

УДК 612.015.11-02:616.24-099:546.131]-092.9
DOI: 10.15587/2519-4798.2017.105583

ОСОБЛИВОСТІ АНТОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗАХИСТУ У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ ТА ПРИ РІЗНИХ МЕТОДАХ КОРЕКЦІЇ У ЩУРІВ

© М. І. Марущак, С. О. Савчук, У. П. Гевко, О. В. Олійник

Встановлено, що в умовах гострого респіраторного дистрес-синдрому активність СОД, каталази та вміст SH-груп у тварин з різною стійкістю до гіпоксії знижуються. Застосування інсуфляції киснем, субстанції «КД-234» і реамберину в даних умовах призводить до нормалізації активності СОД і каталази, вмісту SH-груп у тварин з різною стійкістю до гіпоксії

Ключові слова: гострий респіраторний дистрес-синдром, антиоксидантна система, корекція, інсуфляція киснем, КД-234, реамберин

1. Вступ

Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) залишається актуальною проблемою сучасної медицини, оскільки асоціюється з високою смертністю, яка коливається у межах 26–58 %. Патологія гострого ГРДС є комплексною і включає в себе молекулярні й клітинні механізми. Хоча й важко об'єднати всі зміни в один уніфікований патогенетичний шлях, існує єдина центральна схема розвитку ГРДС – дисбаланс між про- та протизапальними цитокінами; оксидантами та антиоксидантами; прокоагулянтами та антикоагулянтами; протеазами та інгібіторами протеаз [1].

2. Обґрунтування дослідження

В численних дослідженнях останніх років доведено, що в молекулярних механізмах патогенезу багатьох захворювань ключову роль відіграє дисбаланс в системі вільнорадикального окиснення (ВРО) і антиоксидантного захисту [1, 2]. Накопичення продуктів катаболізму сурфактанту, вільних жирних кислот, їх пероксидів, глюкози пригнічує секрецію сурфактанта [3]. Науковцями представлені дані про наявність у легенях сенсорів пероксиду водню [4], що свідчить про те, що альвеоли є ключовою ланкою системи пероксидного окиснення ліпідів/антиоксидантного захисту організму. Дослідниками підтверджено зміну прооксидантно-антиоксидантного балансу у легенях з розвитком оксидативного стресу в експериментальних тварин за умови ГРДС [5], що вказує на розвиток патологічного процесу на локальному рівні у легенях з наступним поширенням на системний кровообіг.

Враховуючи патогенетичну роль мембрано-деструктивних процесів, оксидативного стресу та гіпоксії у розвитку ГРДС, стає очевидною необхідність застосування антигіпоксантів–антиоксидантів. Протягом останнього десятиріччя велика кількість дослідників займалася пошуком ефективних метаболічних препаратів з метою лікування та профілактики ГРДС. Цьому важливому питанню сучасної медицини і присвячена дана робота.

3. Мета дослідження

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

4. Матеріали та методи

Дослідження проведено на 106 білих нелінійних самцях-щурах, віком 6–8 місяців, масою від 200 до 220 г, які утримувалися на стандартному раціоні віварію Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Експеримент з оцінки дії інсуфляції киснем, «КД-234» та реамберину проводився з урахуванням індивідуальної резистентності тварин до гіпоксії, яку визначали за методикою В. Я. Березовського [6]. КД-234 – нове похідне 1,3-диметилксантину; сполука з антигіпоксичною та антиоксидантною дією на основі натрієвої солі 3-(8-бромо-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1Н-пурин-7(6Н)-іл) пропаноату. Для подальших досліджень були взяті тварини із групи середньостійких щурів (ССГ) з часом виживання 240–360 с і низькостійких до гіпоксії щурів (НСГ) з часом виживання менше 180 с. Тварин розділили на 5 груп: 1-ша – контрольна група (n=12; ССГ/НСГ=6/6), 2-га – моделювання ГРДС без корекції, спостереження через 2 год. (n=24: 12/12), 3-тя – моделювання ГРДС, корекція інсуфляцією киснем (n=24: 12/12), 4-та – моделювання ГРДС, корекція «КД-234» (n=24: 12/12), 5-та – моделювання ГРДС, корекція реамберином (n=22: 11/11). Тваринам моделювали ГРДС за методикою G. Matute-Bello [7, 8]. Тварин за 20 хв. до початку операції анестезували внутрішньоочеревинним введенням тіопенталу натрію (40 мг/кг маси щура). Вентральну сторону шиї обробляли хлоргексидином і проводили цервікотомію довжиною до 1,5–2 см для візуалізації трахеї. Тварин розміщували горизонтально під кутом 45°, інсуліновим шприцом вводили в трахею 0,1 Н розчин хлоридної кислоти з розрахунку 2 мл/кг на вдиху. Тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин в аналогічній дозі. Операції на тваринах проводились з дотриманням всіх правил асептики

і антисептики. Тварин виводили з експерименту на другу годину після моделювання ГРДС.

Всі експериментальні дослідження виконано з дотриманням норм Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.) і ухвалено Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), що підтверджено комісією з біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол засідання № 10 від 16.01.2012).

Від моменту введення хлоридної кислоти, 3-ій дослідній групі проводилася інсуфляція кисню спеціально розробленим пристроєм [9], який дозволяє подачу кисню здійснювати над отвором трахеостомічної трубки на висоті 10–30 мм від її зовнішнього кінця до вихідного кінця кисневого резервуару. Для корекції у 4-ій дослідній групі застосували субстанцію «КД-234», яку розводили у дистильованій воді для ін'єкцій і вводили інтрагастрально через зонд в дозі 50 мг/кг та у 5-ій дослідній групі – реамберин, який в дозі 10 мл/кг внутрішньоочередивно вводили тваринам за 1 годину до моделювання ГРДС. Через 2 год. від початку розвитку досліджуваної патології в умовах тіопентало-натрієвого знеболювання (40 мг/кг) у тварин, які вижили, у гомогенаті печінки визначали концентрацію активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП) за методом Коробейнікова Є. Н. [10], активність супероксиддисмутази (СОД) за методом Дубініна Е. Е. [11] і каталази (КТ) за методом Королюк М.А. та співавт.[12], в сироватці крові – концентрацію SH-груп Moffat J. A. [13], підраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) за формулою: $АПІ = СОД \cdot КТ / ТБК-АП$.

Одержані результати статистично обробляли, обчислювали середню арифметичну варіаційного ряду (M), стандартну похибку середньої арифметичної (m) та достовірність відмінностей (p) з використанням прикладного пакета Stat Soft Statistica. Різницю показників оцінювали методами варіаційної статистики за критерієм Стьюдента і критерієм Мана-Уїтні (для непараметричних даних у тварин зі змодельованою патологією та її корекцією). Вірогідною вважали різницю при показах вірогідності $p \geq 0,95$ (рівень значимості $P < 0,05$).

5. Результати дослідження

Як видно з табл. 1, у контрольній групі тварин із різною стійкістю до гіпоксії активність СОД і каталази, а також величина АПІ були практично однаковими ($p > 0,05$), однак вміст у сироватці крові SH-груп виявився у ССГ-тварин істотно більшим (на 21,7 %, $p < 0,01$).

Після моделювання ГРДС у порівнянні з контрольною групою активність СОД знижувалася: у ССГ-тварин – на 23,4 % ($p < 0,05$), у НСГ-тварин – на 42,9 % ($p < 0,05$). У свою чергу активність каталази підвищувалася: у ССГ-тварин – на 62,2 % ($p < 0,05$), у НСГ-тварин – на 40,4 % ($p < 0,05$). За активністю цих антиоксидантних ферментів істотних відмінностей

на тлі ГРДС у групах тварин із різною стійкістю до гіпоксії не відмічалось ($p > 0,05$).

У свою чергу вміст у сироватці крові SH-груп на тлі ГРДС в обох дослідних групах знижувався: у ССГ-тварин – на 20,4 % ($p < 0,05$), у НСГ-тварин – на 14,3 % ($p < 0,05$), однак відмінності між дослідними групами виявилися статистично не достовірними ($p > 0,05$). Так само на тлі ГРДС знижувалася величина АПІ: у ССГ-тварин – у 2,4 рази ($p < 0,05$), у НСГ-тварин – у 4,2 рази ($p < 0,05$). При цьому у групі ССГ-тварин показник виявився на 58,8 % більшим ($p < 0,01$).

Застосування з метою корекції інсуфляції кисню (табл. 1) супроводжувалося зростанням активності СОД, рівень якої у ССГ-тварин збільшився на 18,7 %, що статистично достовірно не відрізнялося як від контрольної групи, так і групи тварин з експериментальним ГРДС ($p > 0,05$). У свою чергу в НСГ-тварин показник значно збільшувався й на 95,6 % перевищував рівень тварин без корекції ($p < 0,05$) і на 11,7 % контрольних тварин ($p < 0,05$). Слід відмітити, що між дослідними групами відмінності активності СОД були неістотними ($p > 0,05$).

Таблиця 1
Показники антиоксидантного захисту в умовах ГРДС та його корекції інсуфляцією кисню ($M \pm m$)

Показник	Стійкість до гіпоксії	Контроль (n=6/6)	ГРДС (n=7/5)	ГРДС + кисень (n=8/7)
СОД, ум. од. · мг ⁻¹	ССГ	0,697±0,023	0,534±0,010*	0,634±0,035
	НСГ	0,757±0,027	0,432±0,032*	0,845±0,028**
p		>0,05	>0,05	>0,05
Каталаза, ум. од. · кг ⁻¹	ССГ	0,193±0,010	0,313±0,010*	0,243±0,021#
	НСГ	0,220±0,012	0,309±0,04*	0,303±0,008*
p		>0,05	>0,05	<0,05
SH-групи, мкмоль · л ⁻¹	ССГ	0,998±0,023	0,794±0,020*	0,910±0,050
	НСГ	0,820±0,045	0,703±0,038*	0,763±0,017
p		<0,01	>0,05	<0,05
АПІ, ум. од.	ССГ	11,22±0,49	4,59±0,20*	5,60±0,59*
	НСГ	12,11±0,67	2,89±0,12*	3,96±0,08**
p		>0,05	<0,01	<0,05

Примітки: * – відмінності стосовно контрольної групи статистично достовірні ($p \leq 0,05$); # – відмінності стосовно групи тварин із ГРДС статистично достовірні ($p \leq 0,05$); p – достовірність відмінностей між групами ССГ- і НСГ-тварин; n – кількість спостережень: у чисельнику ССГ-тварин, у знаменнику НСГ-тварин

Під впливом інсуфляції кисню активність каталази зменшувалася в обох дослідних групах: у ССГ-тварин – на 22,4 % ($p < 0,05$) і досягав рівня контролю ($p > 0,05$). У НСГ-тварин він практично не

змінювався, залишався на рівні тварин без корекції ($p>0,05$), і продовжував бути істотно більшим, ніж у контрольній групі ($p<0,05$). Слід відмітити, що у ССГ-тварин показник ставав істотно меншим, ніж у групі НСГ-тварин (на 19,8 %, $p<0,05$).

Вміст SH-груп під впливом інсуфляції кисню в обох дослідних групах збільшувався порівняно із тваринами без корекції, досягаючи рівня контрольних тварин: у ССГ-тварин – на 14,6 %, у НСГ-тварин – на 8,5 % ($p>0,05$). При цьому у ССГ-тварин величина досліджуваного показника залишалася статистично достовірно більшою, ніж у НСГ-тварин (на 19,3 %, $p<0,05$).

Під впливом корекції підвищувалася й величина АПІ: у ССГ-тварин – на 22,0 %, що виявилось статистично не достовірним й показник продовжував бути істотно меншим від контрольної групи (на 50,1 %, $p<0,05$). У НСГ-тварин показник збільшувався у порівнянні із тваринами без корекції на 37,0 % ($p<0,05$), проте продовжував у 3,0 рази бути меншим від рівня контролю ($p<0,05$).

Таким чином, у контрольній групі не відмічається істотних відмінностей за активністю СОД та каталази, а також величиною АПІ тканини печінки у групах ССГ- і НСГ-тварин. Вміст SH-груп у ССГ-тварин є більшим. В умовах експериментального ГРДС активність СОД і каталази та вміст SH-груп у дослідних групах знижуються у порівнянні із контролем. При цьому відсутні статистично значущі відмінності за їх величиною між дослідними групами. Так само зменшується й величина АПІ тканини печінки. У групі ССГ-тварин цей показник є більшим, ніж НСГ-тварин.

Застосування інсуфляції кисню в умовах експериментального ГРДС призводить до нормалізації активності СОД і каталази тканини печінки у групі ССГ-тварин та її ще більшого зростання у групі

НСГ-тварин, сприяє зростанню вмісту SH-груп в обох дослідних групах, який досягає рівня контролю та супроводжується підвищенням величини АПІ тканини печінки у групі НСГ-тварин.

Після застосування з метою корекції субстанції “КД-234” (табл. 2) активність СОД практично не змінювалася у порівнянні із тваринами без корекції ($p>0,05$) і продовжувала залишатися істотно меншою, ніж у контролі: у ССГ-тварин – на 26,0 % ($p<0,05$), у НСГ-тварин – на 35,0 % ($p<0,05$). При цьому в обох дослідних групах відмінності активності СОД були не істотними ($p>0,05$).

У свою чергу активність каталази у групі ССГ-тварин збільшувалася, перевищуючи рівень тварин без корекції на 47,0 % ($p<0,05$), а контрольну групу – у 3,7 рази ($p<0,05$). У НСГ-тварин величина показника практично не відрізнялася від аналогічного тварин без корекції і на 50,0 % перевищувала рівень контролю ($p<0,05$).

Внаслідок застосування субстанції “КД-234” не відмічалось істотних відхилень у порівнянні із тваринами без корекції вмісту в сироватці крові SH-груп, які продовжували залишатися статистично достовірно меншими від контролю: у ССГ-тварин – на 25,6 % ($p<0,05$), у НСГ-тварин – на 27,6 % ($p<0,05$). Між дослідними групами цей показник суттєво не відрізнявся ($p>0,05$).

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

Таблиця 2

Показники антиоксидантного захисту в умовах ГРДС та його корекції субстанцією “КД-234” ($M\pm m$)

Показник	Стійкість до гіпоксії	Контроль (n=6/6)	ГРДС (n=7/5)	ГРДС + “КД-234” (n=9/6)
СОД, ум. од. · мг ⁻¹	ССГ	0,697±0,023	0,534±0,010*	0,516±0,021*
	НСГ	0,757±0,027	0,432±0,032*	0,492±0,046*
p		>0,05	<0,05	>0,05
Каталаза, ум. од. · кг ⁻¹	ССГ	0,193±0,010	0,313±0,010*	0,460±0,035*#
	НСГ	0,220±0,012	0,309±0,04*	0,330±0,019*
p		>0,05	>0,05	<0,05
SH-групи, мкмоль · л ⁻¹	ССГ	0,998±0,023	0,794±0,020*	0,743±0,058*
	НСГ	0,820±0,045	0,703±0,038	0,594±0,046*
p		<0,01	>0,05	>0,05
АПІ, ум. од.	ССГ	11,22±0,49	4,59±0,20*	11,68±1,14#
	НСГ	12,11±0,67	2,89±0,12*	5,60±0,47*#
p		>0,05	<0,01	<0,01

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

Введення з метою корекції реамберину (табл. 3) у порівнянні з тваринами без корекції супроводжувалося збільшенням у тканині печінки активності СОД: у ССГ-тварин – на 27,9 % ($p < 0,05$), що досягало рівня контролю ($p > 0,05$).

У НСГ-тварин показник теж підвищувався: на 27,3 % ($p < 0,05$), проте не досягав рівня контролю й виявився істотно нижчим (на 27,3 %, $p < 0,05$). Також він був нижчим і в порівнянні із групою ССГ-тварин (на 19,5 %, $p < 0,01$).

У свою чергу активність каталази під впливом реамберину практично не змінювалася в обох дослідних групах й продовжувала залишатися статистично достовірно більшою, ніж у контролі: у ССГ-тварин – на 64,8 % ($p < 0,05$), у НСГ-тварин – на 45,4 % ($p < 0,05$). При цьому статистично значущих відмінностей між дослідними групами не спостерігалося ($p > 0,05$).

Аналогічна ситуація відмічалася й за вмістом SH-груп у сироватці крові дослідних груп тварин. В обох з них під впливом реамберину показник істотно не відрізнявся від рівня тварин без корекції ($p > 0,05$) і продовжував залишатися статистично достовірно меншим, ніж у контрольній групі: у ССГ-тварин – на 21,9 % ($p < 0,05$), у НСГ-тварин – на 21,3 % ($p < 0,05$). В цьому випадку у групі ССГ-тварин показник виявився істотно більшим, ніж у групі НСГ-тварин (на 20,8 %, $p < 0,05$).

Величина АПІ під впливом реамберину в порівнянні із тваринами без корекції істотно зростала в обох дослідних групах: у ССГ-тварин – на 80,8 % ($p < 0,05$), у НСГ-тварин – у 2,2 рази ($p < 0,05$). При цьому вона не досягала рівня контролю і в ССГ-тварин була меншою на 26,0 % ($p < 0,05$), у НСГ-тварин – на 47,3 % ($p < 0,05$). Статистично значущих відмінностей величини АПІ між дослідними групами на тлі застосування реамберину не спостерігалося ($p > 0,05$).

Таким чином, при моделюванні ГРДС застосування реамберину у порівнянні із групою тварин без корекції супроводжується суттєвим зростанням активності СОД у тканині печінки в обох дослідних групах із нормалізацією показника у групі ССГ-тварин, практично не впливає на активність каталази тканини печінки та вміст SH-груп сироватки крові, сприяє підвищенню величини АПІ тканини печінки.

6. Обговорення результатів дослідження

В умовах експериментального ГРДС активність СОД і каталази та вміст SH-груп у дослідних групах знижуються у порівнянні із контролем. У результатах дослідження [14] зазначено, що тканина печінки низькостійких до гіпоксії щурів володіє значно нижчими антирадикальними й антиоксидантними властивостями, стосовно тварин з фенотипом високої стійкості до гіпоксії. Результати іншого дослідження вказують на те, що високостійкі до гіпоксії щурі характеризуються більш високим рівнем мітосомального окиснення печінки, порівняно з низькостійкими [15].

Таблиця 3

Показники антиоксидантного захисту в умовах ГРДС та його корекції реамберином ($M \pm m$)

Показник	Стійкість до гіпоксії	Контроль (n=6/6)	ГРДС (n=7/5)	ГРДС + реамберин (n=7/6)
СОД, ум. од. · мг ⁻¹	ССГ	0,697±0,023	0,534±0,010*	0,683±0,013#
	НСГ	0,757±0,027	0,432±0,032*	0,550±0,014*#
p		>0,05	<0,05	<0,01
Каталаза, ум. од. · кг ⁻¹	ССГ	0,193±0,010	0,313±0,010*	0,318±0,027*
	НСГ	0,220±0,012	0,309±0,04*	0,320±0,012*
p		>0,05	>0,05	>0,05
SH-групи, мкмоль · л ⁻¹	ССГ	0,998±0,023	0,794±0,020*	0,779±0,033*
	НСГ	0,820±0,045	0,703±0,038	0,645±0,011*
p		<0,01	>0,05	<0,05
АПІ, ум. од.	ССГ	11,22±0,49	4,59±0,20*	8,30±1,72*#
	НСГ	12,11±0,67	2,89±0,12*	6,38±0,20*#
p		>0,05	<0,01	>0,05

Введення субстанції “КД-234” в умовах експериментального ГРДС супроводжується підвищенням активності каталази та нормалізацією величини АПІ тканини печінки у ССГ-тварин та практично не впливає на активність СОД тканини печінки та вміст SH-груп сироватки крові. Науковцями доведено, що профілактичне застосування похідних ксантину попереджає витрачання каталази на розщеплення пероксиду водню, зберігаючи даний показник на рівні, що не відрізняється від такого в інтактних тварин в усі терміни дослідження [16, 17]. Механізм антиоксидантної дії найактивніших сполук пов'язують як із відновними властивостями сульфідної групи, так із комплексоутворюючими властивостями карбоксильної групи, що гальмують процеси вільнорадикального окиснення в реакціях Фентона і Габера-Вейса [18, 19]. В ряді 3-заміщених, 7-заміщених, 8-заміщених теофіліну виявлені речовини, які мають високу біологічну активність та представляють для практичної медицини значний інтерес. Науковці Тернопільського державного медичного університету попередньо встановили, що похідна ксантину – сіль 3-(8-бромо-1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1Н-пурин-7(6Н)-іл)пропаноату (субстанція “КД-234”) при одноразовому введенні тваринам до моделювання гострої гіпоксичної гіпоксії збільшує стійкість до гіпоксії [20]. У даному дослідженні показано, що, крім антигіпоксичної активності, дана субстанція володіє антирадикальними властивостями, що практично не відрізняються від таких у ССГ-тварин під впливом реамберину.

Застосування реамберину у порівнянні із групою тварин без корекції супроводжується суттєвим зростанням активності СОД у тканині печінки в обох

дослідних групах із нормалізацією показника у групі ССГ-тварин. Загалом, реамберин є високоактивним стимулятором утилізації кисню за умов гіпоксії [21]. Ряд авторів дослідив, що реамберин гальмує процеси ліпопероксидації, активує протиоксидантні властивості крові, має мембраностабілізуючий ефект щодо клітинних та субклітинних біомембран гепатоцитів [22, 23]. Такі дані дають підстави вважати патогенетично обґрунтованим і перспективним використання комбінації субстанції “КД-234” і реамберину в комплексному лікуванні ГРДС в експерименті.

7. Висновки

1. В умовах гострого респіраторного дистрес-синдрому активність СОД, каталази та вміст SH-груп у тварин з різною стійкістю до гіпоксії знижуються стосовно контролю ($p < 0,05$). У групі ССГ- тварин цей показник є більшим, ніж НСГ-тварин.

2. Застосування інсуфляції киснем в умовах експериментального дистрес-синдрому призводить до нормалізації активності СОД і каталази, вмісту SH-груп у тварин з різною стійкістю до гіпоксії.

3. Введення субстанції “КД-234” супроводжується достовірним підвищенням активності каталази (на 47,0 %) та нормалізацією антиоксидантно-прооксидантного індексу (на 25,0 %) у тканинах печінки ССГ-тварин, стосовно групи без корекції, та практично не впливає на показники сироватки крові.

4. При введенні реамберину зростає активність СОД (на 27,5 %) у гомогенаті печінки в обох дослідних групах із нормалізацією показника у ССГ-тварин та підвищується антиоксидантно-прооксидантний індекс тканин печінки ($p < 0,05$).

Література

1. Matthay, M. A. The acute respiratory distress syndrome [Text] / M. A. Matthay, L. B. Ware, G. A. Zimmerman // *Journal of Clinical Investigation*. – 2012. – Vol. 122, Issue 8. – P. 2731–2740. doi: 10.1172/jci60331
2. Bhatia, M. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome [Text] / M. Bhatia, S. Moochhala // *The Journal of Pathology*. – 2004. – Vol. 202, Issue 2. – P. 145–156. doi: 10.1002/path.1491
3. Чеснокова, Н. П. Источники образования свободных радикалов и их значение в биологических системах в условиях нормы [Текст] / Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, М. Н. Бизенкова // *Современные наукоемкие технологии*. – 2006. – № 6. – С. 28–34.
4. Chen, S. Association of interleukin 18 gene polymorphism with susceptibility to the development of acute lung injury after cardiopulmonary bypass surgery [Text] / S. Chen, L. Xu, J. Tang // *Tissue Antigens*. – 2010. – Vol. 76, Issue 3. – P. 245–249. doi: 10.1111/j.1399-0039.2010.01506.x
5. Davenport, A. Sudden onset of adult respiratory distress syndrome (ARDS) in a long standing chronic haemodialysis patient with lung calcification [Text] / A. Davenport // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2006. – Vol. 21, Issue 3. – P. 807–810. doi: 10.1093/ndt/gfk040
6. Березовский, В. А. Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности [Текст] / В. А. Березовский. – К.: Наукова думка, 1978. – 216 с.
7. Matute-Bello, G. Animal models of acute lung injury [Text] / G. Matute-Bello, C. W. Frevert, T. R. Martin // *American Journal Physiology*. – 2008. – Vol. 295, Issue 3. – P. 379–399. doi: 10.1152/ajplung.00010.2008
8. Гудима, А. А. HCl-індукований гострий респіраторний дистрес-синдром [Текст] / А. А. Гудима, М. І. Марушак, Г. Г. Габор, Т. В. Дацко, А. В. Доброродній // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. – 2010. – № 2. – С. 39–41.
9. Патент № 97063 UA. Спосіб оксигенотерапії дрібних лабораторних тварин. МПК G09B 23/28, A61B 10/00 [Текст] / Савчук С. О., Олійник О. В., Коробко Д. Б. – № u201410786; заявл. 02.10.14; опубл. 25.02.15, Бюл. № 4. – 4 с.
10. Коробейникова, Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой [Текст] / Э. Н. Коробейникова // *Лабораторное дело*. – 1989. – № 7. – С. 8–10.
11. Дубинина, Е. Е. Активность и изоферментный спектр СОД эритроцитов [Текст] / Е. Е. Дубинина, Л. Я. Сальникова, Л. Ф. Ефимова // *Лабораторное дело*. – 1983. – № 10. – С. 30–33.

12. Королюк, М. А. Метод определения активности каталазы [Текст] / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова и др. // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
13. Moffat, J. A. Investigations into the role of sulfhydryl groups in the mechanism of action of the nitrates [Text] / J. A. Moffat, P. W. Armstrong, G. S. Marks // Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. – 1982. – Vol. 60, Issue 10. – P. 1261–1266. doi: 10.1139/y82-185
14. Грек, О. Р. Влияние острой гипоксии на антиокислительную активность ткани печени у крыс с разной устойчивостью к гипоксии [Текст] / О. Р. Грек, В. И. Шарапов, Е. В. Тихонова и др. // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 4 – С. 62–64.
15. Безруков, В. В. Некоторые физиологические показатели и продолжительность жизни у крыс с различной устойчивостью к гипоксии [Текст] / В. В. Безруков, Г. И. Парамонова, Ю. Е. Рущкевич и др. // Проблемы старения и долголетия. – 2012. – Т. 21, № 4. – С. 431–443.
16. Lebedeva, M. A. Effects of Euphylline on Breathing Pattern and Chemosensitivity of the Respiratory System after Activation of GABA_B-receptors [Text] / M. A. Lebedeva, N. V. Sanotskaya, D. D. Matsievsky // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2010. – Vol. 149, Issue 4. – P. 400–404. doi: 10.1007/s10517-010-0955-7
17. Aleksandrova, K. V. Research of energotropic properties of 3-benzylxanthine derivative – prospectiveneuroprotector [Text] / K. V. Aleksandrova, S. V. Levich, I. F. Belenichev, A. S. Shkoda // International Journal of Pharmacy. – 2015. – Vol. 5, Issue 1. – P. 1–4.
18. Генчева, В. І. Створення потенційного нейропротектора (В-34) на основі 3-(8-метокси-2-метилхінолін--ілітіо)-2-гідроксипропанової кислоти [Текст] / В. І. Генчева, Л. О. Омелянчик, М. П. Завгородній та ін. // Вісник запорізького національного університету. – 2015. – № 1. – С. 164–173.
19. Бражко, О. О. Синтез і біологічна активність нових похідних 6-бромо-2-метил- 4-сульфанілхінолінів [Текст] / О. О. Бражко, Л. О. Омелянчик, І. Б. Лабенська, М. П. Завгородній // Ukrainica Bioorganica Acta. – 2014. – № 2. – P. 15–22.
20. Посохова, К. А. Фармакологічний скринінг потенційних антигіпоксантів – похідних ксантину [Текст] / К. А. Посохова, М. М. Корда, М. Р. Хара та ін. // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – № 1 (12). – С. 123–125.
21. Клигуненко, Е. Н. Реамберин – новый органопротектор при критических состояниях [Текст]: метод. рек. / Е. Н. Клигуненко. – Днепропетровск, 2004. – 28 с.
22. Оболенский, С. В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний [Текст] / С. В. Оболенский. – СПб., 2002. – 22 с.
23. Романцов, М. Реамберин – спектр применения [Текст] / М. Романцов // Врач. – 2002. – № 12. – С. 46–48.

Дата надходження рукопису 22.05.2017

Марущак Марія Іванівна, доктор медичних наук, доцент, кафедра функціональної діагностики та клінічної патофізіології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001
E-mail: marushchak@tdmu.edu.ua

Савчук Самвел Олексійович, кафедра анестезіології та реаніматології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001
E-mail: samvel_s@ukr.net

Гевко Уляна Петрівна, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001
E-mail: hevko@tdmu.edu.ua

Олійник Олександр Валентинович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра анестезіології та реаніматології, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського», майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001
E-mail: oliynyko@tdmu.edu.ua