

Винахід відноситься до медицини, а саме до вирішення методичних питань моделювання ендотоксикозу постратравматичного генезу при різних екстремальних станах організму.

Лікування хворих з важкою механічною травмою різного генезу, включаючи оперативні втручання, є однією з актуальних проблем сучасної медицини. Незважаючи на значне поліпшення роботи швидкої і спеціалізованої медичної допомоги, у тому числі відділень інтенсивної терапії, а також усе зростаюча кількість наукових досліджень, присвячених різним питанням травматичної хвороби, летальність при ній залишається високою. У структурі травматизму мирного часу множинні і поєднані ушкодження (політравма) досягають 12-15% від усіх травм. При цьому тенденція до їхнього збільшення зберігається. Дана проблема є особливо актуальною в умовах великого промислового регіону Донбасу, де нерідко мають місце аварії і катастрофи у вугільних шахтах і на гірничо-металургійних підприємствах.

В даний час є аксіомою той факт, що в патогенетичному ланцюзі травматичної хвороби і як наслідку синдрому поліорганної недостатності, однією з центральних ланок є ендотоксикоз, що обумовлює розлади гомеостазу різного ступеня вираженості. Ендогенна інтоксикація, виникає, як правило, при захворюваннях і ускладненнях, пов'язаних зі значним ушкодженням м'яких тканин, посиленими процесами катаболізму, недостатністю функції печінки і нирок, а також в силу порушення процесів мікроциркуляції і регуляції агрегатного стану крові і лімфи, порушеннях газообміну, функції імунної системи.

Пріоритетним напрямком, в лікуванні синдрому ендогенної інтоксикації, є пошук і розробка нових високоєфективних і безпечних засобів, саме патогенетичної фармакотерапії цього невідкладного стану. Разом з тим коректність проведення такого роду досліджень цілком залежить від адекватності експериментальної моделі, що у максимальному ступені відповідає реальним клінічним умовам формування синдрому ендогенної інтоксикації.

У літературі [1-3, 5] описані різні способи моделювання ендотоксикозу, однак, вони мають ряд істотних недоліків і не завжди відповідають вимогам до експериментальних моделей синдрому ендогенної інтоксикації.

Існує відомий спосіб моделювання ендотоксикозу у щурів [4], використаний нами як прототип, суть якого полягає у внутрішньоочеревинному введенні ендотоксину (ліпополісахарид у дозі 3-15 мг/кг). Такий спосіб моделювання ендотоксикозу в залежності від дози ендотоксину відповідає компенсованому сепсису чи септичному шоку важкого ступеня у людини.

До недоліків прототипу відносяться:

1. Речовина, що викликає ендотоксикоз, містить обмежений спектр токсичних властивостей.
2. Вираженість ступеня ендотоксикозу залежить від дози, шляху введення, тривалості ендотоксичного навантаження, що певною мірою, перешкоджає уніфікації патології, що моделюється.
3. Ступінь вираженості ендотоксикозу не має прогресуючого характеру розвитку від легкого ступеня до максимально важкого, що є істотною перешкодою в плані коректного пошуку високоєфективних засобів фармакотерапії даного патологічного стану.
4. При болюсному введенні ендотоксину неможливо точно створити максимально наближений до реальних умов стан, тому що надмірне ендотоксичне навантаження не дозволяє в повному обсязі реалізувати компенсаторні механізми організму лабораторної тварини.
5. Існуюча модель ендотоксикозу не ускладнюється супутніми стрес-факторами, що мають місце в реальних умовах.

6. Вартість ліпополісахариду в середньому: 5г - 70гр.

Ціль винаходу: розробка оригінальної моделі синдрому ендогенної інтоксикації, що відповідає адекватному відтворенню клінічної ситуації.

Спосіб, що заявляється, полягає в проведенні оперативного втручання у лабораторних тварин (щурів) під загальною анестезією (1% розчину тіопенталу натрію внутрішньоочеревинно в дозі 70 мг/кг).

Оперативне втручання здійснюється в обсязі лапаротомії, з наступною перфорацією товстого кишечника голкою Дюфо і надалі поширене ушивання передньої черевної стінки.

Приклад 1

Дослідження виконані на 76 щурах лінії «Вістар» масою 160-200г. Тварини були розділені на 3 групи. Перша група 28 тварин (тварини, у яких моделювання синдрому ендогенної інтоксикації проводили за запропонованим нами способом з перфорацією товстої кишки).

Хід операції. Після фіксації щурів, виконується серединний абдомінальний розріз, розкриття черевної порожнини, проводиться ревзія кишечника, ободочну кишку перфорують трьома отворами діаметром 3мм кожне. Післяопераційну рану і м'які тканини ушивають поширено, шовковою лігатурою, по 5-6 швів, з наступною обробкою операційної рани спиртовим розчином брильянтового зеленого. Друга група (28 тварин) - хібнооперовані тварини (операція лапаротомії, ревзія черевної порожнини без перфорації товстого кишечника, ушивання черевної порожнини з наступною обробкою операційної рани - без перфорації кишечника). Третя група, (20 щурів) - інтактні тварини. Результати інструментального і лабораторного обстеження тварин представлені в табл.1 і табл.2.

Летальність у першій групі складала 100% на протязі 12-36 годин після закінчення операції, у другій і третій групах у досліджуваний термін загинили тварин не реєструється.

Як видно з таблиці 1, у першій групі тварин відзначається напруга симпатико-адреналової системи, що виявляється значним ($P < 0,001$) підвищенням артеріального тиску, на тлі синдрому «малого викиду», зменшення частоти серцевих скорочень (ЧСС), централізацією кровообігу, периферичною вазоконстрикцією, про яку свідчить вірогідно значиме зниження температури тіла. Зменшення частоти дихальних рухів характерно для розвитку токсичної енцефалопатії, гноблення функції центральної нервової системи. Таким чином, можна зробити висновок, що в першій групі тварин розвивається виражений синдром ендогенної інтоксикації.

Таблиця 1

Показники гемодинаміки і газообміну у лабораторних тварин

Група	АТс мм. рт.ст.	АТд мм. рт.ст.	ЧД у хв.	ЧСС у хв	t°C
Перша	182±5 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01	85±3 P ₁ <0,05 P ₂ >0,05	39±1 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	336±12 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	29,2±0,8 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05
Друга	149±9 P ₁ <0,01	70±6 P ₁ >0,05	70±1 P ₁ <0,001	407±5 P ₁ <0,001	30,9±0,5 P ₁ <0,05
Третя	116±2	65±5	80±1	453±2	32,8±0,5

P₁-вірогідність у порівнянні з інтактними.

P₂- вірогідність у порівнянні з хібнооперованими

Умовні позначки:

АТс - артеріальний тиск систолічний.

АТд - артеріальний тиск діастолічний.

ЧД - частота дихання.

ЧСС - частота серцевих скорочень.

t°C- температура тіла.

В другій групі відзначалися незначні зміни показників АТ, ЧД, ЧСС, t°C у порівнянні з третьою групою (інтактними тваринами), були обумовлені травматичним впливом (операційний стрес) без розвитку синдрому ендогенної інтоксикації.

Результати лабораторних досліджень, наведені в табл.2 та свідчать про те, що в першій групі тварин за рівнем середніх молекул відзначається найбільш виражений ендотоксикоз, що відповідає III ступеню важкості стану, у відмінності від другої і третьої груп, де ендотоксикоз відповідав I ступеню важкості стану.

Таблиця 2

Ступінь ендогенної інтоксикації, оцінюваний за рівнем середніх молекул

Маркер ендогенної інтоксикації	Група		
	1	2	3
Рівень середніх молекул, усл. ед.(λ=254нм.)	0,088±0,004 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	0,019±0,002 P ₁ <0,001	0,008±0,001

P₁-вірогідність у порівнянні з інтактними.

P₂-вірогідність у порівнянні з хібнооперованими

Переваги моделі, що заявляється:

1. Кишечник містить максимально широкий спектр ендогенних речовин, які викликають синдром ендогенної інтоксикації, що має місце в реальних клінічних умовах.

2. Розвиток ендотоксикозу не залежить від дози токсиканту, який викликає патологічний процес, що і відповідає клінічній ситуації.

3. Лабораторна тварина має постійне ендотоксичне навантаження в динаміці, що дозволяє проводити адекватний скринінг потенційних засобів фармакокорекції ендотоксикозу.

4. Процес формування ендотоксикозу проходить усі стадії розвитку: від мінімальної до максимальних ступенів важкості.

5. Ендотоксин постійно надходить у кров, що забезпечує стабільність моделювання експериментального стану, і цілком відповідає клінічній ситуації.

6. Ендотоксикоз поєднується з операційною травмою, що найбільшою мірою наближає запропоновану модель до реальних умов, у тому числі створюючи деякою мірою стресову ситуацію.

7. Економічна вигода, дешевизна методу.

Висновок. Запропонована модель ендотоксикозу в повному обсязі відповідає адекватному відтворенню клінічної картини досліджуваного патологічного стану.

ЛІТЕРАТУРА

1. Parker MM, Parrillo J.E. Septic shock: hemodynamics and pathogenesis // JAMA- 1983. -V.250. -P.3324-3327/.

2. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock/ Bone R.C, Fisher C.J., Clemner T.P. et al.// Engl. J. Med. -1987. -V.317. -P.653-658.

3. Peripheral lymph flow in sheep with bacterial peritonitis: evidence for increased peripheral microvascular permeability accompanying systemic sepsis/ Avila A, Warshawsky F., Sibbald W. et al.// Surgery. -1985. -V.97. -P.685-695.

4. Хромов О.С., Соловйов А.І., Стефанов О.В. Моделювання ендотоксичного та септичного шоку у гризунів (методичні рекомендації) // - Київ: Міністерство охорони здоров'я. Державний фармакологічний центр, 2001. -20с.

5. Глумов В.Я., Кирьянов Н.А., Баженов Е.Л., Иванова Г.С.// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины -1994. -№12. -С.636-639.