

## РОЛЯТА НА IBUPROFEN ЗА ФОСФОЛИПИДНИЯ СЪСТАВ НА АЛВЕОЛАРНИЯ СЪРФАКТАНТ ПРИ СЕПТИЧЕН РЕСПИРАТОРЕН ДИСТРЕС СИНДРОМ, ПРЕДИЗВИКАН ОТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН ФЕКАЛЕН ПЕРИТОНИТ

С. Лазаров<sup>1</sup> и Р. Николов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Катедра по патологична физиология, МУ – София

<sup>2</sup>Катедра по фармакология и токсикология, МУ – София

## THE ROLE OF IBUPROFEN ON THE PHOSPHOLIPID COMPOSITION OF THE ALVEOLAR SURFACTANT IN THE CASE OF SEPTIC RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME CAUSED BY AN EXPERIMENTAL FECAL PERITONITIS

S. Lazarov<sup>1</sup> and R. Nikolov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathophysiology, Medical University – Sofia

<sup>2</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, Medical University – Sofia

**Резюме.** Респираторният дистрес синдром при възрастни (РДСВ) е широко разпространен клиничен синдром. В повечето случаи той е част от синдрома на многоорганна недостатъчност. Обикновено той е усложнение на Грам-негативен сепсис и септичен шок, които се причиняват от остър фекален перитонит при интраабдоминални инфекции. РДСВ се развива поради необратими увреждания в структурата и функцията на белодробната сърфактантна система и преди всичко на алвеоларния сърфактант (АС). Въпреки големите подобрения в терапията и поддържащите грижи за болните с РДСВ смъртността за последните десет години е 50-60%. Ние проведохме проучване върху АС на плъхове с експериментален модел на септичен РДСВ, третирани с *Ibuprofen*. Изследвахме общото количество и процентното съотношение на сърфактантните фосфолипиди и количественото съотношение между основните фосфолипидни фракции. Установихме статистически достоверни благоприятни промени в изследваните показатели на третираните с *Ibuprofen* животни.

**Ключови думи:** респираторен дистрес синдром при възрастни, остър фекален перитонит, сепсис, септичен шок, алвеоларен сърфактант, сърфактантни фосфолипиди, *Ibuprofen*

**Адрес за кореспонденция:** Доц. д-р Симеон Лазаров, дм, Катедра по патологична физиология, Медицински факултет, Медицински университет, бул. "Св. Георги Софийски" № 1, 1431 София, GSM: 0987 751 493

**Summary.** The respiratory distress syndrome in adults (ARDS) represents a highly expanded clinical syndrome. In most cases it is a component of the multiple organ dysfunctions syndrome (MODS). Usually it is resulting from the complications of Gram-negative sepsis and septic shock, which in their turn are caused by the acute fecal peritonitis, as a result of intra-abdominal infections – one of the basic problems of abdominal surgery. ARDS is developed due to irreversible structural and functional injuries in the lung surfactant system (LSS) and mainly in the alveolar surfactant (AS). Despite of serious improvement in the therapy and in the intensive cares for the patients with ARDS, the mortality is about 50-60% for the last ten years. We investigated the AS of rats in experimental model of sepsis ARDS, treated by *Ibuprofen*. We studied the total quantity and the percent ratio of the surfactant phospholipids and the quantity ratio between the basic phospholipid fractions in the AS. We found a statistically true favorable changes in the studied indicators of the treated with *Ibuprofen* animals.

**Key words:** Adult respiratory distress syndrome, acute fecal peritonitis, sepsis, septic shock syndrome, alveolar surfactant, surfactant phospholipids, *Ibuprofen*

**Address for correspondence:** Assoc. Prof. Simeon Lazarov, PhD, Department of Pathophysiology, Medical Faculty, Medical University, 1 Sv. G. Sofiyski St., Bg – 1431 Sofia, GSM: 00359 987 751 493

## УВОД

Респираторният дистрес синдром при възрастни (РДСВ) е широко разпространен клиничен синдром на остра дихателна недостатъчност (средно около 100 000-200 000 случая в САЩ и средно около 3-4/100 000 лица в Европа). Той възниква вследствие на тежки дифузни белодробни лезии с различна етиология и патогенеза, при пациенти с първично неувредени бели дробове. Често пъти РДСВ е асоцииран с подчертано катастрофална вътрешна или хирургична патология и многоорганни увреждания. Всеобщото мнение сега е, че РДСВ представлява най-тежката форма на остро белодробно увреждане (ОБУ). Последното може да се дефинира като "динамична промяна в структурата на алвеолите, водеща до увреждане обмяната на газовете" [1, 7, 8, 9, 22, 23].

Най-често РДСВ възниква като усложнение на Грам-негативния сепсис и септичния шок. Те се характеризират с тежки и необратими патологични промени в органите и тъканите, с резистентност към терапия и с висока смъртност. За това основна роля играе синдромът на многоорганна недостатъчност (СМО) и в частност РДСВ. Последният се характеризира с тежки нарушения в дихателните функции (вентилация, перфузия, газова обмяна и дихателна механика). Всичко това води до възникване на остра дихателна недостатъчност (ОДН), която най-често е с фатален край [1, 2, 3, 7, 8, 9, 22, 23].

Често пъти Грам-негативният сепсис и септичният шок са усложнение на острия фекален перитонит, в резултат на вътрекоремни инфекции. При около 20% от случаите той се причинява от патологични процеси на дебелото черво (дивертикулит, хроничен улцерохеморагичен колит, цекален и колонен вътрелуменен карцином, инкарцерирана херния, волвулус и др.) с последваща перфорация [10, 11, 13, 16, 20, 21].

Патогенезата на РДСВ е възпалителна и протича в три стадия: ексудативен стадий, стадий на увреждане на алвеоло-капилярната стена и белодробната сърфактантна система и пролиферативен (хроничен) стадий. Ключово звено в патогенезата на РДСВ е увреждането на структурата и функцията на белодробната сърфактантна система (БСС) – пневмоцити тип I и II, осмиефилни ламеларни телца, тубуларен миелин, миелинови фигури и алвеоларен сърфактант (АС) [1, 7, 8, 9, 22, 23].

Въпреки големите подобрения в терапията и поддържащите грижи за болните с РДСВ смъртността е около 50-60% за изминалото десетилетие. Около 15-20% от смъртните случаи произтичат от неуправляеми трудно излечими белодробни увреждания. Почти всички смъртни случаи настъпват в рамките на 30 дни след началото на РДСВ [1, 7, 12, 17, 19, 22, 23].

Терапията на РДСВ е комплексна. Тя се разделя на: 1. Класическа радикална терапия; 2. Класическа поддържаща терапия; 3. Терапия за пълно прекъсване на механизмите на възпаление и ОБУ; и 4. Терапия за връщане към нормата на увредените физиологични функции на белите дробове. Все още не е открит "вълшебният курсум" за лечение на сепсис, септичен шок и РДСВ. Поради това проучванията, свързани с нови медикаменти за лечение на сепсис, септичен шок и РДСВ, са от важно значение за клиничната практика [1, 12, 17, 19, 22, 23].

Сред най-широко изследваните лекарства за лечение на РДСВ са инхибиторите на ензима циклооксигеназа (COX). Циклооксигеназните метаболити на арахидоновата киселина са важни възпалителни медиатори. Те участват активно в патогенезата на сепсиса, септичния шок и РДСВ. От основно значение са тромбоксан  $A_2$  ( $TxA_2$ ), като вазоконстриктор и промотор на тромбоцитната агрегация; простагландин  $I_2$  ( $PgI_2$ ), като вазодилатор и антиагрегант, който подпомага уврежданията; и простагландините  $E_1$  и  $E_2$  ( $PgE_1$  и  $PgE_2$ ), като вазодилатори с имunosупресорни ефекти и антагонисти на левкотриените. Проучването на ибупрофена при болни със сепсис показва понижаване нивото на тези медиатори и вследствие на това е подходящ за клинична употреба. Подобни данни са получени за индометацина и меклофенамина [1, 12, 17, 19, 22, 23].

Съществуват две изоформи на COX – конститутивна (COX-1) и възпалителна (COX-2), между които има 59-60% хомоложност. COX-1 се експресира физиологично в почти всички клетки (с изключение на тромбоцитите, ендотелните и бъбречните тубуларни клетки). Нейната експресия не подлежи на регулация. COX-2 се експресира в клетките под действието на различни възпалителни медиатори, включително ендотоксин (LPS), тумор-некротизиращ фактор (TNF $\alpha$ ), интерлевкин-1 бета (IL-1 $\beta$ ), интерлевкин-6 (IL-6),  $TxA_2$ , серотонин (5-HT), ендотелин 1 (ET-1) и др. Всички те активират каскади от сигнал-предаващи вътреклетъчни фосфопротеинкинази (Ras/Rac1/MEKK-1/JNK и PKC/p42/p44MAPK/p38 MAPK). Последните активират редица транскрипционни фактори (NF- $\kappa$ B, NF-IL-6, AP-2, PE-3, Sp-1, GATA-1), които повишават многократно експресията на гена за COX-2 [2, 18].

От неселективните COX инхибитори доказан експериментално и клинично ефект в терапията на сепсиса засега има единствено Ibuprofen [2, 18]. При преглед на световната литература обаче ние не открихме експериментални и клинични проучвания върху фосфолипидния състав на АС при остър фекален перитонит и септичен РДСВ, третирани с COX-1,2 инхибитори и в частност с Ibuprofen.

Целта на настоящата работа е да проучим в динамика промените във фосфолипидните фракции (сфингомиелин – СМ, фосфатидилхолин – ФХ, фосфатидилсерин – ФС, фосфатидилинозитол – ФИ, фосфатидил-етаноламин – ФЕ, и фосфатидилглицерол) и тоталните фосфолипиди (ТФЛ) на АС, при експериментален фекален перитонит, септичен шок и РДСВ, и експерименталното им лечение с СОХ неселективния инхибитор Ibuprofen при плъхове. Използването на тези молекулни маркери, а не параклинични показатели, би ни дало несравнимо по-голяма и по-точна информативност за ефекта от едно такова лечение.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Експерименталните проучвания проведохме върху 40 мъжки бели плъха, порода Wistar, със средно тегло  $180 \pm 25$  g. Подборът на пола се базира на факта, че при мъжките плъхове липсват циклични промени в серумните концентрации на половите стероиди и тестостеронът не влияе върху синтеза, секрецията и деградацията на АС.

Животните бяха разделени в 4 групи – I контролна (K1) (5 плъха, изследвани на 8-ия час), II контролна (K2) (5 плъха, изследвани на 12-ия час), I експериментална (E1) (10 плъха, изследвани на 8-ия час) и II експериментална (E2) (10 плъха, изследвани на 12-ия час). III експериментална (E3) (10 плъха, третирани с Ibuprofen и изследвани на 8-ия час) и IV експериментална (E4) (10 плъха, третирани с Ibuprofen и изследвани на 12-ия час).

Животните от експерименталните групи E3 и E4 бяха третирани с Ibuprofen (Nurofen®) – Boots Healthcare International.

В експерименталната медицина за моделиране на сепсис и септичен шок се използват различни животински модели на остър фекален перитонит [8, 10, 11, 13, 16, 20, 21]. При модела, описан от Шалимов и съавт. (1989), той се моделира чрез цекална лезия [8, 10, 11]. При друг модел острият фекален перитонит се моделира чрез имплантиране в перитонеума на желатинова капсула с фекално съдържимо [13, 16, 20, 21]. Всички тези модели се основават на факта, че нормалната флора (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Enterobacter*, *Bacterioides fragilis*, *Fusobacterium*, *Clostridium* spp., *Enterococci*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.) на дебелочревното съдържимо на различни лабораторни животни (напр. плъхове) се среща и в дебелочревното съдържимо на човека [13, 16, 20, 21]. Нашият модел на остър експериментален фекален перитонит е много сходен с този, описан от Шалимов и съавт. (1989) [8, 10, 11]. Вместо цекална лезия обаче ние извършваме лезия на *colon descendens*. Този модел е максимално сходен с човешката пато-

логия [13, 16, 20, 21], поради което е най-подходящ за експериментално моделиране на сепсис, септичен шок и септичен РДСВ.

Животните бяха оставени на глад, само с достъп до вода, 18 часа преди оперативната интервенция. Плъховете фиксирахме по гръб върху операционната маса. След обща анестезия с Nembutal 30 mg/kg т.м., на опитните животни (40 на брой) беше извършена долна срединна лапаротомия с големина на разреза 2-2.5 cm [8, 10, 11]. След отварянето на коремната кухина и откриването на колон десценденс се извърши колонна лезия с размер 1-1.5 cm. Оперативната интервенция приключи с последващо послойно възстановяване на коремната стена. На контролните животни (10 на брой) се направи т.нар. “лъжлива лапаротомия” – разрез с последващо послойно възстановяване на коремната стена без колонна лезия. Животните бяха отвързани и оставени свободни [8, 10, 11].

На 4-тия и 8-ия час след хирургичната интервенция на животните от експерименталните групи E3 и E4 се приложи интраперитонеално разтвор на Ibuprofen в доза 200 mg/kg телесна маса.

На 8-ия и 12-ия час след обща анестезия с Nembutal 30 mg/kg т.м., животните от контролните и експерименталните групи бяха трахеотомирани. В трахеята им се фиксира пластмасова канюла. През нея беше извършен бронхоалвеоларен лаваж (БАЛ) с леден физиологичен серум четирикратно по 5 ml. Лаважната течност (БАЛТ) събирахме в предварително силиконизирани стъклени съдове за избягване полепването на БАЛТ компонентите към техните стени. Подложихме БАЛТ на съответното биохимично изследване. Плъховете бяха евтаназирани в камера с въглероден оксид съгласно етичните норми за работа с експериментални животни.

Екстрахирахме липидите по метода на Folch et. al. [15]. Количественото определяне на сурфактантните фосфолипиди се извършва по метода на J. Stewart. Екстинцията беше определена на спектрофотометър Specol. Фосфолипидните фракции на БАЛ определяхме чрез тънкослойна хроматография на silica gel тънкослойни плаки (Merck). Като разтворител използвахме смес хлороформ/метанол/изопропанол/0.25% KCl/триетиламин (30/9/25/6/18). Резултатите обработихме статистически, използвайки t-критерия на Student.

## РЕЗУЛТАТИ

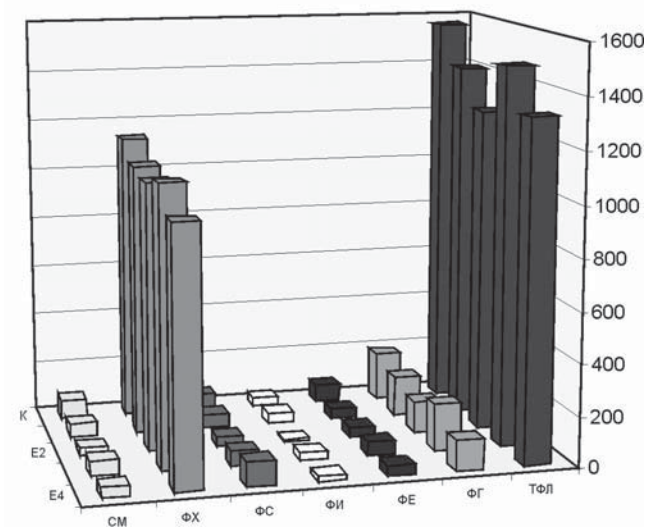
Всички изследвани биохимични параметри на контролните животни от I и II група показаха изключително сходни резултати. Поради това двете контролни групи животни бяха обединени в една обща контролна група (K).

Получените резултати от количественото изследване на фосфолипидния състав и ТФЛ на АС са представени на табл. 1 и фиг. 1. Резултатите показват статистически значимо понижение на ТФЛ, СМ, ФХ, ФС, ФЕ и ФГ при опитните животни от групи Е1 и Е2. Увеличено е количеството на ФИ при опитните животни от група Е1. При животни от групи Е3 и Е4 се наблюдава статистически значимо повишаване на ТФЛ, СМ, ФС, ФЕ и ФГ. При група Е3 се наблюдава покачване на ФХ, но при група Е4 той рязко се понижава. ФИ намалява статистически при животните от група Е3, но се увеличава при Е4.

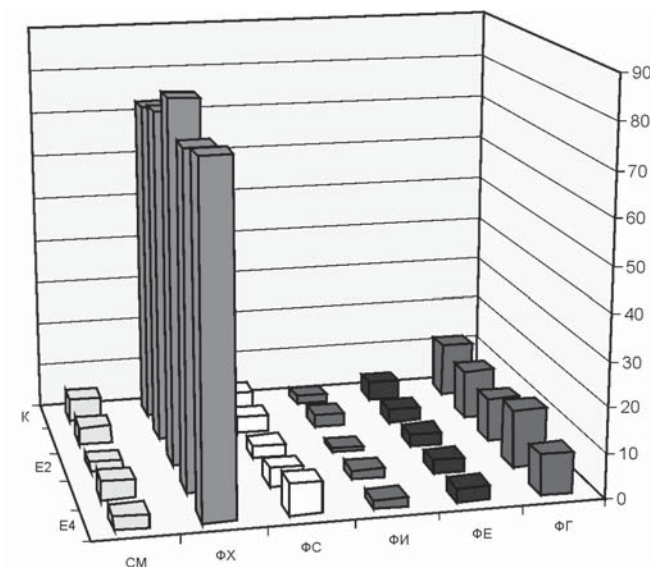
Получените резултати от изследването на процентното разпределение на фосфолипидните фракции на АС са представени на табл. 2 и фиг. 2. Резултатите показват понижение на СМ и ФГ и повишаване на ФХ при опитните животни от групи Е1 и Е2. ФС не се променя при Е1, но се понижава при Е2. ФИ се повишава при Е1, но спада при Е2. При животни от

групи Е3 и Е4 се наблюдава понижаване на ФХ. СМ и ФС не се променят при Е3, но се повишават при Е4. ФИ се понижава при Е3, но се повишава при Е4. ФЕ не се променя и при животните от Е3 и Е4. ФГ се повишава при Е3, но спада при Е4.

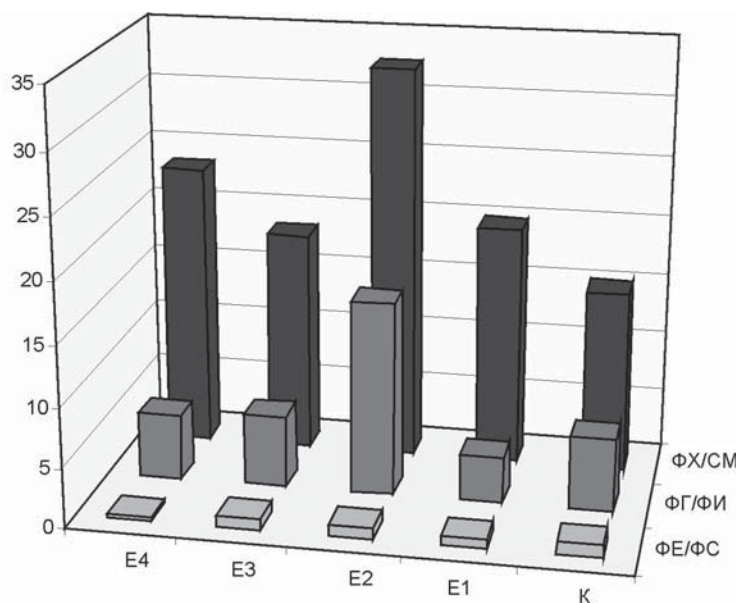
Получените резултати от изследване на количественото съотношение на фосфолипидните фракции на АС (ФХ/СМ, ФГ/ФИ и ФЕ/ФС) са представени на табл. 3 и фиг. 3. Резултатите показват статистически значимо повишаване на съотношението ФХ/СМ и понижение на съотношението ФЕ/ФС при опитните животни от групи Е1 и Е2. Съотношението ФГ/ФИ се понижава при животните от група Е1, но рязко се повишава при тези от Е2. Наблюдава се статистически достоверно понижаване на съотношението ФХ/СМ при животните от групи Е3 и Е4. Съотношението ФГ/ФИ се повишава при животните от група Е3, но спада при тези от Е4. И накрая, съотношението ФЕ/ФС не се променя при Е3, но се понижава при Е4.



Фиг. 1. Фосфолипиден състав на АС на плъхове със септичен РДСВ, третирани с СОХ неселективния инхибитор Ibuprofen (mg ФЛ/mg протеин)



Фиг. 2. Фосфолипиден състав на АС на плъхове със септичен РДСВ, третирани с СОХ неселективния инхибитор Ibuprofen (процентно съотношение)



Фиг. 3. Количествено съотношение между основните фосфолипидни фракции на АС на пълхове със септичен РДСВ, третирани с СОХ неселективния инхибитор Ibuprofen ( $\mu\text{g}$  ФЛ/тг протеин)

Таблица 1. Фосфолипиден състав на АС на пълхове със септичен РДСВ, третирани с СОХ неселективния инхибитор Ibuprofen ( $\mu\text{g}$  ФЛ/тг протеин;  $\bar{x} \pm Sx$ )

Фосфолипидни фракции на АС	Контролни пълхове (n = 10)	Опитни пълхове I група (n = 10)	Опитни пълхове II група (n = 10)	Опитни пълхове III група (n = 10)	Опитни пълхове IV група (n = 10)
СМ	75.60 $\pm$ 1.20	53.58 $\pm$ 1.40**	32.16 $\pm$ 1.15**	59.23 $\pm$ 1.24*	42.31 $\pm$ 1.28**
ФХ	1137.60 $\pm$ 20.00	1068.10 $\pm$ 18.50*	1050.40 $\pm$ 19.20*	1089.70 $\pm$ 18.12*	995.62 $\pm$ 19.20
ФС	65.20 $\pm$ 0.90	52.80 $\pm$ 1.30	38.98 $\pm$ 0.52**	59.20 $\pm$ 1.23*	97.42 $\pm$ 1.31**
ФИ	31.15 $\pm$ 0.80	41.00 $\pm$ 0.95*	7.80 $\pm$ 0.40**	31.56 $\pm$ 0.20*	22.51 $\pm$ 0.22**
ФЕ	70.24 $\pm$ 2.20	39.85 $\pm$ 1.29*	37.17 $\pm$ 1.90**	54.62 $\pm$ 2.23**	40.49 $\pm$ 1.31
ФГ	187.42 $\pm$ 0.70	158.40 $\pm$ 0.70**	125.02 $\pm$ 2.20**	186.32 $\pm$ 0.12**	121.39 $\pm$ 1.62
ТФЛ	1567.21 $\pm$ 25.80	1413.73 $\pm$ 24.33**	1274.53 $\pm$ 26.22**	1480.63 $\pm$ 23.14*	1322.73 $\pm$ 24.94*

Статистическа значимост: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Таблица 2. Фосфолипиден състав на АС на пълхове със септичен РДСВ, третирани с СОХ неселективния инхибитор Ibuprofen (процентно съотношение)

Фосфолипидни фракции на АС	Контролни пълхове (n = 10)	Опитни пълхове I група (n = 10)	Опитни пълхове II група (n = 10)	Опитни пълхове III група (n = 10)	Опитни пълхове IV група (n = 10)
СМ	5	4	2	4	3
ФХ	73	75	81	74	76
ФС	4	4	3	4	7
ФИ	2	3	1	2	2
ФЕ	4	3	3	3	3
ФГ	12	11	10	13	9
ТФЛ	100	100	100	100	100

Таблица 3. Количествено съотношение между основните фосфолипидни фракции на АС на пълхове със септичен РДСВ, третирани с СОХ-1,2 неселективния инхибитор Ibuprofen ( $\mu\text{g}$  ФЛ/тг протеин;  $\bar{x} \pm Sx$ )

Съотношения между фосфолипидните фракции на АС	Контролни пълхове (n = 10)	Опитни пълхове I група (n = 10)	Опитни пълхове II група (n = 10)	Опитни пълхове III група (n = 10)	Опитни пълхове IV група (n = 10)
ФХ/СМ	15.05 $\pm$ 1.66	19.93 $\pm$ 1.36**	32.66 $\pm$ 1.68**	18.39 $\pm$ 1.46**	23.53 $\pm$ 1.50**
ФГ/ФИ	6.02 $\pm$ 0.87	3.86 $\pm$ 0.73*	16.03 $\pm$ 0.55**	5.90 $\pm$ 0.46*	5.39 $\pm$ 0.76**
ФЕ/ФС	1.08 $\pm$ 0.23	0.75 $\pm$ 0.51*	0.95 $\pm$ 0.63*	0.92 $\pm$ 0.42	0.41 $\pm$ 0.34*

Статистическа значимост: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

## ОБСЪЖДАНЕ

В биохимичния състав на сърфактантните фосфолипиди на АС при плъховете със септичен РДСВ настъпват динамични промени (на 8-ия и 12-ия час). Наблюдава се прогресивно намаление на ТФЛ както на 8-ия, така и на 12-ия час. Това е за сметка на намаленото количество на понижаване на СМ, ФХ, ФС, ФЕ и ФГ (на 8-ия и 12-ия час). Успоредно с това настъпва повишаване на ФИ на 8-ия час. Това може да се тълкува като бърз начален компенсаторен феномен. Драматичното понижаване на ФИ на 12-ия час е проява на декомпенсация. Настъпват промени и в процентното разпределение на фосфолипидните фракции на АС, които несъмнено са свързани с описаните по-горе биохимични нарушения. Намалява относителният дял на СМ и ФГ (на 8-ия и 12-ия час), ФИ (само на 8-ия час) и на ФС (само на 12-ия час). Успоредно на тези нарушения настъпва повишаване на относителния дял на ФХ (на 8-ия и 12-ия час) и ФИ (само на 12-ия час). Промените в количеството и процентното разпределение на сърфактантните фосфолипиди водят до нарушения и в количественото съотношение на фосфолипидните фракции. ФХ/СМ се повишава, а ФЕ/ФС се понижава, както на 8-ия, така и на 12-ия час. ФГ/ФИ се понижава на 8-ия, но рязко се повишава на 12-ия час.

Патогенетичните механизми, по които настъпват промените в количеството и процентното разпределение на сърфактантните фосфолипиди, както и на количественото съотношение на фосфолипидните фракции, при септичен РДСВ са комплексни. Ключов механизъм е директното увреждане на сърфактантните фосфолипиди. При РДСВ се наблюдава повишено образуване на токсични метаболити на кислорода (ROS) и азота (RNS) от белодробните макрофаги (интерстициални и алвеоларни) и най-вече от неутрофилните сегментоядрени гранулоцити. Така в интерстициума и най-вече в алвеолите на белите дробове настъпва т.нар. "респираторен взрив". Той отключва верижен процес на неензимна автопероксидация на полиненаситените мастнокиселинни остатъци на сърфактантните фосфолипиди. Веднъж започнал, този процес притежава свойството да се самоподдържа – т.е. спазва законите на верижното автоокисление. Така настъпва бързо разрушаване на сърфактантните фосфолипиди [1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 22, 23].

Нахлупите в голямо количество в алвеолите плазмени протеини (фибрин-мономер, фибриноген, албумини и хемоглобин) предизвикват декомпозиция, инактивиране и неутрализиране на сърфактантния фосфолипиден монослой. В началото този процес е много силно изразен, но намалява

с течение на времето. По-късно сърфактантните фосфолипиди, ламеларните телца, тубуларният миелин и миелиновите фигури се инкорпорират в образуваните хиалинни мембрани (полимеризирани конгломерати от фибрин и други плазмени протеини), които изпълват колабиралите алвеоли и респираторните бронхиоли, и това вероятно е друг основен механизъм за инактивация на АС и развитие на РДСВ [1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 22, 23].

Пониженото количество на ТФЛ не се дължи на драстично инхибиран транспорт (мерокринна екзоцитоза) на белодробен сърфактант (осмиефилни ламеларни телца) от пневмоцитите тип II. То се дължи на повишена деградация поради липидна автопероксидация и повишена активност на PL-A2. Ензимното разграждане на сърфактантните фосфолипиди е друг важен механизъм в патогенезата на РДС. PL-A2 е ключовият липолитичен ензим, който хидролизира фосфолипидните молекули на АС. Образуваните бактериални продукти – LPS и формираните олигопептиди (fMLP), C5a факторът на комплемента, редица различни цитокини – IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF $\alpha$  и др., активират алвеоларните макрофаги. Това води до повишена секреция на секреторната изоформа на PL-A2 (сPL-A2) и повишена активност на вътреклетъчните изоформи на PL-A2. В резултат на повишената активност на PL-A2 се засилва процесът на хидролиза (деацилиране) на мастнокиселинните остатъци на позиция SN-2 в молекулите на сърфактантните фосфолипиди [1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 22, 23].

Прилагането на COX неспецифичния инхибитор Ibuprofen води до характерни промени в биохимичния състав на сърфактантните фосфолипиди на АС при плъховете със септичен РДСВ (на 8-ия и 12-ия час). Наблюдава се повишаване на ТФЛ, СМ, ФС, ФЕ и ФГ както на 8-ия, така и на 12-ия час. При група ЕЗ ФХ се покачва на 8-ия, но рязко се понижава на 12-ия час. ФС се повишава в динамика, но най-силно на 12-ия час. Това може да се разглежда като компенсаторно явление. ФИ намалява както на 8-ия, така и на 12-ия час. Повишаването на ТФЛ се запазва в динамика. През 8-ия час то се дължи предимно на повишените СМ, ФХ, ФС, ФЕ и ФГ. През 12-ия час ТФЛ са повишени за сметка на СМ, ФС, ФИ и ФЕ.

Ефектът на Ibuprofen върху абсолютното количество на сърфактантните фосфолипиди рефлектира върху процентното им разпределение. Относителният дял на СМ и ФС не се променя на 8-ия, но се повишава на 12-ия час. Относителният дял на ФЕ не се променя (на 8-ия и 12-ия час). ФИ спада на 8-ия, но се покачва на 12-ия час. Този на ФГ обаче се повишава на 8-ия, но спада на 12-ия час.

Благоприятните промени в количеството и процентното разпределение на сърфактантните фосфолипиди, под действието на Ibuprofen, водят до промени и в количественото съотношение на фосфолипидните фракции. Настъпва понижаване на ФХ/СМ както на 8-ия, така и на 12-ия час. ФГ/ФИ се повишава на 8-ия, но спада на 12-ия час. ФЕ/ФС не се променя на 8-ия, но се понижава на 12-ия час.

Проучваният от нас СОХ неселективен инхибитор Ibuprofen е с доказан мощен антивъзпалителен ефект. По този начин Ibuprofen инхибира ексцесивния синтез на провъзпалителните липидни медиатори ( $\text{TxA}_2$ ,  $\text{PGE}_{2\alpha}$ ), образувани по конститутивния СОХ-1 и индуцируемия СОХ-2 метаболитен път на арахидоновата киселина. Така този медикамент инхибира началните процеси на вазоконстрикция, вазодилатация, повишен съдов пермеабилитет и тромбоцитна агрегация. Наличието на голяма СОХ-1 активност на този препарат е от полза в началната терапия на сепсис, септичен шок и РДСВ. Това е така поради факта, че тромбоцитите имат само СОХ-1.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Както показват нашите резултати, използваното на Ibuprofen във фармакотерапията на РДСВ е перспективно. От представените по-горе данни се вижда, че препаратът е най-активен в началния, ексудативен стадий на РДСВ (8-ия час). Той повишава ТФЛ, СМ, ФХ, ФС, ФЕ и ФГ. Този ефект се дължи на инхибирането на вазомоторните процеси, повишения съдов пермеабилитет, тромбоцитната агрегация, синтеза на медиатори и образуването на инфилтрат от неутрофили. Голямата СОХ-1 активност на препарата е много полезна, защото инхибира тромбоцитната агрегация.

Ефектът на Ibuprofen се запазва, макар и в по-малка степен, и при следващия стадий на РДСВ, а именно увреждане на алвеоло-капиллярната стена (12-ия час). Той обаче е минимален относно най-активните компоненти на АС, а именно ФХ и ФГ. На този етап обаче неселективният СОХ инхибитор повишава компенсаторно СМ, ФС, ФИ и ФЕ. По този начин ТФЛ се задържат на едно задоволително ниво.

От всичко казано дотук става ясно, че СОХ неселективният инхибитор Ibuprofen е потенциално перспективен медикамент за лечение на РДСВ. Той трябва да се прилага в най-ранните етапи от патогенезата на РДСВ и във всички случаи трябва да бъде комбиниран и с други антивъзпалителни медикаменти (антиоксиданти, глюкокортикоиди, антицитокини и др.).

### Библиография

1. Драганов, В. и С. Лазаров. Респираторен дистрес синдром при възрастни. – Върт. бол., **32**, 2000, № 3, 19-28.
2. Драганов, В., С. Лазаров, М. Балучов, Р. Николов. Сепсис и септичен шок. – Обща мед., **3**, 2001, № 1, 15-32.
3. Лазаров, С., М. Балучов и Е. Янев. Ролята на бактериалните ендотоксини, техните рецептори и цито-кините в патогенезата на септичния (ендотоксинов) шок. – Бълг. мед., **8**, 2000, № 4, 7-14.
4. Лазаров, С., М. Балучов и Е. Янев. Ролята на клетъчните адхезионни молекули и провъзпалителните медиатори в патогенезата на ендотоксиновия респираторен дистрес синдром. – Върт. бол., **32**, 2000, № 4, 18-24.
5. Лазаров, С., М. Балучов и Е. Янев. Пулмонална репарация след респираторен дистрес синдром при възрастни. – Върт. бол., **32**, 2000, № 4, 39-44.
6. Лазаров, С., М. Балучов и Е. Янев. Белодробна сърфактантна система. – Върт. бол., **33**, 2001, № 1, 5-32.
7. Лазаров С., Р. Николов и Е. Янев. Респираторен дистрес синдром у възрастни – етиология и патогенеза. – Върт. бол., **33**, 2001, № 2-3, 14-27.
8. Янев, Е. Проучвания върху белодробната сърфактантна система в експерименталната медицина. Хабилитационен труд, София, 1996.
9. Янев, Е. и М. Балучов. Илюстрирана патологична физиология. София, МИ "Арсо", 2000, 913-928.
10. Шалимов, А. А., В. И. Шапошников и М. Г. Пинчук. – Остри перитонит. Киев, 1981, 265-270.
11. Шалимо, С. А., А. П. Радедоховский и Л. В. Кейсевич. Руководство по экспериментальной хирургии. Москва, Медицина, 1989.
12. Artigas, A. et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, Part 2. Ventilatory, Pharmacologic, Supportive Therapy, Study Design Strategies, and Issues Related to Recovery and remodeling. – Am. J. Respir. Crit. Care Med., **157**, 1998, 1332-1347.
13. Bartlett, J. G. et al. Therapeutic efficacy of 29 antimicrobial regimens in experimental intraabdominal sepsis. – Rev. Infect. Dis., **3**, 1981, 535-542.
14. Van Blitterswijk, M. J., R. P. van Hoesen et B. M. van der Meer. Lipid structure order parameter (reciprocal of fluidity) in biomembranes derived from steady-state fluoropolarization measurement. – BBA, **664**, 1981, 322- 333.
15. Folch, J., M. Olees et G. H. Slooane-Stanley. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. – J. Biol. Chem., **226**, 1947, 497-509.
16. Gorbach, S. L. Intestinal microbial. – Gastroenterology, **60**, 1971, 1110-1117.
17. Hudson, L. D. New Therapies for ARDS. – Chest, **108**, 1995, № 2, 79-87.
18. Mitchell, J. A. et T. D. Warner. Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. – British J. Pharmacol., **128**, 1999, 1121-1132.
19. Said, S. I. et H. D. Foda. Pharmacologic Modulation of Lung Injury. – Am. Rev. Respir. Dis., **139**, 1989, 1553-1564.
20. Schwartz, S. L. et al. Principles of Surgery. New York, McGraw-Hill, 1999, 1521-1525, 1530-1531.
21. Taylor, M. B. Gastrointestinal emergencies. Baltimore, Williams & Williams, 1992, 713-723.
22. Ware, L. B. et M. A. Matthay. Acute Respiratory Distress Syndrome. – N. Engl. J. Med., **342**, 2000, № 18, 1337-1349.
23. Wiedemann, H. P. et D. Y. Tai. Adult respiratory distress syndrome (ARDS): current management, future directions. – Cleveland. Clin. J. Med., **64**, 1997, № 7, 365-373.