

УДК: 616.24+615.835.5]-028.77:599.323.4

ВЛИЯНИЕ НЕБУЛИЗИРОВАННОГО ЛИДОКАИНА НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ АЛЬВЕОЛОКАПИЛЛЯРНОЙ МЕМБРАНЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ВЕНТИЛЯТОР-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ У КРЫС

Решетняк Н. А.

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», г.Донецк, ДНР

Резюме. Цель работы: определить влияние небулизированного лидокаина на проницаемость альвеолокапиллярной мембраны в условиях экспериментальной модели вентилятор - индуцированного повреждения легких.

Материал и методы: эксперименты проведены на 10 белых лабораторных крысах - самцах (массой тела 180 – 240 гр.) линии «Вистар». Животные, по условиям эксперимента, были разделены на 2 группы (n=5 в каждой). Крысы обеих групп подвергали обработке небулизированным лидокаином в дозе из расчета 200 мкг/кг. массы животного. Ингаляцию осуществляли в течение 15-30 минут с использованием небулайзера с компрессором Ulaizer First Aid (UA) и аэрозольной камерой Cirrus 2 Intersurgical, ltd, (UK). Компрессор посредством ПХВ трубки дыхательного контура небулайзера соединяли с аэрозольной камерой, которую при помощи коннектора фиксировали к отверстию контейнера, в который помещали животное. В аэрозольную камеру вводили расчётную дозу лидокаина в 5 мл. 0,9 % р-ра NaCl. После завершения ингаляции животным производили трахеостомию с последующей механической вентиляцией легких с избыточным дыхательным объемом в течение 2 часов. В 1-й группе вентилятор - индуцированное повреждение легких моделировали путем механической вентиляции с дыхательным объемом 20 мл/кг. массы тела (умеренная волюмотравма), во 2-й группе крыс с дыхательным объемом 40 мл/кг. (тяжелая волюмотравма). После окончания механической вентиляции легких животных выводили из эксперимента и на открытых легких производили забор образцов бронхоальвеолярной жидкости путем бронхоальвеолярного лаважа. В бронхоальвеолярной жидкости мы определяли концентрацию общего белка по Лоури с использованием в качестве стандарта бычьего сывороточного альбумина и концентрацию мочевины уреазным методом. Кроме того, определяли уровень диеновых конъюгат по методу Гавриловой В. Б. и соавторов, активность каталазы по методу Корольюк М. А. и соавторов и содержание молекул средней массы по экстинкции при длинах волн 238 нм., 254 нм., 260 нм., и 280 нм. по методике Габриэляна Н. И. Концентрацию мочевины в крови использовали для определения истинной концентрации исследуемых в бронхоальвеолярном секрете веществ с учетом разведения жидкостью бронхоальвеолярного лаважа.

Результаты: установлено, что предварительная обработка крыс небулизированным лидокаином в дозе 200 мкг/кг. массы тела животного в условиях модели умеренной волюмотравмы легких практически не изменяет проницаемость альвеолокапиллярной мембраны для белка и среднемолекулярных пептидов. В ответ на обработку небулизированным лидокаином уровень липопероксидации не изменяется, а активность каталазы бронхоальвеолярной жидкости существенно возрастает. Мы также обнаружили, что обработка небулизированным лидокаином при тяжелой волюмотравме характеризуется почти семикратным снижением концентрации общего белка, более чем 2-х кратным снижением среднемолекулярных пептидов, определяемых экстинкцией при длине волны 238 нм., и почти 14 кратным снижением содержания в бронхоальвеолярной жидкости диеновых конъюгат.

Выводы: таким образом, в условиях экспериментальной модели вентилятор - индуцированного повреждения легких небулизированный лидокаин при умеренной волюмотравме не изменяет проницаемость альвеоло-

капиллярной мембраны для белка и среднемолекулярных пептидов, но обладает протективным эффектом в отношении тяжелой волюмотравмы. Этот эффект вероятно обусловлен обнаруженным снижением уровня липопероксидации в бронхоальвеолярной жидкости. **Ключевые слова:** небулизированный лидокаин, модель вентилятор - индуцированного повреждения легких, крысы.

EFFECT OF NEBULIZED LIDOCAINE ON THE PERMEABILITY OF THE ALVEolocAPILLARY MEMBRANE UNDER EXPERIMENTAL MODEL OF VENTILATOR INDUCED LUNG INJURY IN RATS

Reshetnyak N. A.

Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, DNR)

Abstract. Aim: to determine the effect of nebulized lidocaine on the permeability of the alveolocapillary membrane in the experimental model of ventilator-induced lung injury.

Material and methods: the experiments were carried out on 10 white laboratory rats - males (body weight 180 - 240 g) of the Wistar line. Animals, according to the conditions of the experiment, were divided into 2 groups (n = 5 in each). Rats of both groups were treated with nebulized lidocaine at a dose of 200 mcg /kg the mass of the animal. Inhalation was carried out for 15-30 minutes using a nebulizer with a Ulaizer First Aid (UA) compressor and a Cirrus 2 Intersurgical, ltd, (UK) aerosol chamber. The compressor was connected to the aerosol chamber by means of a PVC tube of the breathing circuit of the nebulizer, which was fixed with a connector to the opening of the container into which the animal was placed. The calculated dose of lidocaine in 5 ml was injected into the aerosol chamber. 0.9% NaCl solution. After the completion of inhalation, the animals underwent tracheostomy followed by mechanical ventilation of the lungs with excess tidal volume for 2 hours. In group 1, ventilator-induced lung injury was modeled by mechanical ventilation with a tidal volume of 20 ml / kg. body weight (moderate volumotrauma), in the 2nd group of rats with a tidal volume of 40 ml / kg. (severe volumotrauma). After the end of mechanical ventilation of the lungs, the animals were taken out of the experiment and samples of bronchoalveolar fluid were taken from the open lungs by bronchoalveolar lavage. In the bronchoalveolar liquid, we determine concentration of total protein according to Lowry with bovine serum albumin as standard and urea concentration by urease method. In addition we determine level of dien conjugates according to method of GavriloVA and all, catalase activity according to Koroluk and all method and content of middle molecular mass substances by extinction at 238 nm., 254 nm., 260 nm., and 280 nm of wavelength according to Gabrielyan. Serum concentration of the urea we used for determination of true concentration of analyzing substances in bronchoalveolar liquid with accounting of dilution by the bronchoalveolar lavage solution.

Results: we found that pretreatment of rats with nebulized lidocaine in the dose of 200 mcg/kg. the mass of the animal in condition of moderate lung volumotrauma practically not change alveolocapillary permeability for total protein and middle molecular mass substances. The level of lipoperoxidation was not changed in the response to pretreatment with nebulized lidocaine but bronchoalveolar liquid catalase activity significantly increased. We also found that pretreatment of rats with nebulized lidocaine in condition of severe lung volumotrauma characterized by near sevenfold decreasing of total protein concentration, and more than twofold decreasing middle molecular mass substances, with determined by extinction at 238 nm wavelength, and near 14 fold decreasing of bronchoalveolar liquid dien conjugates content.

Conclusions: thereby, nebulized lidocaine in condition of experimental model of ventilator induced lung injury with moderate volumotrauma not change alveolocapillary membrane permeability for total protein and middle molecular mass substances but has protective effect concerning severe volumotruma. This one probably determined by finding decreasing level of lipoperoxidation in bronchoalveolar liquid.

Keywords: nebulized lidocaine, ventilator induced lung injury model, rats.

Механическая вентиляция (МВ) для пациентов с острой дыхательной недостаточностью может спасти жизнь больному. Однако большое количество доказательств позволяет предположить, что МВ может привести и к повреждению легких, так называемому ИВЛ - индуцированному повреждению легких [1-4]. Лидокаин - амидный местный анестетик, обладающий противовоспалительными свойствами *in vitro* и *in vivo*, возможно, из-за ослабления провоспалительных цитокинов, молекул внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и уменьшения притока нейтрофилов. Принято считать, что воспалительная реакция, характеризующаяся высвобождением воспалительных цитокинов и притоком иммунных клеток, таких как нейтрофилы, способствует развитию травмы легких [2,5,6]. На сегодняшний день не существует эффективной терапии для ослабления ИВЛ - индуцированного воспалительного ответа. Лидокаин - это амидный местный анестетик и неспецифический блокатор натриевых каналов, который в основном используется для лечения острой и хронической боли. Было продемонстрировано, что лидокаин в низких дозах действует как антигипералгезический и противовоспалительный агент [7,8]. Обширные исследования *in vitro* показали, что лидокаин ослабляет праймирование нейтрофилов человека путем ингибирования G - белоксопряженных рецепторов [9,10]. Кроме того, лидокаин ослабляет концентрацию активированного эндотелиального интерлейкина (IL) -1, 6 и 8 и внутриклеточную адгезию молекулы -1 (ICAM-1), важную для транспорта иммунных клеток к очагу воспаления [11,12]. В различных моделях *in vivo* внутривенное лидокаин снижает уровень фактора некроза опухоли (TNF) - α , IL-1 β , IL - 6 и IL - 8 [13-15]. Также системный лидокаин ослабляет острое повреждение легких у кроликов [16,17]. Исследовалась роль лидокаина, вводимого внутривенно, при различных дозировках 2 мг / кг / ч, 4 мг / кг / ч и 8 мг / кг / ч в течение 4 ч ИВЛ у здоровых мышей [18-21]. Поскольку лидокаин обладает сильным противовоспалительным эффектом,

мы предположили ослабление, вызванного механической вентиляцией, воспалительного ответа при введении лидокаина посредством небулайзера. Противоречивость опубликованных экспериментальных данных, посвященных этому вопросу, обусловлена использованием разных моделей и разных животных для воспроизведения легочного повреждения. Нами установлено, что доза небулизированного лидокаина для крыс из расчета 200 мкг/кг массы тела не вызывает структурных изменений в легких интактных животных. При этом в открытых источниках нами не обнаружено данных относительной влияния такой дозы лидокаина на проницаемость альвеолокапиллярной мембраны в условиях модели вентилятор - индуцированного повреждения легких.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить влияние небулизированного лидокаина на проницаемость альвеолокапиллярной мембраны в условиях экспериментальной модели вентилятор - индуцированного повреждения легких.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол данного исследования согласован с комиссией по биоэтике Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и выполнен в соответствии с международными требованиями по содержанию и уходу за животными [22]. Эксперименты проведены на 10 белых лабораторных крысах - самцах (массой тела 180 – 240 гр.) линии «Вистар». Животные, по условиям эксперимента, были разделены на 2 группы (n=5 в каждой). Крыс обеих групп подвергали обработке небулизированным лидокаином в дозе из расчета 200 мкг/кг. массы животного. Ингаляцию осуществляли в течение 15-30 минут с использованием небулайзера с компрессором Ulaizer First Aid (UA) и аэрозольной камерой Cirrus 2 Intersurgical, Ltd, (UK). Компрессор посредством ПВХ трубки дыхательного контура небулайзера соединяли с аэрозольной камерой, которую при помощи коннектора фиксировали к отверстию контейнера, в который

помещали животное. В аэрозольную камеру вводили расчётную дозу лидокаина в 5 мл. 0,9 % р-ра NaCl. После завершения ингаляции животным производили трахеостомию с последующей механической вентиляцией (МВ) легких с избыточным дыхательным объемом (ДО) в течение 2 часов. В 1-й группе вентилятор - индуцированное повреждение легких моделировали путем МВ с ДО 20 мл/кг. массы тела (умеренная волюмотравма), во 2-й группе крыс с ДО 40 мл/кг. (тяжелая волюмотравма). После окончания МВ легких животных выводили из эксперимента и на открытых легких производили забор образцов бронхоальвеолярной жидкости путем бронхоальвеолярного лаважа. Подробное описание методики создания модели вентилятор - индуцированного повреждения легких, включающее использованную аппаратуру, параметры МВ, анестезию, компенсацию перспирационных потерь и эвтаназию, а также методики получения бронхоальвеолярной жидкости и результатов, которые использованы в качестве контроля, представлено нами в предыдущей публикации [23]. В качестве маркеров проницаемости альвеолокапиллярной мембраны в бронхоальвеолярной жидкости определяли концентрацию общего белка (ОБ) по Лоури [24] с использованием в качестве стандарта бычьего сывороточного альбумина и концентрацию мочевины уреазным методом [25]. Кроме того, определяли уровень диеновых конъюгат (ДК) по методу Гаврилова В. Б. и соавт. [26], активность каталазы (К) по методу Королюк М. А. и соавт. [25] и содержание молекул средней массы (МСМ) по экстинкции при длинах волн 238 нм., 254 нм., 260 нм., и 280 нм. по методике Габриэляна [25]. Концентрацию мочевины в крови использовали для определения истинной концентрации исследуемых в бронхоальвеолярном секрете веществ с учетом разведения жидкостью бронхоальвеолярного лаважа. [26]. 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 и таблице представлены значениями медианы (Me), минимальным и максимальным значениями (min - max) показателя в исследуемой выборке.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Оценка влияния небулизированного лидокаина на проницаемость альвеолокапиллярной мембраны в условиях модели умеренного вентилятор - индуцированного повреждения легких (ДО 20 мл/кг.) показала, что по сравнению с контролем, у животных 1-й группы концентрация ОБ в бронхоальвеолярной жидкости уменьшилась в 1,1 раза (см. табл.). Эти отличия статистически незначимы: ранговая сумма в контроле составила 31,5, а в экспериментальной группе соответственно 23,5. U-тест Манна-Уитни - 8,5; Z-статистика 0,83 при $p=0,4$. Содержание МСМ в бронхоальвеолярной жидкости при длине волны 238 нм. в условиях модели умеренной волюмотравмы у крыс в контроле было в 1,6 раза ниже, чем у животных 1-й группы после воздействия небулизированного лидокаина. Ранговая сумма в контроле составила 24,5, а в экспериментальной группе 30,5 соответственно. U-тест Манна-Уитни составил 9,5; Z-статистика -0,62 при $p=0,53$. Содержание МСМ в бронхоальвеолярной жидкости при длине волны 254 нм. в контроле также было ниже значений 1-й группы. Медианы рассматриваемого показателя в сравниваемых группах отличаются почти в два раза. Ранговая сумма данного показателя для второй контрольной группы составила 19, а для второй экспериментальной группы 36 соответственно. U-тест Манна-Уитни составил 4, Z-статистика -1,77 при $p=0,07$. Медиана МСМ бронхоальвеолярной жидкости при длине волны 260 нм. в контрольной группе ниже, чем в экспериментальной группе. Медиана МСМ бронхоальвеолярной жидкости при длине волны 260 нм. в контрольной группе ниже, чем в экспериментальной группе. Несмотря на почти двукратное превышение показателя в 1-й

экспериментальной группе, различия в сравниваемых группах также как и предыдущего показателя статистически не значимы. Ранговая сумма данного показателя для контрольной группы составила 25,5 а для 1-й экспериментальной группы 29,5, U-тест Манна-Уитни составил 10,5; Z-статистика -0,41, при $p=0,67$. МСМ бронхоальвеолярной жидкости при 280 нм. у крыс 1-й группы не отличается от таковых контроля. Ранговая сумма данного показателя в контроле составила 26,5, а для 2-й группы 28,5; U-тест Манна-Уитни составил 11,5; Z-статистика -0,2 при $p=0,83$. Содержание ДК в бронхоальвеолярной жидкости у животных с моделью умеренной волюмотравмы (ДО 20 мл/кг. массы тела) с предварительной обработкой небулизированным лидокаином существенно не отличалось от контроля. Ранговая сумма в контроле составила 24, а во 2-й группе, соответственно, 31. U-тест Манна-Уитни составил 9; Z-статистика -0,73 при $p=0,46$. Наиболее значимые отличия в сравниваемых группах животных обнаружены для показателя активности каталазы в бронхоальвеолярной жидкости. В 1-й группе животных медиана этого показателя оказалась в 5,3 раза выше по сравнению с контролем. Ранговая сумма контрольной группы составила 17,5, а у крыс 2-й группы 37,5, соответственно. U-тест Манна-Уитни составил 2,5; Z-статистика -2,08, при $p=0,04$. Таким образом, предварительная обработка крыс небулизированным лидокаином в дозе 200 мкг/кг. массы тела животного в условиях модели умеренной волюмотравмы легких практически не изменяет проницаемость альвеолокапиллярной мембраны для белка и среднемолекулярных пептидов. В ответ на обработку небулизированным лидокаином уровень липопероксидации не изменяется, а активность каталазы бронхоальвеолярной жидкости существенно возрастает. МВ легких в течение 2 часов с чрезмерным ДО (40 мл/кг. массы тела) приводит к тяжелой волюмотравме. Концентрация ОБ в бронхоальвеолярной жидкости крыс контрольной группы при таких экспериментальных условиях достаточно высока. Предварительная обработка жи-

вотных небулизированным лидокаином (2-я группа) приводила к драматическому (в 6,7 раза) снижению концентрации ОБ в бронхоальвеолярной жидкости. Обнаруженные отличия статистически значимы. Ранговая сумма в контроле составила 38, а в 3-й группе 17. U-тест Манна-Уитни составил 2,0; Z-статистика 2,19 при $p=0,03$. МСМ бронхоальвеолярной жидкости при 238 нм. во 2-ой группе животных в 2,7 раза ниже, чем в контроле. Влияние небулизированного лидокаина на содержание в бронхоальвеолярной жидкости крыс МСМ при длине волны 238 нм. оказалось статистически значимым. Ранговая сумма в контроле составила 39, а во 2-ой группе 16. U-тест Манна-Уитни составил 1,0; Z-статистика 2,4 при $p=0,02$. Медиана МСМ при длине волны 254 нм. во 2-ой группе почти в 3 раза ниже таковой в контроле. Ранговая сумма контрольной группы животных составила 33, а во 2-ой группе 22. U-тест Манна-Уитни составил 7,0; Z-статистика 1,14 при $p=0,25$. Также в 3 раза меньше под влиянием небулизированного лидокаина оказалось содержание в бронхоальвеолярной жидкости МСМ, определяемых детекцией при длине волны 260 нм. Однако эти различия статистически незначимы - ранговая сумма в контроле составила 34, а во 2-ой группе 20,5 соответственно. U-тест Манна-Уитни составил 5,5; Z-статистика 1,46 при $p=0,14$. Разница МСМ бронхоальвеолярной жидкости, при длине волны 280 нм. у животных сравниваемых групп статистически незначима. Ранговая сумма для описываемого показателя в контрольной группе животных составила 35, а во 2-ой экспериментальной группе 20 соответственно. U-тест Манна-Уитни составил 5,0; Z-статистика 1,56 при $p=0,11$. В условиях выраженного вентилятор - индуцированного повреждения легких содержание в бронхоальвеолярной жидкости ДК под влиянием небулизированного лидокаина снижается в 13,6 раза. Ранговая сумма для описываемого показателя в контрольной группе животных составила 38, а во 2-ой экспериментальной группе 17 соответственно. U-тест Манна-Уитни составил 2,0; Z-статистика 2,19 при $p=0,02$.

Активность каталазы в бронхоальвеолярном секрете экспериментальных животных с выраженным вентилятор - индуцированным повреждением легких под влиянием небулизированного лидокаина существенно не изменяется. Ранговая сумма для описываемого показателя в контроле составила 32, а во 2-ой экспериментальной группе 23. U-тест Манна-Уитни составил 8,0; Z-статистика 0,94 при $p=0,34$. Таким образом, обработка небулизированным лидокаином при тяжелой волюмотравме характеризуется почти семикратным снижением концентрации общего белка, более чем 2-х кратным снижением среднемолекулярных пептидов, определяемых экстинкцией при длине волны 238 нм., и почти 14 кратным снижением содержания в бронхоальвеолярной жидкости диеновых конъюгат.

ВЫВОДЫ

В условиях экспериментальной модели вентилятор - индуцированного повреждения легких небулизированный лидокаин при умеренной волюмотравме не изменяет проницаемость альвеолокапиллярной мембраны для белка и среднемолекулярных пептидов, но обладает протективным эффектом в отношении тяжелой волюмотравмы. Этот эффект вероятно обусловлен обнаруженным снижением уровня липопероксидации в бронхоальвеолярной жидкости.

Таблица
Маркеры проницаемости альвеолокапиллярной мембраны в модели вентилятор-индуцированного повреждения легких, Me (min-max)

Показатель	Дыхательный объем, мл/кг			
	20		40	
	1-я группа	Конт роль	2-я группа	Конт роль
ОБ	2,13 (1,2-2,7)	2,38 (1,5-3,2)	0,59* (0,28-2,4)	3,96 (1,9-6,2)
МСМ 238	4,92 (1,3-5,6)	3,08 (1,6-4,6)	2,41* (1,9-4,1)	6,68 (3,9-7,6)
МСМ 254	0,82 (0,4-9,2)	0,42 (0,3-0,6)	0,51 (0,32-1,30)	1,52 (0,4-1,8)
МСМ 260	0,43 (0,19-0,6)	0,22 (0,2-0,6)	0,27 (0,20-0,85)	0,94 (0,3-1,5)
МСМ 280	0,3 (0,16-0,52)	0,22 (0,2-0,6)	0,19 (0,09-0,72)	0,65 (0,2-0,8)
ДК	23,1 (6,3-26,3)	19,95 (3,4-25,8)	1,96 * (1,2-23,5)	26,73 (9,2-28,2)
К	31,24 * (19,6-42,1)	5,92 (4,8-30,6)	35,3 (23,2-39,8)	58,86 (20,6-61,3)

Примечание: * – различия с контролем значимы при $p < 0,05$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gajic O., Dara SI., Mendez JL., Adesanya AO., Festic E., Caples SM., Rana R., St Sauver JL., Lymp JF., Afessa B., Hubmayr RD. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2004; 32 (9): 1817-24. doi: 10.1097/01.ccm.0000133019.52531.30
2. Ranieri VM., GiunTA F., Suter PM., Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2000; 284: 43-4.
3. Frohlich S., Boylan J., McLoughlin P. Hypoxia-induced inflammation in the lung: a potential therapeutic target in acute lung injury? *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013; 48 (3): 271-279. doi: 10.1165/rcmb.2012-0137TR
4. Zimmerman J. J., Akhtar S. R., Caldwell E., Rubenfeld G. D. Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics.* 2009; 124 (1): 87-95. doi: 10.1542/peds.2007-2462
5. Dolinay T., Kim YS., Howrylak J., Hunninghake GM., An CH., Fredenburgh L., Massaro AF., Rogers A., Gazourian L., Nakahira K., Haspel JA., Landazury R., Eppanapally S., Christie JD., Meyer NJ., Ware LB., Christiani DC., Ryter SW., Baron RM., Choi AM. Inflammasome-regulated cytokines are critical mediators of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185: 1225-34.
6. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science.* 2002; 296: 301-5.
7. Hollmann MW., Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology.* 2000; 93: 858-75.
8. Koppert W., Ostermeier N., Sittl R., Weidner C., Schmelz M. Low-dose lidocaine reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action. *Pain.* 2000; 85: 217-24.
9. Fischer LG., Bremer M., Coleman EJ., Conrad B., Krumm B., Gross A., Hollmann MW., Mandell G., Durieux ME. Local anesthetics attenuate lysophosphatidic acid-induced priming in human neutrophils. *Anesth Analg.* 2001; 92: 1041-7.
10. Hollmann MW., Gross A., Jelacin N., Durieux ME. Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils. *Anesthesiology.* 2001; 95: 113-22.
11. Lan W., Harmon DC., Wang JH., Shorten GD., Redmond PH. Activated endothelial interleukin-1beta, -6, and -8 concentrations and intercellular adhesion molecule-1 expression are attenuated by lidocaine. *Anesth Analg.* 2005; 100: 409-12.
12. Lan W., Harmon D., Wang JH., Shorten G., Redmond P. The effect of lidocaine on neutrophil CD11b/CD18 and endothelial ICAM-1 expression and IL-1beta concentrations induced by hypoxia-reoxygenation. *Eur J Anaesthesiol.* 2004; 21: 967-72.
13. Peiro JR., Barnabe PA., Cadioli FA., Cunha FQ., Lima VM., Mendonca VH., Santana AE., Malheiros EB., Perri SH., Valadao CA. Effects of lidocaine infusion during experimental endotoxemia in horses. *J Vet Intern Med.* 2010; 24: 940-8.
14. Flondor M., Listle H., Kemming GI., Zwissler B., Hofstetter C. Effect of inhaled and intravenous lidocaine on inflammatory reaction in endotoxaemic rats. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27: 53-60.
15. Taniguchi T., Shibata K., Yamamoto K., Mizukoshi Y., Kobayashi T. Effects of lidocaine administration on hemodynamics and cytokine responses to endotoxemia in rabbits. *Crit Care Med.* 2000; 28: 755-9.
16. Nishina K., Mikawa K., Maekawa N., Takao Y., Obara H. Does early posttreatment with lidocaine attenuate endotoxin-induced acute injury in rabbits? *Anesthesiology.* 1995; 83: 169-77.
17. Kiyonari Y., Nishina K., Mikawa K., Maekawa N., Obara H. Lidocaine attenuates acute lung injury induced by a combination of phospholipase A2 and trypsin. *Crit Care Med.* 2000; 28: 484-9.
18. Vaneker M., Halbertsma FJ., van Egmond J., Netea MG., Dijkman HB., Snijdelaar DG., Joosten LA., van der Hoeven JG., Scheffer GJ. Mechanical ventilation in healthy mice induces reversible pulmonary and systemic cytokine elevation with preserved alveolar integrity: an in vivo model using clinical relevant ventilation settings. *Anesthesiology.* 2007; 107: 419-26.
19. Vaneker M., Heunks LM., Joosten LA., van Hees HW., Snijdelaar DG., Halbertsma FJ., van Egmond J., Netea MG., van der Hoeven JG., Scheffer GJ. Mechanical ventilation

induces a toll/interleukin-1 receptor domain-containing adapter-inducing interferon beta-dependent inflammatory response in healthy mice. *Anesthesiology*. 2009; 111: 836-43.

20. Vaneker M., Joosten LA., Heunks LM., Snijdelaar DG., Halbertsma FJ., van Egmond J., Netea MG., van der Hoeven JG., Scheffer GJ. Low-tidal-volume mechanical ventilation induces a toll-like receptor 4-dependent inflammatory response in healthy mice. *Anesthesiology*. 2008; 109: 465-72.

21. Van der Wal S., Vaneker M., Steegers M., Van Berkum B., Cox M., Van der Laak J., Van der Hoeven J., Vissers K. and Scheffer G. J. Lidocaine increases the anti-inflammatory cytokine IL-10 following mechanical ventilation in healthy mice. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2015; 59: 47-55.

22. Arts J. W. M. et. al. The Impact of Transportation on Physiological and Behavioral Parameters in Wistar Rats: Implications for Acclimatization

Periods. *ILAR Journal*. 2012; 53 (1): 82-98. doi: 10.1093/ilar.53.1.82

23. Решетняк Н. А., Якубенко Е. Д., Хрипаченко И. А. Проницаемость альвеолокапиллярной мембраны в условиях экспериментальной модели вентиллятор - индуцированного повреждения легких. *ScienceRise*. 2016; 1/3 (18): 43-47. doi: 10.15587/2313-8416.2016.59058

24. Алексеев В. В., Карпищенко А. И. (ред.), Алипов А. Н.. *Медицинские лабораторные технологии: Руководство по клинической лабораторной диагностике*. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2013. 792.

25. Габриэлян Н. И., Левицкий Э. Р., Дмитриев А. А. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях. М., 1985. 20.

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

REFERENCES

1. Gajic O., Dara SI., Mendez JL., Adesanya AO., Festic E., Caples SM., Rana R., St Sauver JL., Lymp JF., Afessa B., Hubmayr RD. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2004; 32 (9): 1817-24. doi: 10.1097/01.ccm.0000133019.52531.30

2. Ranieri VM., GiunTA F., Suter PM., Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2000; 284: 43-4.

3. Frohlich S., Boylan J., McLoughlin P. Hypoxia-induced inflammation in the lung: a potential therapeutic target in acute lung injury? *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013; 48 (3): 271-279. doi: 10.1165/rcmb.2012-0137TR

4. Zimmerman J. J., Akhtar S. R., Caldwell E., Rubenfeld G. D. Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics*. 2009; 124 (1): 87-95. doi: 10.1542/peds.2007-2462

5. Dolinay T., Kim YS., Howrylak J., Hunninghake GM., An CH., Fredenburgh L., Massaro AF., Rogers A., Gazourian L., Nakahira K., Haspel JA., Landazury R., Eppanapally S., Christie JD., Meyer NJ., Ware LB., Christiani DC., Ryter SW., Baron RM., Choi

AM. Inflammasome-regulated cytokines are critical mediators of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185: 1225-34.

6. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002; 296: 301-5.

7. Hollmann MW., Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology*. 2000; 93: 858-75.

8. Koppert W., Ostermeier N., Sittl R., Weidner C., Schmelz M. Low-dose lidocaine reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action. *Pain*. 2000; 85: 217-24.

9. Fischer LG., Bremer M., Coleman EJ., Conrad B., Krumm B., Gross A., Hollmann MW., Mandell G., Durieux ME. Local anesthetics attenuate lysophosphatidic acid-induced priming in human neutrophils. *Anesth Analg*. 2001; 92: 1041-7.

10. Hollmann MW., Gross A., Jelacin N., Durieux ME. Local anesthetic effects on priming and activation of human neutrophils. *Anesthesiology*. 2001; 95: 113-22.

11. Lan W., Harmon DC., Wang JH., Shorten GD., Redmond PH. Activated endothelial interleukin-1beta, -6, and -8

- 8 concentrations and intercellular adhesion molecule-1 expression are attenuated by lidocaine. *Anesth Analg.* 2005; 100: 409-12.
12. Lan W., Harmon D., Wang JH., Shorten G., Redmond P. The effect of lidocaine on neutrophil CD11b/CD18 and endothelial ICAM-1 expression and IL-1 β concentrations induced by hypoxia-reoxygenation. *Eur J Anaesthesiol.* 2004; 21: 967-72.
13. Peiro JR., Barnabe PA., Cadioli FA., Cunha FQ., Lima VM., Mendonca VH., Santana AE., Malheiros EB., Perri SH., Valadao CA. Effects of lidocaine infusion during experimental endotoxemia in horses. *J Vet Intern Med.* 2010; 24: 940-8.
14. Flondor M., Listle H., Kemming GI., Zwissler B., Hofstetter C. Effect of inhaled and intravenous lidocaine on inflammatory reaction in endotoxaemic rats. *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27: 53-60.
15. Taniguchi T., Shibata K., Yamamoto K., Mizukoshi Y., Kobayashi T. Effects of lidocaine administration on hemodynamics and cytokine responses to endotoxemia in rabbits. *Crit Care Med.* 2000; 28: 755-9.
16. Nishina K., Mikawa K., Maekawa N., Takao Y., Obara H. Does early posttreatment with lidocaine attenuate endotoxin-induced acute injury in rabbits? *Anesthesiology.* 1995; 83: 169-77.
17. Kiyonari Y., Nishina K., Mikawa K., Maekawa N., Obara H. Lidocaine attenuates acute lung injury induced by a combination of phospholipase A2 and trypsin. *Crit Care Med.* 2000; 28: 484-9.
18. Vaneker M., Halbertsma FJ., van Egmond J., Netea MG., Dijkman HB., Snijdelaar DG., Joosten LA., van der Hoeven JG., Scheffer GJ. Mechanical ventilation in healthy mice induces reversible pulmonary and systemic cytokine elevation with preserved alveolar integrity: an in vivo model using clinical relevant ventilation settings. *Anesthesiology.* 2007; 107: 419-26.
19. Vaneker M., Heunks LM., Joosten LA., van Hees HW., Snijdelaar DG., Halbertsma FJ., van Egmond J., Netea MG., van der Hoeven JG., Scheffer GJ. Mechanical ventilation induces a toll/interleukin-1 receptor domain-containing adapter-inducing interferon beta-dependent inflammatory response in healthy mice. *Anesthesiology.* 2009; 111: 836-43.
20. Vaneker M., Joosten LA., Heunks LM., Snijdelaar DG., Halbertsma FJ., van Egmond J., Netea MG., van der Hoeven JG., Scheffer GJ. Low-tidal-volume mechanical ventilation induces a toll-like receptor 4-dependent inflammatory response in healthy mice. *Anesthesiology.* 2008; 109: 465-72.
21. Van der Wal S., Vaneker M., Steegers M., Van Berkum B., Kox M., Van der Laak J., Van der Hoeven J., Vissers K. and Scheffer G. J. Lidocaine increases the anti-inflammatory cytokine IL-10 following mechanical ventilation in healthy mice. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2015; 59: 47-55.
22. Arts J. W. M. et. al. The Impact of Transportation on Physiological and Behavioral Parameters in Wistar Rats: Implications for Acclimatization Periods. *ILAR Journal.* 2012; 53 (1): 82-98. doi: 10.1093/ilar.53.1.82
23. Reshetnjak N. A., Jakubenko E. D., Hripachenko I. A. Pronica most' al'veolokapilljarnoj membrany v uslovijah jeksperimental'noj modeli ventiljator - inducirovannogo povrezhdenija legkih [Permeability of the alveolocapillary membrane in the experimental model of ventilator-induced lung injury]. *ScienceRise.* 2016; 1/3 (18): 43-47 (in Russian). doi: 10.15587/2313-8416.2016.59058
24. Alekseev V. V., Karpishhenko A. I. (red.), Alipov A. N.. *Medicinskie laboratornye tehnologii: Rukovodstvo po klinicheskoj laboratornoj diagnostike [Medical Laboratory Technology: A Guide to Clinical Laboratory Diagnostics]*. GJeOTAR – Media: Moscov; 2013. 792 (in Russian).
25. Gabrijeljan N. I., Levickij Je. R., Dmitriev A. A. Skringovyy metod opredelenija srednih molekul v biologicheskikh zhidkostjakh [Screening method for the determination of medium molecules in biological fluids]. Moscov; 1985. 20 (in Russian).
26. Konstantinidi E. M., Lappas A. S., Tzortzi A. S., Behrakis P. K. Exhaled Breath Condensate: Technical and Diagnostic Aspects. *The Scientific World Journal.* 2015; 2015: 1-25. doi: 10.1155/2015/435160

Сведения об авторах

Решетняк Наталья Александровна;
Врач – анестезиолог – реаниматолог Рес-
спубликанского онкологического центра
имени
профессора Г. В. Бондаря МЗ ДНР;
Адрес: ул. Полоцкая, 2 а, г. Донецк, ДНР,
83000;
Электронный адрес:
natalyreshetnyak16@gmail.com