

## ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА МИОКАРДА ПРИ ЭНДОТОКСИКОЗЕ

Тарасова Т.В.<sup>1</sup>, Сатыбалдин О.А.<sup>2</sup>, Чибисов С.М.<sup>2</sup>, Лещанкина Н. Ю.<sup>1</sup>, Саушев И.В.<sup>1</sup>, Харлицкая Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет ГУ им. Н.П. Огарёва», Саранск, Россия (430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68), e-mail: 9023060@mail.ru

<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Москва, Россия (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8)

В работе рассматриваются некоторые механизмы повреждения миокарда при развитии синдрома эндогенной интоксикации перитониального генеза. Основой работы явились экспериментальные исследования, проведенные на 10 взрослых беспородных половозрелых собаках, которым моделировали каловый перитонит. Полученные лабораторно-диагностические показатели свидетельствовали о развитии синдрома эндогенной интоксикации. Показано, что при перитоните активируются процессы перекисного окисления липидов, продукты которых являются эндотоксинами. Повышение в сыворотке крови содержания продуктов перекисного окисления липидов, а также увеличение активности ферментов детоксикации активных форм кислорода являются неспецифическими тестами эндотоксикоза. Показано, что продукты распада липидов (альдегиды, диальдегиды, эпоксиды) оказывают повреждающее действие на различные структуры клеток сердца: белки, нуклеиновые кислоты и др. При эндотоксикозе миокард становится мишенью вторичного повреждения с комплексом морфофункциональных изменений в органе.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, экспериментальный перитонит, миокард, перекисное окисление липидов, антиоксидантные ферменты, электрокардиограмма.

## EVALUATION OF THE FUNCTIONAL-METABOLIC STATUS OF THE MYOCARDIUM IN ENDOTOXEMIA

Tarasova T.V.<sup>1</sup>, Satybaldin O.A.<sup>2</sup>, Chibisov S.M.<sup>2</sup>, Leshchankin N.Y.<sup>1</sup>, Saushev I.V.<sup>1</sup>, Harlitskaya E.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia (430005, Saransk, str. Bolshevik, 68), e-mail: 9023060@mail.ru

<sup>2</sup> Russian people friendship university, Moscow, Russia (117198, st. Mikluho-Maclay, 8)

This paper discusses some of the mechanisms of myocardial damage during the development of endogenous intoxication, peritoneal origin. The basis of the experimental work were studies conducted on 10 adult mongrel adult dogs that simulated fecal peritonitis. Received laboratory-diagnostic indicators showed the development of endogenous intoxication. It is shown that in case of peritonitis activated processes of lipid peroxidation products, which are endotoxins. Increase in the serum content of lipid peroxidation products, and increase the activity of enzymes detoxify reactive oxygen species are nonspecific tests endotoxemia. It is shown that the breakdown products of lipids (aldehydes, dialdehydes, epoxides) have a damaging effect on the different structures of heart cells: proteins, nucleic acids, etc. When endotoxemia myocardium becomes the target of secondary damage to the complex morphological and functional changes in the body.

Key words: endogenous intoxication, experimental peritonitis, myocardium, lipid peroxidation, antioxidant enzymes, electrocardiogram.

В развитии и исходе критических состояний организма большое место занимает синдром эндогенной интоксикации. Проблема диагностики и лечения эндотоксикоза становится все более актуальной. Это связано с тем, что в ряде клинических ситуаций он выполняет собственную, зачастую ведущую, роль в патогенезе и значительно ухудшает прогноз заболеваний.

Несмотря на множество причин развития эндотоксикоза и различия химической структуры эндотоксинов, все они обладают рядом универсальных свойств. Многими

исследователями установлено, что универсальным их свойством является мембранотоксичность [3; 4].

Одним из ведущих факторов, определяющих поражение миокарда при эндотоксикозе перитониального генеза, является активация процессов свободнорадикального окисления и истощение собственных антиоксидантных систем организма. Развитие миокардиальной недостаточности происходит за счет увеличения потребностей тканей в кислороде и энергетических субстратах, ишемии миокарда с последующим развитием реперфузионной активации свободнорадикального окисления, ведущих к развитию оксидативного стресса.

**Целью работы явилось:** изучение взаимосвязи между специфическими маркерами эндотоксикоза, процессами перекисного окисления липидов и показателями работы сердечно-сосудистой системы.

**Материалы и методы исследования.** Основой работы явились экспериментальные исследования на 10 взрослых беспородных половозрелых собаках обоего пола массой от 8,7 до 19,3 кг.

Собакам моделировали острый каловый перитонит. В динамике заболевания (1-е, 3-и, 5-е сутки) исследовали выраженность эндогенной интоксикации по ее гидрофильному и гидрофобному компонентам, качественный и количественный состав липидов, интенсивность ПОЛ, активность ФЛА<sub>2</sub> и СОД тканей миокарда, функционально-метаболическое состояние сердца.

В послеоперационном периоде животным проводили антибактериальную (внутримышечные инъекции 2 раза в сутки раствора гентамицина из расчета 0,8 мг/кг массы тела) и инфузионную терапию (внутривенные введения 5%-ного раствора глюкозы и 0,89%-ного раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного).

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с этическими требованиями по работе с экспериментальными животными («Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1987 г.) и Федеральный закон о защите животных от жестокого обращения от 01.01.1997 г.) и одобрены локальным этическим комитетом.

Изучали показатели интенсивности ПОЛ, активность ФЛА<sub>2</sub>. Выраженность эндогенной интоксикации оценивали по следующим показателям: содержание МСМ, ОКА и ЭКА в сыворотке крови. ЭКГ регистрировали в стандартных отведениях на электрокардиографе ЭК ЭТ-01-«Р-Д».

Статистическую обработку полученных данных осуществляли общепринятыми методами статистики с определением достоверности различий между данными в опытных и контрольной группах на основе расчета критерия Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что выбранная модель перитонита оказалась адекватной для воспроизводства эндогенной интоксикации. У животных в раннем послеоперационном периоде возникал тяжелый синдром эндогенной интоксикации. Выявлено, что показатели МСМ ( $\lambda=254$  нм и  $\lambda=280$  нм) превосходили норму на 76,19–135,23 и 81,25–154,07% ( $p<0,05$ ) соответственно, ИТ плазмы крови – на 93,33–306,67% ( $p<0,05$ ), ЭКА и РСА снижались на 24,61–52,79 и 22,06–48,53% ( $p<0,05$ ) соответственно.

Как известно, одним из главных проявлений эндотоксикоза является нарушение деятельности сердца, нередко обуславливающее летальный исход [3]. Проведенные нами исследования подтвердили наличие существенных нарушений электрофизиологических параметров сердечной деятельности в виде изменения основных интервалов ЭКГ. Выявлено увеличение ЧСС на 11,64–21,58% ( $p<0,05$ ), уменьшение длительности интервалов RR на 15,91–27,28% ( $p<0,05$ ), QRS – на 24,32–35,13% ( $p<0,05$ ), PQ – на 29,16–35,13% ( $p<0,05$ ), QT – на 20,83–37,50% ( $p<0,05$ ). Уменьшалась амплитуда основных зубцов на ЭКГ: зубец S снижался на 21,52–26,59% ( $p<0,05$ ), T – на 36,3–48,87% ( $p<0,05$ ). Амплитуда зубца Q возрастала на фоне выраженного эндотоксикоза на 23,80–87,54% ( $p<0,05$ ). Максимальное нарушение электрофизиологической функции сердца происходило на первые сутки послеоперационного наблюдения.

На фоне развивающегося эндотоксикоза перитонеального генеза отмечено значительное усиление эктопической активности миокарда. Так, при моделировании перитонита у 85% животных возникли частые желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, в том числе у 40% животных регистрировались пробежки наджелудочковой тахикардии. В 35% случаях отмечались проходящие блокады AV-проводения. У 60% животных зарегистрированы ишемические изменения на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST $>1$ мВ. Нарушения ритма и проводимости, проявления субэндокардиальной ишемии у животных сохранялись, несмотря на применение антибактериальной и дезинтоксикационной терапии, в течение всего периода динамического наблюдения. Таким образом, наши исследования подтверждают факт нарушения электрофизиологической активности миокарда и ухудшения его кровоснабжения на фоне выраженного эндотоксикоза. Данное обстоятельство свидетельствует о прогрессировании токсического поражения сердца при остром разлитом перитоните, несмотря на использование традиционной терапии.

Неоспорим факт значительной роли липидов в развитии многих патологических процессов. Особое место среди органов-мишеней при эндотоксикозе занимает миокард. Ведущими факторами, определяющими его поражение, являются активация процессов свободнорадикального окисления и истощение потенциала собственных антиоксидантных

систем. Однако вопросы патогенеза, особенностей развития метаболических нарушений в миокарде, а также регулирования этого процесса остаются открытыми.

Как показали проведенные экспериментальные исследования, в ткани миокарда при остром перитоните значительно интенсифицируются процессы перекисного окисления липидов (табл. 1). Установлено, что после моделирования перитонита отмечается увеличение уровня диеновых конъюгатов на 86,2% ( $p < 0,05$ ), триеновых конъюгатов на 153,3% ( $p < 0,05$ ), малонового диальдегида на 82,12% ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 1 – Показатели перекисного окисления липидов и активности фосфолипазы  $A_2$  в тканях миокарда при эндотоксикозе ( $M \pm m$ )**

Показатель	Норма	Модель перитонита	Этапы послеоперационного наблюдения		
			1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Диеновые конъюгаты (усл.ед./мг липидов)	191,34±9,22	356,20±11,18*	378,24±18,10*	353,72±16,52*	287,04±15,26*
Триеновые конъюгаты (усл.ед./мг липидов)	123,15±7,28	310,80±18,31*	378,50±11,42*	305,42±12,23*	219,44±11,16*
МДА (нМоль/г белка)	3,58±0,24	6,52±0,38*	7,64±0,42*	5,18±0,27*	4,45±0,36*
Fe-индуцированный МДА (нМоль/г белка)	3,45±0,28	7,98±0,51*	7,55±0,55*	7,36±0,35*	6,08±0,49*
Активность фосфолипазы $A_2$ (мкмоль/с/г белка)	1,62±0,07	3,04±0,15*	3,96±0,19*	3,32±0,14	2,73±0,13
СОД, усл.ед.	13,42±0,71	9,21±0,74*	7,24±0,39*	6,72±0,38*	8,81±0,34*

\* – достоверность по отношению к норме (при  $p < 0,05$ ).

Также значительно возрос уровень Fe-индуцированного малонового диальдегида – на 124,7% ( $p < 0,05$ ) выше нормы. Ферментативные сдвиги характеризуются увеличением активности фосфолипазы  $A_2$  на 87,65% ( $p < 0,05$ ) и снижением уровня супероксиддисмутазы на 31,37% ( $p < 0,05$ ).

Через сутки после операции в миокарде произошли изменения содержания продуктов перекисного окисления липидов в сторону увеличения их абсолютных значений по сравнению с нормой. Отмечалось возрастание уровня диеновых конъюгатов на 97,67% ( $p < 0,05$ ), триеновых конъюгатов – на 207,35% ( $p < 0,05$ ), малонового диальдегида – на 113,40% ( $p < 0,05$ ), индуцированного малонового диальдегида – на 118,4% ( $p < 0,05$ ). Наблюдалось дальнейшее увеличение активности фосфолипазы  $A_2$  (рост по сравнению с нормой составил уже 144,44%), снижение активности супероксиддисмутазы – на 46,05% ( $p < 0,05$ ).

На третьи сутки традиционной послеоперационной терапии в сердечной мышце выявлено увеличение доли диеновых конъюгатов на 84,76% ( $p < 0,05$ ), триеновых конъюгатов – на 148,19% ( $p < 0,05$ ), малонового диальдегида – на 44,69% ( $p < 0,05$ ), индуцированного малонового диальдегида – на 113,3% ( $p < 0,05$ ). Активность супероксиддисмутазы продолжила уменьшаться и была ниже нормы на 49,9% ( $p < 0,05$ ), уровень фосфолипазы  $A_2$  был выше нормы на 104,94% ( $p < 0,05$ ).

К пятым суткам после санации брюшной полости интенсивность свободнорадикальных процессов в миокарде оставалась высокой: отмечалось увеличение уровня диеновых конъюгатов на 50,01% ( $p < 0,05$ ), триеновых конъюгатов – на 78,18% ( $p < 0,05$ ). На этом фоне сохранялся повышенный уровень малонового диальдегида – на 24,3% ( $p < 0,05$ ) и Fe-индуцированного малонового диальдегида – на 76,2% ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.3). К пятым суткам перитонита уровень супероксиддисмутазы был ниже нормы на 34,2% ( $p < 0,05$ ), уровень фосфолипазы  $A_2$  – выше нормы на 68,51% ( $p < 0,05$ ).

Окислительный стресс – один из универсальных механизмов повреждения клеточных мембран, сопровождающий многие заболевания и проявляющийся накоплением активных кислородсодержащих радикалов ( $O_2$ ,  $HO_2$ ,  $RO_2$ ,  $HO$  и  $RO$ ) или АФК. Активные формы кислорода относятся к мощным окислителям и в высоких концентрациях нарушают функцию белков, липидов и нуклеиновых кислот. Свои альтерирующие эффекты активные формы кислорода реализуют путем прямого влияния на компоненты клеток, а также через инициирование перекисного окисления липидов. Увеличение количества продуктов перекисного окисления липидов приводит к развитию необратимых изменений, являющихся основой фрагментации и разрушения мембран, гибели клеток [1].

На основании вышеизложенного фактического материала можно сделать следующее заключение. В условиях эндогенной интоксикации, развивающейся на фоне острого перитонита, в ткани миокарда развиваются мембранодеструктивные процессы, что проявляется в усилении процессов перекисного окисления липидов, о чем свидетельствует существенное повышение уровня первичных и вторичных продуктов перекисаации, а также интенсификация активности фосфолипазы  $A_2$  ткани миокарда. Таким образом, миокардиальная недостаточность при эндотоксикозе является следствием многих патологических процессов: нарушений липидного обмена и активации перекисного окисления липидов, снижения антиоксидантного потенциала и активизации фосфолипазы. От того, насколько глубоко будут эти процессы, зависит степень выраженности клинических проявлений.

Лечение эндотоксикоза до настоящего времени остается одной из сложнейших задач практической медицины. В последние годы с целью уменьшения выраженности эндогенной

интоксикации при перитоните применяются различные методы детоксикационной терапии: (АУФОК, озонотерапия, гипербарическая оксигенация, плазмоферез, аэроионотерапия, фототерапия и др.) [2; 3]. Но, несмотря на многочисленные попытки, пытающиеся предотвратить или уменьшить проявления полиорганной недостаточности, результаты лечения остаются неутешительными. В терапии такого многофакторного синдрома необходимо учитывать множественные патогенетические звенья повреждения органов и систем.

### **Список литературы**

1. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН. – 1998. – № 7. – С. 43–51.
2. Власов А.П., Крылов В.Г., Тарасова Т.В. Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии. – М. : Наука, 2008. – 372 с.
3. Власов А.П., Трофимов В.А., Крылов В.Г. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии. – М. : Наука, 2009. – 224 с.
4. Зарипова И.В. Эндогенная интоксикация в формировании патологии сердца, вызванной компонентами цитотоксической терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2008. – 23 с.
5. Тарасова Т.В. Разработка патогенетического подхода к терапии системного липидного дистресс-синдрома при экспериментальном перитоните на основе препаратов с антиоксидантным действием : автореф. дис. ... докт. биол. наук. – Купавна, 2004. – 40 с.

### **Рецензенты:**

Шастун Сергей Антонович, д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва.

Зотова Татьяна Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры общей патологии и патологической физиологии ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва.