

Invenția se referă la medicină, în special la terapia intensivă și poate fi utilizată pentru tratamentul inflamației cauzate de șocul hemoragic.

Este cunoscută utilizarea inhibitorului nespecific al nitricoxidsintazei (NOS) (ester al metil NG-nitro-L-arginin (L-NAME)) pentru diminuarea sindromului inflamator sistemic în șocul hemoragic, administrat intravenos în doză de 30 mg/kg [1].

Dezavantajul acestui remediu constă în inhibiția neselectivă a receptorilor NOS cu amplificarea ulterioară a ischemiei și a leziunilor hepatice și intestinale în perioada de reperfuție a șocului hemoragic.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în lărgirea gamei de remedii medicamentoase care influențează mecanismele moleculare ce stau la baza dezvoltării sindromului inflamator sistemic în șocul hemoragic.

Esența invenției constă în utilizarea dietilfosfat-S-etilizotiuronului în calitate de remediu antiinflamator în șocul hemoragic.

Rezultatul constă în obținerea unei acțiuni eficiente asupra mecanismelor moleculare ce stau la baza dezvoltării sindromului inflamator sistemic în șocul hemoragic.

Avantajul invenției constă în posibilitatea administrării dietilfosfatului-S-etilizotiuronului ca antiinflamator în tratamentul șocului hemoragic, atât la etapa prespitalicească, cât și la etapa spitalicească.

În dependență de caracterul biochimic și localizare, nitricoxidsintaza (NOS) cuprinde 3 izoforme: NOS₁, NOS₂ și NOS₃. NOS₁ (nNOS) a fost identificată în creier, NOS₂ (iNOS) a fost identificată în macrofage, se caracterizează printr-un nivel funcțional activ în cadrul proceselor inflamatorii. NOS₃ (eNOS), identificată în endoteliu.

Dietilfosfat-S-etilizotiuronul poate fi administrat intravenos și intramuscular.

Intravenos, soluția de 10% - 1,2 mL, de dietilfosfat-S-etilizotiuronului se diluează în 10...15 mL de soluție izotonică de clorură de sodiu și se injectează intravenos, lent.

Intramuscular soluția 10% - 1,2 mL de dietilfosfat-S-etilizotiuroniu se diluează în 2...3 mL soluție de izotonică de clorură de sodiu și se injectează intramuscular, lent.

Pentru obținerea unui efect mai îndelungat se recomandă administrarea concomitentă a preparatului intravenos și intramuscular.

Studiul acțiunii dietilfosfat-S-etilizotiuroniu a fost realizat pe un lot de 30 de șobolani albi. Animalele au fost întreținute în condiții standard la o temperatură a mediului de 21...22°C, umiditatea aerului stabilă, regimul zi-noapte a fost de 12 și respectiv 12 ore, care au fost plasate solitar în cușcă. Șobolanii au fost aneșteziți prin administrarea i/p a soluției de cloral hidrat 4% (350 mg/kg masă corporală). Apoi prin abord inghinal pe dreapta a fost determinată vena femurală, care a fost separată și ligaturată distal. Apoi a fost introdus în venă capătul distal al cateterului, prin tunel subcutanat a fost exteriorizat în aria interscapulară. Toate experimentele au fost efectuate strict între orele 09.00 și 15.00, pentru a evita diferențele indicilor studiați dictate de modificările ciclurilor circadiene. Șocul hemoragic pe o durată de 120 minute a fost produs prin excizia a 30% din volumul total de sânge din vena femurală. Dietilfosfat-S-etilizotiuronul a fost administrat intravenos în doză de 20 mg/kg masă corporală după 120 minute de la inducerea șocului.

Nivelul IL-1 α , IL-6, IL-10 și TNF- α în serul sanguin a fost determinat prin metoda imunoenzimatică (conform instrucției) cu utilizarea setului de reactivi (ELISA; R&D Systems).

Pentru investigația morfologică a țesutului hepatic au fost prelevate probe de la animale până la hemoragie, după 120 min de la inițierea șocului hemoragic și de la animalele cu șoc hemoragic resuscitate cu dietilfosfat-S-etilizotiuroniu după 90 min. Fragmentele tisulare au fost fixate în soluție 8% de formol și incluse în parafină, iar secțiunile histologice – colorate cu hematoxilină-eozină și cu picrofucsină conform metodei Van Gieson și studiate la microscopul optic. Animalele au fost divizate în 3 loturi: Lotul I (n=10) – martor; Lotul II (n=10) – șoc hemoragic pe perioada 120 min; Lotul III (n=10) – șoc hemoragic pe perioada 120 min resuscitat cu dietilfosfat-S-etilizotiuroniu. Rezultatele obținute indică că în cadrul șocului hemoragic nivelul citokinelor proinflamatoare în serul sanguin au crescut comparativ cu nivelul acestora în lotul martor: a IL-1 α – cu 153% (p<0,001), TNF α – cu 38% (p<0,01) și nivelul IL-6 – cu 64% (p<0,01), nivelul proteinei C-reative – cu 104% (p<0,001), iar nivelul IL-10 s-a micșorat cu 51%. La administrarea dietilfosfatului-S-etilizotiuroniu, nivelul citokinelor proinflamatoare și a proteinei C-reative a descrescut comparativ cu nivelul acestora în cadrul șocului hemoragic: cantitatea IL-1 α – cu 52% (p<0,01); TNF α – cu 13% (p<0,05), a proteinei C-reative – cu 37% (p<0,01), cantitatea interleukinei – 10 a crescut cu 125% (p<0,001).

Examenul histologic al țesutului hepatic efectuat după 120 min de șoc hemoragic evidențiază focare de necrobioză a hepatocitelor cu reacție leucolimfocitară, distrofie granulară și vacuolară a hepatocitelor, iar după administrarea dietilfosfatului-S-etilizotiuroniu modificările morfologice ale ficatului se manifestă prin distrofie granulară/vacuolară microveziculară a hepatocitelor, infiltrația leucolimfocitară fiind mai slab pronunțată comparativ cu modificările histologice din ficat la animalele cu șoc hemoragic fără resuscitare.

Rezultatele obținute demonstrează că dietilfosfatul-S-etilizotiuroniu prin inhibiția cu predilecție a iNOS contribuie la reducerea nivelului de monoxid de azot (NO) și, respectiv, diminuează răspunsul inflamator în șocul hemoragic.