

РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ РЕМАКСОЛА ПРИ ЭНДОТОКСИКОЗЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

А. П. Власов¹, О. В. Логинова², В. В. Васильев¹, Т. И. Власова¹,
В. А. Шибитов², Т. Н. Казаева¹, М. В. Матвеева¹

Установлено, что ремаксол, обладающий антигипоксантичным и антиоксидантным свойствами, эффективен как корректор метаболических нарушений в почках при перитонеальном эндотоксикозе. В основе высокого нефропротекторного действия ремаксола лежит способность корригировать липидный метаболизм клеточных структур почечной ткани за счет уменьшения тканевой гипоксии, липидной перекисидации, активности фосфолипазы А₂.

Ключевые слова: почки, эндотоксикоз, ремаксол, липиды, перитонит

ВВЕДЕНИЕ

Грозным спутником острого перитонита является эндотоксикоз [1]. Эндогенная интоксикация значительно ограничивает возможности естественных механизмов детоксикации, приводит к срыву компенсаторно-адаптационных механизмов. Почки быстро вовлекаются в патологический процесс и могут не справляться со своей функцией уже на ранних стадиях заболевания [3, 4]. В прогрессировании патологического процесса и вовлечении в него почечной ткани важную роль играют мембранодеструктивные реакции, что связано с гиперпродукцией свободных радикалов и индукцией процесса перекисного окисления липидов в мембранах, а также гипоксией [2, 3, 5, 6]. Перспективным представляется применение препаратов, обладающих мембранопротекторным действием [7]. В работе оценены фармакологические эффекты ремаксола (комплексного инфузионного препарата) в коррекции функционально-метаболического состояния почек при эндогенной интоксикации перитонеального происхождения.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные исследования проведены на 30 взрослых беспородных половозрелых собаках обоего пола массой 10,5 – 18,5 кг (12,4 ± 1,3 кг). С целью воспроизведения синдрома эндогенной интоксикации у животных моделировали острый перитонит. Подопытные собаки разделены на две группы: первая группа (I) – контрольная (n = 15), вторая (II) (n = 15) – опытная. В динамике заболевания исследовали качественный и количественный состав липидов, интенсивность ПОЛ,

активность фосфолипазы А₂ (ФЛА₂), каталазы и супероксиддисмутазы, выраженность гипоксии ткани почек, ее морфофункциональное состояние.

Под общим обезболиванием (тиопентал-натрий, 0,04 мг/кг) животным в брюшную полость шприцем вводили 20% каловую взвесь из расчета 0,5 мл/кг массы тела животного (А. П. Власов, 1991). Через сутки после этой манипуляции выполняли срединную лапаротомию, оценивали возникшие патологические изменения в брюшной полости, санировали ее и наглухо ушивали брюшную стенку. В контрольные сроки (1-е, 3-и, 5-е сутки) под наркозом животным производили релапаротомию, забор крови, мочи, биопсию ткани почек. В послеоперационном периоде животным проводили антибактериальную (внутримышечные инъекции раствора гентамицина из расчета 0,8 мг/кг массы тела 2 раза в сутки) и инфузионную терапию (внутривенные введения 5% раствора глюкозы и 0,89% раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного). В опытной группе в комплексную терапию включали внутривенные инъекции раствора ремаксола из расчета 15 мл/кг массы тела.

Уровень эндогенной интоксикации определяли по содержанию гидрофильных и гидрофобных токсических продуктов. Оценивали функциональный статус почек (минутный диурез, канальцевую реабсорбцию воды, клубочковую фильтрацию). Липиды из ткани почек экстрагировали хлороформметаноловой смесью, фракционировали методом тонкослойной хроматографии. Полярные фосфолипиды разделяли на пластинах фирмы “Merk” на стеклянной основе, нейтральные липиды – на силикагелевых пластинах для обращенно-фазной тонкослойной хроматографии. Молекулярный анализ проводили на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (Phosphor Analyst/PS Software). В тканевых структурах почек определяли содержание диеновых и триеновых конъюгатов, малонового диальдегида, оценивали активность ФЛА₂, каталазы, суперок-

¹ Кафедра факультетской хирургии (зав.- проф. А. П. Власов) ГОУ ВПО “Мордовский госуниверситет им. Н. П. Огарева”, Саранск, 430000, ул. Большевикская, 68.

² Кафедра фармакологии (зав. - проф. И. Г. Козлов) ГОУ ВПО “Российский государственный медицинский университет”, Москва.

Показатели перекисного окисления липидов и активность фосфолипазы А₂ в ткани почек при эндотоксикозе на фоне применения ремаксолола ($M \pm m$)

Показатель	Группа	Норма	Перитонит	Послеоперационный период		
				первые сутки	третьи сутки	пятые сутки
ДК (усл. ед./мг липидов)	I	243,54 ± 11,82	593,77 ± 30,92*	616,20 ± 28,71*	587,64 ± 30,92*	525,20 ± 25,22*
	II			435,39 ± 21,57*	462,81 ± 22,69*	383,26 ± 19,16*
ТК (усл. ед./мг липидов)	I	142,41 ± 6,91	368,76 ± 19,40*	442,78 ± 20,63*	372,61 ± 19,79*	526,21 ± 25,27*
	II			359,70 ± 18,35*	268,94 ± 13,18*	343,79 ± 16,68*
МДА (нмоль/г белка)	I	1,24 ± 0,06	2,05 ± 0,11*	2,67 ± 0,12*	2,08 ± 0,11*	2,12 ± 0,10*
	II			1,84 ± 0,09*	1,65 ± 0,07*	1,21 ± 0,07
Активность ФЛА ₂ (мкмоль/с/г белка)	I	0,55 ± 0,03	1,06 ± 0,05*	1,95 ± 0,07*	1,68 ± 0,05*	0,93 ± 0,05*
	II			0,91 ± 0,04*	0,86 ± 0,05*	0,52 ± 0,02
Активность супероксиддисмутазы (усл. ед.)	I	9,98 ± 0,53	6,68 ± 0,32*	5,99 ± 0,31*	6,68 ± 0,32*	4,23 ± 0,23*
	II			6,57 ± 0,36*	8,62 ± 0,37	7,80 ± 0,35*

Примечание. I – контрольная группа; II – опытная группа; ДК – диеновые конъюгаты, ТК – триеновые конъюгаты, МДА – малоновый диальдегид, ФЛА₂ – фосфолипаза А₂; * – достоверность отличия от нормы при $p < 0,05$; жирный шрифт – достоверность отличия от контрольных данных ($p < 0,05$)

сиддисмутазы. Определяли уровень молочной и пировиноградной кислот.

Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, корреляционный анализ – коэффициента (r) ранговой корреляции Спирмена. Статистически достоверными отличия считались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что модель острого перитонита адекватна для воспроизведения эндогенной интоксикации. У подопытных животных в плазме крови зарегистрировано существенное повышение уровня токсических продуктов гидрофобной и гидрофильной природы. Особенно высокое их содержание отмечено в первые трое суток после операции. На фоне эндогенной интоксикации возникало ухудшение функциональных характеристик почек, что вносило определенный “вклад” в прогрессирование эндотоксикоза. Биохимическими исследованиями показано, что в основе ухудшения функционального статуса почек лежат мембранодестабилизирующие процессы в клеточных структурах органа, в патогенезе которых принимают участие избыточная активность перекисного окисления липидов, фосфолипазных систем и явления гипоксии.

При проведении статистического анализа установлена высокая корреляционная зависимость функциональных почечных нарушений с модификациями липидного метаболизма, а также явлениями гипоксии почечной ткани ($r = 0,72 - 0,94$).

Следовательно, восстановить нарушенное функционально-метаболическое состояние почек в условиях эндогенной интоксикации возможно путем стабилизации фосфолипидного бислоя мембран клеточных образований органа. С этой целью нами использован ремаксол.

Исследования в опытной группе показали, что после первого введения ремаксолола содержание лактата и пирувата в тканевых структурах почек, по сравнению с контролем, снижалось на 15,1 и 8,9 % ($p < 0,05$), на третьи сутки – на 31,1 и 24,5 % ($p < 0,04$), а к концу эксперимента (5-м суткам) на 24,3 и 21,2 % ($p < 0,05$) соответственно.

Изучение выраженности процессов ПОЛ и ферментативной активности в ткани почек на фоне ремаксолотерапии показало следующие результаты (таблица).

При перитонеальном эндотоксикозе до начала терапии уровень диеновых, триеновых конъюгатов, малонового диальдегида в плазме крови превышали норму на 143,8; 158,94 и 65,3 % ($p < 0,05$) соответственно, собственный энзимный антиоксидантный потенциал в виде активности каталазы и супероксиддисмутазы снижался на 54,6 и 33 % ($p < 0,05$) соответственно, активность ФЛА₂ превышала норму на 92,7 % ($p < 0,05$).

Применение ремаксолола приводило к уменьшению выраженности процессов перекисного окисления липидов. Так, содержание диеновых конъюгатов в ткани почек на этапах послеоперационного наблюдения было ниже значений контрольной группы на 29,3; 21,2 и 27 % ($p < 0,05$), триеновых конъюгатов – на 18,8; 27,8 и 34,6 % ($p < 0,05$), малонового диальдегида – 33,3; 20,7 и 42,9 % ($p < 0,05$) соответственно. На пятые сутки уровень малонового диальдегида был сопоставим с нормой. Под влиянием ремаксолола установлено повышение антиоксидантного потенциала тканевых структур почек. Так, активность супероксиддисмутазы в контрольных точках периода наблюдения возрастала относительно контроля на 9,7; 29 и 84,4 % ($p < 0,05$) соответственно. Активность ФЛА₂ на фоне терапии исследованным препаратом на контрольных этапах была ниже данных контрольной группы на 53,3; 48,8 и 44 % ($p < 0,05$) соответственно.

При анализе липидограмм тканевых структур почек установлено, что на фоне применения препарата отмечен липидстабилизирующий эффект, что выражалось в восстановлении содержания основных мембранообразующих липидов и уменьшении содержания фракций липидов, обладающих хаотропным действием. Так, содержание суммарных фосфолипидов в тканевых структурах почек на третьи и пятые сутки ремаксолотерапии превосходили контрольные данные на 51 и 23,3 % ($p < 0,05$) соответственно. Уровень холестерина на первые и третьи сутки терапии снижался относительно контрольных значений на 16,9 и 14,3 % ($p < 0,05$), концентрация эфиров холестерина через сутки после операции была ниже контроля на 22,9 % ($p < 0,05$); на пятые сутки терапии – выше значений контрольной группы на 86,8 % ($p < 0,05$). Уровень свободных жирных кислот в ткани почек на этапах периода наблюдения был ниже значений контрольной группы на 15,2; 14,3 и 34,3 % ($p < 0,05$) соответственно ($p < 0,05$), диацилглицеролов – на 16,7; 15,6 и 33,2 % ($p < 0,05$) соответственно, триацилглицеролов на первые и третьи сутки – на 16,3 и 23,2 % ($p < 0,05$) соответственно.

Безусловно, липидмодулирующий эффект препарата, выразившейся прежде всего в стабилизации фосфолипидного бислоя мембран клеточных структур почек, лежал в основе восстановления их функционального состояния. Так, на фоне ремаксолола уровень креатинина и мочевины в плазме крови снижался относительно контроля на 12,6 – 21,4 и 10,2 – 27,2 % ($p < 0,05$) соответственно, содержание остаточного азота – на 7,7–19,3 % ($p < 0,05$). Минутный диурез, по сравнению с контролем, в динамике эксперимента возрастал на 19,4–24,3 % ($p < 0,05$), клубочковая фильтрация и канальцевая реабсорбция – на 16,7–49,3 и 13,4–52,3 % ($p < 0,05$) соответственно.

Восстановление функционального состояния почек при применении ремаксолола приводило к уменьшению выраженности эндогенной интоксикации. В частности, индекс токсичности плазмы на этапах послеоперационного наблюдения был ниже значений контрольной группы на 26,2; 24,3 и 43,9 % ($p < 0,05$), а уровень молекул средней массы ($\lambda = 280$ нм) – на 25,3; 29,2 и 17,4 % ($p < 0,05$).

Таким образом, применение ремаксолола в терапии перитонеального эндотоксикоза способствует восстановлению функционально-метаболического статуса

почек. Установлено, что в основе коррекции почечной недостаточности лежит способность препарата предупреждать мембранодестабилизирующие явления в органе за счет липидмодифицирующего эффекта. Следует полагать, что реализация указанного действия препарата определена его высоким антигипоксическим эффектом, а также способностью положительно влиять на процессы ПОЛ и активность фосфолипидных систем, как основных факторов модификации липидного бислоя мембран клеточных структур.

ВЫВОДЫ

1. В патогенезе нарушения метаболического состояния почек при перитонеальном эндотоксикозе важную роль играют мембранодестабилизирующие явления, предикторами которых выступают явления гипоксии, процессы липопероксидации, активация фосфолипидных систем.

2. При остром перитоните ремаксол корректирует функционально-метаболическое состояние почек, что является одной из причин снижения эндогенной интоксикации.

3. В основе действия ремаксолола лежит его способность купировать явления тканевой гипоксии, уменьшать выраженность липидной пероксидации, снижать активность фосфолипазы A_2 , восстанавливать собственный антиоксидантный потенциал, что обуславливает мембранопротекторное действие в отношении клеточных структур почечной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. П. Власов, В. Г. Крылов, Т. В. Тарасова и др., *Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии*, Наука, Москва (2008).
2. А. П. Власов, В. А. Трофимов, В. Г. Крылов, *Системный липидный дистресс-синдром в хирургии*, Наука, Москва (2009).
3. А. П. Власов, Т. В. Тарасова, В. А. Трофимов и др., *Мембранодестабилизирующие явления при токсическом повреждении легких и сердца и их коррекция*, Наука, Москва (2010).
4. Э. А. Петросян, В. И. Сергиенко, А. А. Сухинин и др., *Бюл. экспер. биол.*, **139**(1), 19 – 21 (2005).
5. И. В. Саушев, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Саранск (2007).
6. Y. J. Cheng, B. C. Yang, W. C. Hsieh, et al., *Toxicology*, **178**(3), 183 – 191 (2002).
7. S. Cuzzocrea, G. Costantino, E. Mazzon, *Crit. Care Med.*, **27**(8), 1524 – 1532 (1999).

Поступила 04.04.11

PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF REMAXOL ON ENDOTOXICOSIS OF PERITONITIS GENESIS

A. P. Vlasov¹, O. V. Loginova², V. V. Vasil'ev¹, T. I. Vlasova¹, V. A. Shibitov², T. N. Kasaeva¹, and M. V. Matveeva¹

¹ Mordvinian State University, ul. Bol'shevistskaya 68, Saransk, Mordvinia, 430000, Russia

² Department of Pharmacology, Russian State Medical University, ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117437, Russia

It is found that the drug remaxol, which possesses antioxidant and antihypoxant properties, is also highly effective in correction of metabolism disorders in the kidneys with peritoneal endotoxiosis. The high neuroprotective effect of remaxol is related to its ability to correct the lipid metabolism violated by hypoxia phenomena in tissues, to decrease peroxidation of lipids and activity of phospholipase A_2 , and to recover intrinsic antioxidant potential of cellular structures of the kidney.

Key words: Kidneys, endotoxiosis, lipids, peritonitis, remaxol