

КОМПЛЕКС БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ОЦЕНКЕ ФОРМИРОВАНИЯ СТАДИЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В КЛЕТКЕ

Пашина Е.В.¹, Золотавина М.Л.¹

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар, e-mail: zolotavina_m@mail.ru

Синдром эндогенной интоксикации сегодня широко распространен и сопровождается различными патологическими состояниями организма. Отсутствие единых методов оценки состояния больных эндотоксикозами требует поиска универсальных методов диагностики. В нашей работе мы выделили четыре наиболее информативных биохимических метода оценки формирования стадий эндогенной интоксикации. Первая стадия – компенсация, или скрытый эндотоксикоз: метаболиты поступают в кровь, идет активная детоксикация; вторая стадия характеризуется декомпенсацией защитных и регуляторных систем, когда накапливаются в высоких концентрациях специфические метаболиты и появляются продукты нарушенного функционирования; третья стадия – нарушенного метаболизма или мембранной несостоятельности. Происходит включение, далее напряжение с последующей декомпенсацией регуляторных и защитных систем, отмечается проникновение токсических продуктов в клетку с последующим нарушением их обмена, что превращает процесс из местного в системный, который препятствует выделению определенного токсического продукта; на четвертой стадии происходят стремительные изменения гомеостаза клетки, приводящие к формированию последней стадии дезинтеграции. Показательными биохимическими маркерами являются: ВНиСММ (вещества низкой и средней молекулярной массы) и олигопептиды в эритроцитах и плазме, альбумин (общая и эффективная концентрация), церулоплазмин, общий белок, АЛТ (аланинаминотрансфераза), АСТ (аспартатаминотрансфераза), ЛДГ (лактатдегидрогеназа), ЩФ (щелочная фосфатаза), мочевины, креатинин, амилаза, трипсин, миоглобин.

Ключевые слова: стадии эндогенной интоксикации, детоксикация, молекулы средней массы (МСМ), вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ), олигопептиды, альбумин, церулоплазмин, общий белок, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ).

COMPLEX OF BIOCHEMICAL INDICES IN ESTIMATING THE FORMATION OF STAGES OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN THE CELL

Pashina E.V.¹, Zolotavina M.L.¹

¹Kuban State University, Krasnodar, e-mail: zolotavina_m@mail.ru

Endogenous intoxication syndrome is widespread today and accompanies various pathological conditions of the body. The lack of uniform methods for assessing the condition of patients with endotoxemia requires the search for universal diagnostic methods. In our work, we identified four of the most informative biochemical methods for assessing the formation of stages of endogenous intoxication. The first stage is compensation or latent endotoxemia, metabolites enter the bloodstream, there is an active detoxification; the second stage is characterized by decompensation of protective and regulatory systems, when specific metabolites accumulate in high concentrations and products of impaired functioning appear; the third stage - impaired metabolism or membrane insolvency. There is an inclusion, then tension followed by decompensation of the regulatory and protective systems, the penetration of toxic products into the cells is observed, followed by a violation of its metabolism, which turns the process from local to systemic, which prevents the release of a certain toxic product; at the fourth stage, rapid changes in cell homeostasis occur, leading to the formation of the last stage of disintegration. Indicative biochemical markers are: VNiSMM (low and medium molecular weight substances) and oligopeptides in erythrocytes and plasma, albumin (total and effective concentration), ceruloplasmin, total protein, ALT (alanine aminotransferase), AST (aspartate aminotransferase), LDH (lactenase dehydrogen), APH (alkaline phosphatase), urea, creatinine, amylase, trypsin, myoglobin.

Keywords: stages of endogenous intoxication, detoxification, medium-weight molecules (MSM), low and medium molecular weight substances (L&MMWS), oligopeptides, albumin, cerulopdasmin, total protein, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST).

Многие авторы отмечают, что эндотоксикоз, несмотря на то, что на начало развития молекулярно-патологического процесса влияют множество факторов, в конечном счете

приобретает универсальный характер формирования патологического процесса [1–4].

Эндогенная интоксикация может служить следствием нарушения процессов метаболизма или являться непосредственной причиной развития патологических реакций. Е.В. Корякина и С.В. Белова высказали мнение, что эндотоксикоз (2001) – это не что иное, как токсикация организма накопленными промежуточными и конечными продуктами обмена веществ, что в свою очередь приводит к запуску катаболических процессов при одновременном снижении процессов эндогенной детоксикации [5–7]. На развитие эндотоксикоза, по мнению С.С. Кравчени [8], может влиять множественный ряд факторов, таких как: высокая концентрация продуктов жизнедеятельности патогенной, а также условно-патогенной либо нормальной микрофлоры – вирусов, токсинов микробов и простейших; проникающие во внутреннюю среду метаболиты различных полостей организма; компоненты нормального обмена веществ в аномальных концентрациях; продукты извращенного метаболизма (например, транспортные макромолекулы белков сыворотки крови, которые имеют афизиологическую конформацию молекулы); продукты анаболизма, приводящие к развитию и поддержанию иммунного ответа организма; некорректное функционирование регуляторных систем организма, приводящее к чрезмерной выработке ферментов фибринолитической и калликреин-кининовой систем, иммуноглобулинов, иммунных комплексов, катализаторов воспаления, биогенных аминов, нейромедиаторов и продуктов, образующихся в результате перекисного окисления липидов; а также ткане- и органоспецифичные вещества с нарушенным распределением и в дальнейшем диссеминацией в виде ферментов: трансаминаз, амилазы, миоглобина, трипсина, лизосомальных ферментов.

Возможно возникновение токсемии и в результате возрастных дисфункций, при этом отмечается, что механизм формирования патологического процесса универсален, отличие составляет лишь этиология, что сказывается на скорости протекания процесса [1, 2].

В патогенезе эндотоксикоза независимо от причин возникновения обычно выделяют три стадии: первая стадия заключается в накоплении клеткой деструктивного потенциала; вторая стадия характеризуется выраженным повреждением мембран клеток (патологическое каналообразование), третья – угнетением специфической и неспецифической систем естественной детоксикации клетки с развитием тотальной токсемии и полиорганной недостаточности [1, 2]. Стадии могут протекать как быстротечно, так и более медленно в зависимости от исходного состояния органов естественной детоксикации и скорости образования токсинов [1]. Процесс формирования стадий эндогенной интоксикации в организме человека базируется на многих метаболических «порочных кругах» и представляет собой аутокаталитический процесс [8–10].

Отсутствие единых методов оценки состояния больных эндотоксикозами, объемность, дороговизна существующих общепринятых методов диагностики требуют поиска новых универсальных методов диагностики эндогенной интоксикации, позволяющих диагностировать синдром эндогенной интоксикации на ранних этапах развития. Определение степени тяжести заболевания сегодня является важной диагностической задачей [11, 12].

Цель исследования: выделить основные стадии формирования эндогенной интоксикации с учетом изменения биохимических показателей сыворотки крови.

В формировании патологического процесса эндогенной интоксикации, идентифицируемой как первая стадия (стадия компенсации, или скрытый эндотоксикоз), отмечаются вброс отравляющих веществ и метаболитов в кровь, лимфу и интерстициальную жидкость извне и дальнейшее их распределение из очага развития патологии; все это приводит к активации процессов детоксикации, способных обезвредить токсичные вещества. В этом случае клиническая симптоматика не выявляется [8, 13]. Напротив, в случае развития скрытого эндотоксикоза происходящие изменения наблюдаются в крови на уровне структурных и межмолекулярных связей. Причем развитие защиты организма может осуществляться при помощи одного из двух механизмов. Первый механизм – за счет биотрансформации отравляющих веществ в менее токсичные. За реализацию данного механизма отвечает монооксигеназная система печени. Эндогенная интоксикация приводит к угнетению этой системы печени, что влечет генерализованное воздействие токсинов на организм с дальнейшим развитием полиорганной недостаточности. Система связывания и транспорта токсичных веществ выступает в роли второго механизма. Он работает за счет транспортных сывороточных белков (альбумина, церулоплазмينا) и липопротеидных структур клетки, свойств адсорбции эритроцитов и элементов иммунной системы [14]. Белок альбумин, выполняющий транспортную функцию, обладает низкой аффинностью и большой емкостью для многих веществ. Пространственное расположение альбумина может видоизменяться и зависит от физико-химических свойств крови, влияющих на его способность к связыванию. Молекула альбумина способна принять на себя большое количество отравляющих веществ, не выведенных почками, печенью и другими органами, отвечающими за детоксикацию организма.

При высоком уровне токсичных веществ в крови конформационная подвижность альбумина падает, это ведет к уменьшению внутримолекулярных объемов центров связывания. При этом количество активных центров для взаимодействия с лигандами у сывороточного альбумина способно значительно увеличиваться, поскольку молекула обладает способностью к конформационным изменениям [2]. При этом не стоит забывать,

что с активными центрами альбумина также связываются множество лекарственных препаратов, поэтому падение концентрации альбумина может иметь серьезные последствия при лекарственной терапии, способствуя еще большему увеличению токсичности. Недостаточная функция печени, повышенная потеря белка, низкая скорость синтеза или иные причины приводят к снижению концентрации альбумина, а затем – к повышению концентрации токсических и биологически активных веществ в крови и затруднению процессов детоксикации [2, 15–17].

Особое место в развитии эндогенной интоксикации занимают реакции перекисного окисления липидов, происходящие в организме непрерывно и интенсифицирующиеся при эндогенной интоксикации. В некоторых случаях эти реакции становятся пусковым механизмом эндотоксикоза. Продукты перекисного окисления липидов обладают токсическими свойствами. Свободные радикалы воздействуют на различные компоненты клеток, в том числе на липиды плазматических мембран, содержащие ненасыщенные жирные кислоты. Непрерывно с синтезом продуктов перекисного окисления липидов происходит их распад. Можно выделить первичные продукты перекисного окисления липидов (гидроперекиси, диеновые конъюгаты, эндоперекиси, эпоксиды и др.), вторичные – (алкенали, алканалялы, малоновый диальдегид, триеновые конъюгаты и др.) и конечные продукты этого процесса (газообразные продукты – пептан, этан, этилен, шиффовые основания).

В развитии эндотоксикоза существенное значение имеет увеличение интенсивности перекисного окисления липидов с накоплением его первичных и вторичных продуктов, оказывающих повреждающее действие на клетки и ткани организма, в условиях угнетения антиоксидантной системы организма [18]. В ответ на повышенное образование таких продуктов в печени увеличивается синтез церулоплазмينا. Неферментативные реакции, отвечающие за образование свободных радикалов и дальнейшее развитие процессов перекисного окисления липидов, предупреждаются повышением феррооксидазной активности церулоплазмينا. Увеличивая связывание трансферрина с окисленными ионами железа, церулоплазмин выводит их из реакций перекисного окисления липидов. У эритроцитов на поверхности клеток для более эффективной защиты от свободных радикалов имеются специальные рецепторы, связывающие церулоплазмин. При экзогенном введении церулоплазмина, вероятно, способен обменивать железо Fe^{2+} до Fe^{3+} , уменьшая проявления «окислительного стресса». Печень, защищенная от гипоксии, сохраняет детоксицирующие свойства, что приводит к уменьшению лейкоцитарного индекса интоксикации, снижению уровня МСМ, С-реактивного белка, а также мочевины и к уменьшению проявлений эндотоксикоза [2, 9, 19–21].

Среди биохимических методов оценки эндогенной интоксикации получили широкое распространение МСМ, обладающие большой биологической активностью. Молекулы СМ относятся к классу среднемолекулярных продуктов протеолиза. По своей химической природе МСМ состоит из следующих компонентов: пептидов, остаточного азота, гликопептидов, полиаминов, аминсахаров, многоатомных спиртов, продуктов перекисного окисления липидов и др. В здоровых клетках организма постоянно образуется незначительное количество низко- и среднемолекулярных веществ. Их концентрация достоверно увеличивается в 1,5–2 раза при патологических состояниях по сравнению с нормальными значениями. Близкие по строению к регуляторным пептидам, они оказывают влияние на жизнедеятельность всех органов и систем органов. Молекулы СМ, блокируя фагоцитарную активность и кислородозависимые механизмы микробицидности и цитотоксичности лейкоцитов, пролиферацию фибробластов и иное, способны вызвать вторичный иммунодефицит, могут блокировать рецепторы любой клетки, нарушая тем самым ее метаболические процессы и функции. Также молекулы СМ отвечают за эффекты повреждения микроструктуры и свойств липидного бислоя биомембран, нарушения связи с клеточными рецепторами, изменения транспортных, биомеханических и функциональных характеристик плазматических и субклеточных мембран клеток. С учетом размеров и функций молекул их подразделяют на олигопептиды с молекулярной массой не более 10–15 кДа и ВНиСММ (в основном вещества небелкового происхождения). Среди олигопептидов выявлены регуляторные пептиды: нейрокины, нейротензины, соматомедин, самостатин, энкефалины, эндорфины, вазоактивный интерстициальный пептид и другие биологически активные вещества, концентрация которых в норме невелика. Центрами образования регуляторных пептидов являются клетки диффузной эндокринной системы и нейроны, обнаруживаемые в том или ином количестве практически во всех органах. В состав олигопептидов входят и нерегуляторные пептиды – поступившие извне токсины (имеющие бактериальную природу возникновения), а также токсины, являющиеся продуктами процессов аутолиза, неорганического протеолиза, ишемии, гипоксии органов и тканей, а также веществ, образуемых в ходе протеолитической деструкции тканевых и плазменных белков. Именно они являются ключевым звеном катаболического пула плазмы крови. Поэтому на данной стадии эндотоксикоза значительно повышается сначала содержание ВНиСММ на эритроцитах, а изменение концентрации олигопептидов в плазме крови незначительно [1, 2, 8, 22, 23].

Исследования содержания альбумина и МСМ позволяют определить изменения всех процессов гомеостаза, в частности уровень токсемии [2].

Вторая стадия характеризуется декомпенсацией защитных и регуляторных систем,

накоплением специфических метаболитов в высоких концентрациях и появлением продуктов нарушенного функционирования. Органы дистанционно поражаются токсическими продуктами, поступающими из очага поражения [2]. Происходит дальнейшее накопление ВНиСММ на эритроцитах, а также олигопептидов – в плазме. По мнению А.М. Марупова [1], при этом формируется катаболический пул ВНиСММ плазмы крови, который распределяется в крови между белками-акцепторами за счет высокого содержания дикарбоновых аминокислот [1]. Особое место отводится процессу активации нейтрофилов, что приводит к синтезу медиаторов различных типов: цитокинов, обладающих тканедеструктивными свойствами, к синтезу составляющих системы комплемента и к образованию молекул адгезии (селектинов) [2, 8].

Третья стадия – стадия нарушенного метаболизма или мембранной несостоятельности – характеризуется включением, напряжением и последующей декомпенсацией систем, ответственных за регуляцию и защиту организма. Накопленные отравляющие вещества достаточно легко попадают в целые клетки, вызывая в них нарушения внутриклеточного обмена, системное нарушение микроциркуляции, цитоллиз и разрушение биологических мембран. Все это является причиной синтеза аутоантигенов, свободных радикалов, комплексов фибриногена и гепарина с тромбогенными белками и сопровождается гидроперекисей. Результатом этого является нарушение распределения и диссеминации тканеспецифических веществ [2, 8, 24].

Эти деструктивные процессы в тканях сопровождаются выраженной активацией и увеличением количества биологически активных веществ (гистамина, брадикинина и пр.), что приводит к нарушению мембран субклеточных образований, митохондрий, лизосом. Сывороточные белки распадаются под действием ферментов, продолжают образовываться и накапливаться продукты белкового обмена и высокотоксичные вещества – МСМ. Эндогенная интоксикация еще более нарастает при повышении проницаемости сосудов [8, 24].

Формирование этой стадии носит каскадный характер: происходят нарушение всех видов биологического окисления, активация реакций анаэробного гликолиза, разделение окислительно-восстановительных реакций, что в конечном итоге блокирует процессы тканевого обмена и дыхания. Прогрессирование ацидоза ведет к нарушению клеточных структур. В клетке накапливается внутриклеточный Ca^{2+} , что вызывает нарушение функций митохондрий и в результате приводит к повреждению и последующей гибели клетки [24]. Количество ВНиСММ и олигопептидов превышает нормальный уровень в плазме в 3–4 раза, что свидетельствует об изменениях эритроцитарной мембраны. Развивается печеночно-почечная недостаточность (повышение концентрации мочевины, креатинина,

внутриклеточных ферментов АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ и пр.) [1]. И тогда патологический процесс, протекающий в клетке, распространяется на ткани, а затем приобретает системный характер. Определить какой-либо один определенный продукт метаболизма невозможно, и развитие процесса интоксикации приобретает универсальный и сложный характер, теряя связь с первоначальным механизмом и причиной [2].

На финальной стадии происходят стремительные изменения в системе гомеостаза, приводящие к формированию последней стадии дезинтеграции. На этой стадии отмечается низкое содержание ВНиСММ (в основном в их состав входят катаболические вещества) как в плазме, так и на эритроцитах. В плазме крови, наоборот, определяется значительное повышение олигопептидов. Происходят депонирование токсинов и полная дезинтеграция систем детоксикации в клетке и организма в целом [1, 2, 9, 24, 25].

Выводы

Изменения биохимических показателей сыворотки крови происходят на всех стадиях эндогенной интоксикации, что позволяет использовать их при оценке тяжести течения эндотоксикоза и при определении степени формирования патологического процесса.

На первой стадии эндогенной интоксикации происходит увеличение количества МСМ на эритроцитах, увеличивается содержание церулоплазмينا в крови, уменьшается содержание белков, особенно альбумина. Также возникают интенсификация перекисного окисления липидов, угнетение иммунитета и снижение антиоксидантной защиты.

На второй стадии в результате накопления метаболитов происходит декомпенсация защитных и регуляторных систем, появляются продукты нарушенного функционирования, продолжается накопление ВНиСММ на эритроцитах, появляются олигопептиды в плазме.

На третьей стадии при продолжающемся накоплении токсинов до высоких концентраций нарушается нормальная жизнедеятельность клетки, что сказывается на ее синтетической функции. Происходят изменения в эритроцитарной мембране. Процесс превращается из местного в системный, развивается печеночно-почечная недостаточность, невозможно выделить конкретный токсический продукт.

Финальная – четвертая – стадия характеризуется полной дезинтеграцией систем детоксикации и организма в целом. Низкое содержание ВНиСММ отмечается как в плазме, так и на эритроцитах. В плазме регистрируется высокая концентрация олигопептидов, что приводит к гибели клетки.

Список литературы

1. Марупов А.М. Эндотоксикоз при острых экзогенных отравлениях: дис. ... док. мед.

наук. Москва, 2004. 258 с.

2. Нескубина И.В. Роль производных оксида азота в формировании эндогенной интоксикации у онкологических больных с различной распространенностью злокачественного процесса и при некоторых методах аутобиохимиотерапии: дис. ... канд. биол. Наук. Ростов-на-Дону, 2008. 148 с.
3. Дуденко Л.А. Пектинсодержащие препараты в послеоперационной инфузионной энтеральной зондовой коррекции нарушений гомеостаза при лечении абдоминального хирургического эндотоксикоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2010. 22 с.
4. Власов А.П., Волкова М.В., Спирина М.А., Кочеткова Т.А., Полозова Э.И., Абрамова С.В., Ганина Т.В. Влияние лазеротерапии на выраженность нарушения функции печени и почек при перитонеальном эндотоксикозе // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22404> (дата обращения: 25.11.2019).
5. Меркушкина И.В. Коррекция метаболических нарушений головного мозга при эндотоксикозе: автореф. дис. ... док. мед. наук. Саранск, 2009. 39 с.
6. Обухова Л.М. Роль протеинов в формировании структурного макропортрета плазмы крови при интоксикации организма: автореф. дис. ... док. биол. наук. Нижний Новгород, 2010. 48 с.
7. Ведунова М.В. Состояние эндогенной интоксикации при метаболическом синдроме и его коррекции низкими дозами озона: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Нижний Новгород, 2008. 26 с.
8. Кравченя С.С. Оптимизация диагностики и медикаментозная коррекция иммунологических нарушений, ассоциированных с эндогенной интоксикацией, у больных псориазом: дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2005. 228 с.
9. Начкина Э.И. Системные цитотоксические поражения при эндотоксикозе и их коррекция препаратами метаболического типа действия: автореф. дис. ... док. мед. наук. Саранск, 2011. 42 с.
10. Шулаева Н.М. Оптимизация интенсивной терапии синдрома эндогенной интоксикации у больных с тяжелой термической травмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2011. 20 с.
11. Мурадов А.М., Туйчибоева М.Н., Шумилина О.В. ИК-спектрометрический метод диагностики эндотоксикозов при критических состояниях. Преимущества и перспективы // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. 2015. № 1. С. 41–47.
12. Туйчибоева М.Н., Козлов А.В., Шукуров Т. Совершенствование диагностики токсичных компонентов крови при эндотоксикозах // Современная медицина: актуальные

вопросы. 2014. № 5(31). С. 104-112.

13. Полякова Л.В. Патоморфология щитовидной железы при хроническом эндотоксикозе (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2008. 22 с.

14. Лещанкина Н.Ю. Фосфолипидная дестабилизация цитомембран в прогрессировании кардиальных расстройств при эндотоксикозе: автореф. дис. ... док. мед. наук. Москва, 2010. 43 с.

15. Пашина Е.В., Золотавина М.Л. Альбумин в оценке эндогенной интоксикации // Наука и современность. 2014. № 33. С. 23-28.

16. Стадлер Е.Р., Санталова Г.В., Гасилина Е.С., Борисова О.В., Бочкарева Н.М., Франк А.А. Эндотоксикоз как показатель дисгемеостаза у детей с поражением опорно-двигательного аппарата при инфекционном мононуклеозе (гомотоксический подход) // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25271> (дата обращения 25.11.2019).

17. Ухмерова А.Л. Синдром эндогенной интоксикации при хронических гепатитах и циррозах печени. Патогенез, диагностика, лечение: автореф. дис. ... док. мед. наук. Астрахань, 2010. 15 с.

18. Хохлова Н.И. Значение интегральных показателей эндогенной интоксикации и дисбиоза в многофакторной системе клинической диагностики вирусных гепатитов: дис. ... док. мед. наук. Новосибирск, 2012. 257 с.

19. Ващенко В.И., Ващенко Т.Н. Биология и фармакология церулоплазмينا: от эксперимента до лекарственной терапии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2008. №1. С. 31-44.

20. Васильев В.В. Патологические механизмы прогрессирования эндогенной интоксикации в раннем послеоперационном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2012. 20 с.

21. Безручко Н.В. Критерии биохимической оценки выраженности эндотоксикоза при неотложной абдоминальной патологии: дис. ... док. биол. наук. Пенза, 2009. 252 с.

22. Делиханова М.Н. Прогностическое значение синдрома эндогенной интоксикации в дебюте острого лейкоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2011. 23 с.

23. Золотавина М.Л., Пашина Е.В. Современные методологические проблемы оценки эндогенной интоксикации // Наука и мир. 2014. Т. 2. № 11 (15). С. 38-41.

24. Сальникова Е.Н. Некоторые закономерности изменений функционального состояния клеток крови и липидного метаболизма при эндогенной интоксикации. дис. ... канд. биол. наук. Ульяновск, 2006. 121 с.

25. Карандин В.И. Эфферентная терапия в лечении тяжелых хирургических

эндотоксикозов: автореф. дис. ... док. мед. наук. Москва, 2009. 49 с.