой использовали ангиокатетер G 14 (B. Braun Medical Ukraine) при помощи аппарата ИВЛ Hamilton G 5. Начальные параметры вентиляции у всех животных были одинаковыми: время вдоха (Inspiratory time)=0,5 сек.; частота дыханий=60–76/мин.; давление в конце выдоха (PEEP)=0–2 см вод. ст.; отношение вдоха к выдоху (I:E)=1:1 или 1:2. В период ИВЛ параметры изменяли таким образом, чтобы дыхательный объем (TV) оставался постоянным на протяжении всего эксперимента. В зависимости от величины дыхательного объема (ДО) животных разделили на 3 группы, по 5 крыс в каждой. Первую группу составили животные с ДО=7 мл/кг массы тела (контрольная группа). Вторую группу составили животные с ДО=20 мл/кг массы тела (умеренная волномотравма), и третью группу составили животные с ДО=40 мл/кг массы тела (тяжелая волномотравма).

Для компенсации перспирационных потерь жидкости во время проведения механической вентиляции легких подкожно вводили 0,9 % раствор натрия хлорида из расчета 3 мл на 100 грамм массы тела животного.

После окончания эксперимента (ИВЛ в заданном режиме в течение двух часов), животным внутрибрюшинно вводили дополнительно тиопентал натрия из расчета 40 мг/кг массы тела животного, после чего производили эвтаназию, путем декапитации.

После декапитации кровь животных собирали для определения содержания общего белка и мочевины. В выделенных группах экспериментальных животных проводили сравнительный анализ содержимого бронхоальвеолярной жидкости. О содержимом бронхоальвеолярной жидкости судили по результатам исследования жидкости, полученной при помощи бронхоальвеолярного лаважа.

Бронхоальвеолярный лаваж производили на изолированных легких с объемом заполнения из расчета 5 мл 0,9 % раствора хлорида натрия на 1 г ткани легкого, при этом в среднем получали до 2,5+0,5 мл лаважной жидкости (раствор натрия хлорида + бронхоальвеолярная жидкость).

В полученной жидкости бронхоальвеолярного лаважа, также как и в крови, определяли концентрацию общего белка (ОБ) по Лоури [4] с использованием в качестве стандарта бычьего сывороточного альбумина и концентрацию мочевины уреаза методом [4]. Кроме того, определяли уровень диеновых конъюгатов (ДК) по методу Гаврилова В. Б. и соавт. [5], активность каталазы (К) по методу Королюк М. А. и соавт. [4] и содержание молекул средней массы (МСМ) по экстинкции при длинах волн 238 нм, 254 нм, 260 нм, и 280 нм, по методике Габриэляна [6]. При определении истинной концентрации исследуемых в бронхоальвеолярном секрете веществ исходили из того, что концентрация мочевины в крови и в бронхоальвеолярном секрете должна быть одинаковой [7], а чем меньше концентрация мочевины в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, по сравнению с её концентрацией в крови, тем больше степень разведения бронхоальвеолярного секрета жидкостью используемой для лаважа (0,9 % NaCl). Перерасчет истинной концентрации в бронхоальвеолярной жидкости (секрете) исследованных веществ, производили по формуле:

$$сБАС = сБАЛ * сМ_{кр} / сМ_{БАЛ}, \quad (1)$$

где сБАС – концентрация вещества в бронхоальвеолярном секрете; сБАЛ – концентрация вещества в жидкости бронхоальвеолярного лаважа; сМ_{кр} – концентрация мочевины в крови; сМ_{БАЛ} – концентрация мочевины в жидкости бронхоальвеолярного лаважа.

Полученные данные обрабатывали методами непараметрической статистики. Выявленные межгрупповые различия оценивали по критерию Краскела – Уоллиса, медианного теста и критерия ХИ – квадрат. Достоверными считали таковые при $p < 0,05$. Статистические моменты в тексте представлены значениями медианы (Me), минимальным и максимальным значениями (min–max) показателя в исследуемой выборке. Статистические моменты в графиках представлены медианой, минимальными, максимальными значениями и величиной интерквартильного размаха.

5. Результаты исследований

Проницаемость альвеолокапиллярной мембраны для белка, среднемолекулярных пептидов и диеновых конъюгатов при вентилятор-индуцированном повреждении легких у лабораторных крыс увеличивается соразмерно с увеличением величины дыха-

тельного объема, используемого для воспроизводства экспериментальной модели. Показатель активности каталазы, как маркер проницаемости альвеолокапиллярной мембраны, напротив, характеризовался разнонаправленными изменениями (табл. 1).

Таблица 1

Маркеры проницаемости альвеолокапиллярной мембраны в бронхоальвеолярной жидкости крыс в экспериментальной модели вентилятор – индуцированного повреждения легких, Me (min–max)

Показатель	Дыхательный объем, мл/кг массы тела крысы (экспериментальные группы)		
	7 (1-я группа)	20 (2-я группа)	40 (3-я группа)
ОБ	0,19 (0,10–0,25)	2,38 (1,50–3,20)	3,96 (1,90–6,20)*
МСМ 238	1,35 (1,14–1,50)	3,08 (1,60–4,60)	6,68 (3,90–7,60)*
МСМ 254	0,28 (0,15–0,41)	0,42 (0,28–0,62)	1,52 (0,38–1,80)*
МСМ 260	0,18 (0,06–0,23)	0,22 (0,19–0,60)	0,94 (0,25–1,50)*
МСМ 280	0,15 (0,09–0,21)	0,22 (0,15–0,62)	0,65 (0,21–0,80)*
ДК	2,74 (1,74–8,74)	19,95 (3,40–25,80)	26,73 (9,20–28,20)*
К	20,61 (15,70–26,61)	5,92 (4,80–30,60)	58,86 (20,60–61,30)*

Примечание: * – различия между группами значимы при $p < 0,05$

6. Обсуждение результатов

Обнаруженное, по сравнению с контролем, достоверное увеличение концентрации общего белка в бронхоальвеолярной жидкости крыс с моделью вентилятор-индуцированного повреждения легких, безусловно, свидетельствует о нарушении проницаемости альвеолокапиллярной мембраны. Факт того, что концентрация белка в бронхоальвеолярной жидкости крыс третьей экспериментальной группы существенно выше, чем во второй (табл. 1) говорит о том, что проницаемость альвеолокапиллярного барьера для белка в модели вентилятор-индуцированного повреждения легких зависит от величины дыхательного объема, используемого при воспроизводстве модели [8]. Пропорциональность изменения проницаемости альвеолокапиллярной мембраны объему волюмотравмы демонстрируется разницей концентрации белка в бронхоальвеолярной жидкости по сравнению с контролем. Так при дыхательном объеме 20 мл/кг массы тела концентрация белка в бронхоальвеолярной жидкости превышает значения в контроле в 12,5 раз, а при двукратном увеличении объема волюмотравмы разница с контролем составляет 20 раз, т. е. увеличивается почти в два раза.

Закономерность, обнаруженная для концентрации белка в бронхоальвеолярной жидкости у животных в условиях модели вентилятор-индуцированного повреждения легких, сохраняется и для кислоторастворимой фракции бронхоальвеолярного секрета. Величина расчётной экстинкции среднемолекулярных пептидов, определяемая детекцией при длине волны 238 нм тем больше, чем больше объем волюмотравмы. Этот характер изменения содержания среднемолекулярных пептидов в бронхоальвеолярной жидкости, в том числе, определяемого детекцией и при других длинах волн (254 нм, 260 нм и 280 нм), свидетельствует о том, что наряду с концентрацией белка уровень

среднемолекулярных пептидов в бронхоальвеолярной жидкости может служить маркером проницаемости альвеолокапиллярного барьера.

Обнаруженное в данном исследовании, увеличение содержания диеновых конъюгат в бронхоальвеолярной жидкости крыс с моделью вентилятор-индуцированного повреждения легких с одной стороны отражает интенсификацию липопероксидации, как одного из компонентов развивающейся волюмотравмы. С другой стороны, также как и увеличение концентрации белка, увеличение содержания в бронхоальвеолярной жидкости диеновых конъюгат может характеризовать увеличение проницаемости альвеолокапиллярного барьера. Наибольшая интенсификация липопероксидации, соответствующая по условиям эксперимента наибольшему вентилятор-индуцированному повреждению легких, позволяет полагать, что это повреждение легких, а, следовательно, и его морфологический субстрат опосредованно или напрямую реализуются именно через механизм активации процессов липопероксидации [9].

Активность каталазы бронхоальвеолярной жидкости крыс, одного из основных представителей ферментативного звена антиокислительной системы, показателя, который мы использовали в качестве интегративного, в зависимости от объема волюмотравмы претерпевала разнонаправленные изменения. Более чем трехкратное снижение её активности в модели вентилятор-индуцированного повреждения легких, реализуемой путем механической вентиляции с дыхательным объемом 20 мл/кг массы тела (табл. 1), может быть связано с обнаруженной активацией липопероксидации. Накопление свободных радикалов и гидроперекисей, естественно сопровождающих этот процесс, может приводить к угнетению активности каталазы. Установленное нами увеличение активности каталазы бронхоальвеолярной жидкости в третьей группе животных с большим объемом волюмотравмы (40 мл/кг массы тела крыс), по всей вероятности, может быть проявлением деструкции альвеолокапиллярного барьера [10, 11]. Полученные данные позволяют предположить, что маркером проницаемости альвеолокапиллярной мембраны в моделях с низким объемом волюмотравмы может быть снижение активности каталазы в бронхоальвеолярной жидкости, а в моделях с высоким объемом волюмотравмы, наоборот увеличение активности каталазы. Однако, в любом случае, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

7. Выводы

1. Проницаемость альвеолокапиллярной мембраны в условиях модели вентилятор-индуцированного повреждения легких изменяется соразмерно дыхательного объема, который используется для воспроизводства модели.

2. Проницаемость альвеолокапиллярной мембраны для белка при величине дыхательного объема

20 мл/кг массы превышает значения в контроле в 12,5 раз, а при дыхательном объеме 40 мл/кг в 20 раз.

3. Проницаемость альвеолокапиллярной мембраны для среднемолекулярных пептидов при величине объема в 20 мл/кг превышает значения в контроле по экстинкции при 238 нм в 2 раза; при 254 нм в 1,5 раза; при 260 нм в 1,2 раза и при 280 нм в 1,5 раза. Двукратное увеличение дыхательного объема при воспроизводстве модели вентилятор-индуцированного повреждения легких сопровождается практически двукратным увеличением проницаемости альвеолокапиллярного барьера для среднемолекулярных пептидов, определяемых детекцией при всех длинах волн.

4. Изменения проницаемости альвеолокапиллярной мембраны для диеновых конъюгат в условиях модели вентилятор-индуцированного повреждения легких соответствует таковой для белка и среднемолекулярных пептидов.

5. Изменение активности каталазы, как маркера проницаемости альвеолокапиллярной мембраны, информативно только в модели, реализуемой при дыхательном объеме 40 мл/кг массы тела животного.

Литература

1. Matute-Bello, G. Animal models of acute lung injury [Text] / G. Matute-Bello, C. W. Frevert, T. R. Martin // *AJP: Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2008. – Vol. 295, Issue 3. – P. L379–L399. doi: 10.1152/ajplung.00010.2008
2. Dreyfuss, D. Intermittent Positive-Pressure Hyperventilation with High Inflation Pressures Produces Pulmonary Microvascular Injury in Rats [Text] / D. Dreyfuss, G. Basset, P. Soler, G. Saumon // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1985. – Vol. 132, Issue 4. – P. 880–884.
3. Loza, R. C. Carrasco Ventilator-Induced Lung Injury (VILI) in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Volutrauma and Molecular Effects [Text] / R. C. Loza, G. V. Rodríguez, N. M. Fernández // *The Open Respiratory Medicine Journal*. – 2015. – Vol. 9. – P. 112–119. doi: 10.2174/1874306401509010112
4. Алексеев, В. В. Медицинские лабораторные технологии. Т. 2 [Текст] / В. В. Алексеев, А. И. Карпищенко, А. Н. Алипов; под ред. А. И. Карпищенко. – 3-е изд., пер. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2013. – 792 с.
5. Кабанова, А. А. Свободнорадикальное окисление при гнойно-воспалительных процессах челюстно-лицевой области [Текст] / А. А. Кабанова // *Вестник ВГМУ*. – 2013. – № 1. – С. 107–111.
6. Габриэлян, Н. И. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях [Текст] / Н. И. Габриэлян, Э. Р. Левицкий, А. А. Дмитриев. – М., 1985. – 20 с.
7. Konstantinidi, E. M. Exhaled Breath Condensate: Technical and Diagnostic Aspects [Text] / E. M. Konstantinidi, A. S. Lappas, A. S. Tzortzi, P. K. Behrakis // *The Scientific World Journal*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–25. doi: 10.1155/2015/435160
8. Pires, K. M. P. Low tidal volume mechanical ventilation and oxidative stress in healthy mouse lungs [Text] / K. M. P. Pires, A. C. Melo, M. Lanzetti, N. V. Casquilho, W. A. Zin, L. C. Porto et al. // *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. – 2012. – Vol. 38, Issue 1. – P. 98–104. doi: 10.1590/S1806-37132012000100014

9. Ferrari, R. S. Oxidative Stress and Lung Ischemia-Reperfusion Injury [Text] / R. S. Ferrari, C. F. Andrade // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–14. doi: 10.1155/2015/590987

10. Samarghandian, S. Evaluation of Lung and Bronchoalveolar Lavage Fluid Oxidative Stress Indices for Assessing the Preventing Effects of Safranal on Respiratory Distress in Diabetic Rats [Text] / S. Samarghandian, R. Afshari, A. Sadati // The Scientific World Journal. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–6. doi: 10.1155/2014/251378

11. Van der Paal, J. Effect of lipid peroxidation on membrane permeability of cancer and normal cells subjected to oxidative stress [Text] / J. Van der Paal, E. C. Neyts, C. C. W. Verlaack, A. Bogaerts // Chemical Science. – 2016. – Vol. 7, Issue 1. – P. 489–498. doi: 10.1039/c5sc02311d

References

1. Matute-Bello, G., Frevert, C. W., Martin, T. R. (2008). Animal models of acute lung injury. *AJP: Lung Cellular and Molecular Physiology*, 295 (3), L379–L399. doi: 10.1152/ajplung.00010.2008

2. Dreyfuss, D., Basset, G., Soler, P., Saumon, G. (1985). Intermittent Positive-Pressure Hyperventilation with High Inflation Pressures Produces Pulmonary Microvascular Injury in Rats. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 132 (4), 880–884.

3. Loza, C. R., Rodríguez, G. V., Fernández, N. M. (2015). Ventilator-Induced Lung Injury (VILI) in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Volutrauma and Molecular Effects. *The Open Respiratory Medicine Journal*, 9, 112–119. doi: 10.2174/1874306401509010112

4. Alekseev, V. V., Karpishhenko, A. I., Alipov, A. N.; Karpishhenko, A. I. (Ed.) (2013). *Medicinskie laboratornye tehnologii*. Vol. 2. Moscow: GJeOTAR – Media, 792.

5. Kabanova, A. A. (2013). Svobodnoradikal'noe okislenie pri gnojno-vospalitel'nyh processah cheljustno-licevoj oblasti. *Vestnik VGMU*, 1, 107–111.

6. Gabrijeljan, N. I., Levickij, Je. R., Dmitriev, A. A. (1985). Skringovyy metod opredelenija srednih molekul v biologicheskikh zhidkostyah. Moscow, 20.

7. Konstantinidi, E. M., Lappas, A. S., Tzortzi, A. S., Behrakis, P. K. (2015). Exhaled Breath Condensate: Technical and Diagnostic Aspects. *The Scientific World Journal*, 2015, 1–25. doi: 10.1155/2015/435160

8. Pires, K. M. P., Melo, A. C., Lanzetti, M., Casquilho, N. V., Zin, W. A., Porto, L. C et al. (2012). Low tidal volume mechanical ventilation and oxidative stress in healthy mouse lung. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 38 (1), 98–104. doi: 10.1590/S1806-37132012000100014

9. Ferrari, R. S., Andrade, C. F. (2015). Oxidative Stress and Lung Ischemia-Reperfusion Injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, 1–14. doi: 10.1155/2015/590987

10. Samarghandian, S., Afshari, R., Sadati, A. (2014). Evaluation of Lung and Bronchoalveolar Lavage Fluid Oxidative Stress Indices for Assessing the Preventing Effects of Safranal on Respiratory Distress in Diabetic Rats. *The Scientific World Journal*, 2014, 1–6. doi: 10.1155/2014/251378

11. Van der Paal, J., Neyts, E. C., Verlaack, C. C. W., Bogaerts, A. (2016). Effect of lipid peroxidation on membrane permeability of cancer and normal cells subjected to oxidative stress. *Chemical Science*, 7 (1), 489–498. doi: 10.1039/c5sc02311d

Дата надходження рукопису 14.12.2015

Решетняк Наталья Александровна, аспирант, кафедра анестезиологии и интенсивной терапии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, ул. Кирова, 27, г. Красный Лиман, Украина, 84404

E-mail: nsaichuk@mail.ru

Якубенко Елена Дмитриевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий отделом биохимии, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, ул. Кирова, 27, г. Красный Лиман, Украина, 84404

E-mail: Elena.Yakubenko@dnmu.ru

Хрипаченко Игорь Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра анестезиологии и интенсивной терапии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, ул. Кирова, 27, г. Красный Лиман, Украина, 84404

E-mail: hia@interdon.net