

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТОВ В КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В СЕРДЦЕ ПРИ ЭНДОТОКСИКОЗЕ

А. П. Власов, Т. И. Григорьева, Н. Ю. Лещанкина, Э. И. Начкина, Д. С. Тимошин<sup>1</sup>

В хронических опытах на собаках установлено, что препараты антиоксидантного типа действия (реамберин, ксимедон, витамин Е) обладают высокой эффективностью в коррекции функционально-метаболических нарушений в миокарде при эндотоксикозе. Восстановление функциональной активности сердца сопровождалось коррекцией липидного метаболизма клеточных структур органа. Одним из механизмов выявленного эффекта препаратов является их способность уменьшать интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активность фосфолипазы  $A_2$  тканевых структур органа.

**Ключевые слова:** миокард, эндотоксикоз, липиды, антиоксиданты, перитонит, реамберин

### ВВЕДЕНИЕ

Эндогенная интоксикация лежит в основе тяжелых системных нарушений при различных патологических процессах и заболеваниях [1, 3], что определяет актуальность проблемы коррекции данного патологического состояния. Известно, что в условиях выраженной эндогенной интоксикации значимыми являются изменения в сердечно-сосудистой системе, так как гемодинамические сдвиги инициируют патологический процесс и определяют дальнейший ход заболевания [9]. Сосудистые нарушения лежат в основе последующего повреждения миокарда [5] и развития дисметаболической сердечной недостаточности [1]. Многочисленными исследованиями показано, что важную роль в развитии синдрома эндогенной интоксикации играет интенсификация свободнорадикального окисления [8] и активизация фосфолипазных систем [3], лежащих в основе мембранодестабилизирующих явлений, определяющих развитие дисфункции клеточных структур, тканей и органов. Проблема терапии эндотоксикоза и его осложнений до настоящего времени остается открытой.

Целью работы явилось изучение роли препаратов из различных фармакологических групп, обладающих мембранопротекторным свойством, в коррекции электрометаболических нарушений миокарда при токсическом поражении.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены экспериментальные исследования на взрослых беспородных собаках, у которых с целью воспроизведения интоксикационного синдрома моделировали острый перитонит. Под общим обезболиванием (тиопентал-натрий, 0,04 г/кг массы) животным ( $n = 48$ ) в брюшную полость шпри-

цем вводили 20% каловую взвесь из расчета 0,5 мл/кг массы тела животного [2]. Через сутки после этой манипуляции животным выполняли срединную лапаротомию, оценивали возникшие патологические изменения в брюшной полости и санировали ее. В контрольные сроки (1-е, 3-и, 5-е сутки) животным производили релапаротомию, биопсию ткани миокарда, осуществляли забор крови. В послеоперационном периоде экспериментальным животным проводили дезинтоксикационную (в вену 5 % раствор глюкозы и 0,89 % раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного) и противомикробную (внутримышечные инъекции 2 раза в сутки раствора гентамицина из расчета 0,8 мг/кг массы тела) терапию. В опытных группах (вторая, третья и четвертая) животным в комплексную терапию включали лекарственные средства, обладающие антиоксидантным эффектом. Во второй группе животным ежедневно выполняли внутримышечные введения 10% раствора витамина Е из расчета 5 мг/кг массы тела, в третьей – 10% раствор ксимедона из расчета 30 мг/кг; в четвертой – внутривенно вводили раствор реамберина из расчета 15 мл/кг.

Проводили определение молекул средней массы, общей и эффективной концентрации альбумина (ОКА, ЭКА) [4]; количественное определение липидов; изучение показателей интенсивности ПОЛ [6] и активности фосфолипазы  $A_2$ . Использовали хроматографические методы анализа липидов (тонкослойная хроматография); выполняли ЭКГ. Применяли методы вариационной статистики с использованием критерия  $t$ -Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При моделировании острого перитонита у экспериментальных животных развивался выраженный синдром эндогенной интоксикации. Так, уже на первые сутки после санации брюшной полости наблюдалось существенное снижение эффективной концентрации и резерва связывания альбумина на 58 и 58,9 %

<sup>1</sup> Кафедра факультетской хирургии (зав. – проф. А. П. Власов) ГОУ ВПО “Мордовский госуниверситет им. Н. П. Огарева”, Саранск, 430000, ул. Большевикская, 38.

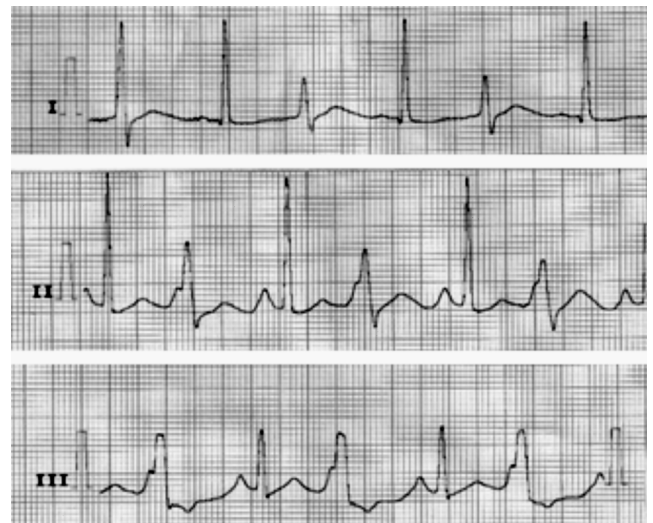
( $p < 0,05$ ) соответственно. Содержание молекул средней массы ( $\lambda = 254$  нм и  $\lambda = 280$  нм) было выше исходного на 113,9 и 92,5 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, отмечался существенный рост индекса токсичности плазмы крови, который был выше нормальных цифр на 429,5 % ( $p < 0,05$ ). На фоне лечения препаратами с антиоксидантным типом действия наблюдалось снижение выраженности эндогенной интоксикации. Витамин Е оказался эффективным с 3-х суток терапии, а ксимедон и реамберина уже после первой инъекции.

Исследования показали, что при моделировании острого перитонита у подопытных животных помимо патологических изменений в органе поражения отмечались выраженные расстройства функции сердца, что проявлялось существенными колебаниями некоторых показателей ЭКГ на протяжении всего периода наблюдения (рис. 1). Одной из причин подобной динамики электрокардиографических показателей может являться выраженная эндогенная интоксикация, которая развивается при данном патологическом состоянии и обуславливает токсическое повреждение микроструктур ткани миокарда и, как следствие, нарушение его функции.

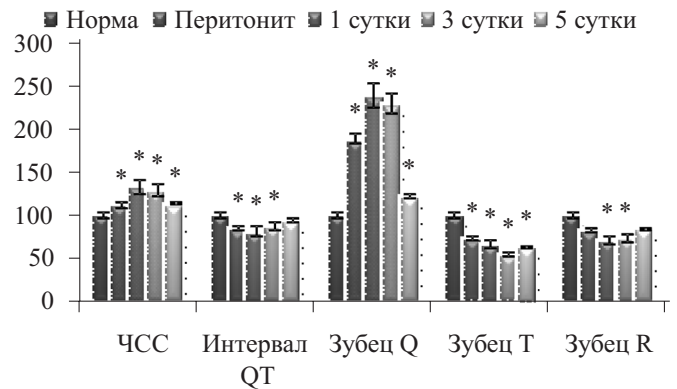
При исследовании электрофизиологических показателей состояния сердечной мышцы на фоне метаболической терапии были зарегистрированы следующие результаты. На фоне реамберина регистрировали достоверное улучшение (относительно данных контрольной группы) показателей электрической активности миокарда при эндотоксикозе, что проявлялось меньшим числом сердечных сокращений в минуту, нормальной продолжительностью интервалов, увеличением амплитуды зубцов *R*, *S* и *T*, положением сегмента *ST* на изолинии, что свидетельствовало об улучшении процессов деполяризации и реполяризации в миокарде. Следует отметить, что в данной опытной группе не было зарегистрировано патологических зубцов *Q* или *QS* ни в одном из отведений. Нарушения ритма по типу экстрасистолии (единичные наджелудочковые экстрасистолы) отмечались реже, эпизодов желудочковой экстрасистолии по типу бигеминии зарегистрировано не было. Применение ксимедона давало аналогичный эффект. Эффективность витамина Е в коррекции электрофизиологических нарушений в миокарде была меньшей и проявлялась с 3 – 5-х суток терапии.

Развитие эндогенной интоксикации при моделировании у подопытных животных острого перитонита сопровождалось активизацией процессов липопероксидации и повышением ферментативной активности фосфолипазы  $A_2$ , а также депрессией собственной антиоксидантной системы ткани миокарда. Интенсификация перекисного окисления липидов и фосфолипазной активности коррелировала с развитием нарушений липидного состава ткани миокарда.

С целью нормализации липидного обмена и снижения выраженности процессов свободнорадикального



a



b

**Рис. 1.** Показатели электрической активности миокарда при эндогенной интоксикации. *a* – ЭКГ собаки контрольной группы на первые сутки течения острого перитонита (амплитуда 10 мм/мВ, скорость записи 50 мм/с; нарушение ритма по типу экстрасистолии (бигеминия); *б* – некоторые показатели деятельности сердца в динамике патологического процесса).

окисления нами применены препараты антиоксидантного типа действия. Оказалось, что эффективность при использовании витамина Е проявлялась с 3-х суток терапии, а через 5 суток регистрировались существенные положительные сдвиги в составе липидов тканевых структур миокарда (таблица).

Включение ксимедона в терапию острого перитонита способствовало снижению прогрессирования патологического процесса, приводя к уменьшению интенсивности ПОЛ и повышению антиоксидантной защиты миокарда. Использование ксимедона с целью коррекции нарушений липидного состава миокарда на фоне эндогенной интоксикации при остром перитоните способствовало быстрому восстановлению количества липидов и нормального соотношения липидных фракций ткани сердечной мышцы. Существенный положительный эффект препарата отмечался уже с первых суток терапии.

Включение реамберина в комплексную терапию острого перитонита способствовало более быстрой нормализации исследуемых показателей. Было выявлено, что уже на первые сутки терапии появилась положительная тенденция в динамике исследуемых показателей относительно данных контрольной группы. Уровень диеновых конъюгатов и малонового диальдегида были ниже контроля на 20,9 и 24,6 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Активность фосфолипазы  $A_2$  статистически значимых отличий от исходной не имела и была ниже контроля на 26,8 % ( $p < 0,05$ ). На фоне терапии апробируемым препаратом было зафиксировано снижение супероксиддисмутазной активности, которая превышала контроль на 24 % ( $p < 0,05$ ).

Было выявлено положительное влияние реамберина и на липидный состав ткани миокарда. Так, на 1-е сутки эксперимента отмечалось увеличение доли суммар-

ных фосфолипидов, эфиров холестерина и фосфатидилсерина относительно контрольных данных на 18,7; 43,6 и 23,8 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Снижался удельный вес моноацилглицеролов, свободных жирных кислот и лизофосфолипидов относительно контроля на 26,5; 26,6 и 31,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. В последующие сроки отмечалось прогрессирование указанного положительного эффекта (рис. 2).

Таким образом, включение реамберина в традиционную терапию острого перитонита показало значительную эффективность данного препарата, которая проявилась в более быстром восстановлении качественного и количественного состава нейтральных липидов и фосфолипидов. Положительный эффект препарата начинал проявляться уже с 1-х суток его применения и достигал максимума после третьего введения.

#### Влияние антиоксидантов на интенсивность процессов ПОЛ и активность фосфолипазы $A_2$ тканевых структур миокарда при эндотоксикозе ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа	Норма	Этапы послеоперационного наблюдения, сутки		
			1-е	3-и	5-е
Диеновые конъюгаты (усл.ед./мг липидов)	I	195,75±9,68	338,14 ± 12,51*	367,53 ± 18,57*	467,78 ± 21,12*
	II		296,53 ± 14,81*	324,48 ± 16,23*	421,56 ± 19,90*
	III		<b>275,12 ± 14,03*</b>	<b>301,64 ± 15,66*</b>	<b>383,90 ± 18,09*</b>
	IV		<b>267,31 ± 13,12*</b>	<b>298,12 ± 14,47</b>	<b>351,86 ± 17,52*</b>
Триеновые конъюгаты (усл.ед./мг липидов)	I	122,38 ± 6,59	293,79 ± 15,31*	261,57 ± 13,35*	307,13 ± 15,76*
	II		287,49 ± 14,24*	253,78 ± 12,24*	280,38 ± 14,89*
	III		266,17 ± 13,66*	<b>197,65 ± 9,75</b>	<b>239,04 ± 11,78*</b>
	IV		251,02 ± 12,59*	<b>186,79 ± 9,13</b>	<b>221,16 ± 11,58*</b>
МДА (нмоль/г белка)	I	3,63 ± 0,18	5,33 ± 0,28*	4,79 ± 0,24*	3,92 ± 0,19
	II		<b>4,40 ± 0,18*</b>	4,14 ± 0,26	3,65 ± 0,15
	III		<b>4,13 ± 0,20</b>	4,20 ± 0,21	3,08 ± 0,15
	IV		<b>4,10 ± 0,20</b>	4,05 ± 0,21	3,64 ± 0,15
Fe-МДА (нмоль/г белка)	I	3,77 ± 0,17	6,97 ± 0,34*	6,31 ± 0,32*	5,42 ± 0,27*
	II		6,48 ± 0,36*	5,64 ± 0,23*	4,82 ± 0,47*
	III		6,04 ± 0,31*	6,49 ± 0,35*	4,87 ± 0,25
	IV		6,12 ± 0,29*	<b>5,24 ± 0,26*</b>	4,76 ± 0,24*
Активность ФЛА2 (мкмоль/с/г белка)	I	1,78 ± 0,09	2,61 ± 0,13*	1,66 ± 0,23	1,86 ± 0,27
	II		<b>2,04 ± 0,10</b>	1,82 ± 0,13	1,71 ± 0,14
	III		<b>1,87 ± 0,11</b>	1,67 ± 0,20	1,65 ± 0,24
	IV		<b>1,91 ± 0,12</b>	1,69 ± 0,24	1,71 ± 0,26
Каталаза (мгН <sub>2</sub> О <sub>2</sub> /мин/г белка)	I	15,13 ± 0,78	28,78 ± 1,46*	22,62 ± 1,44*	22,15 ± 2,26*
	II		27,67 ± 1,42*	23,02 ± 1,2*	25,11 ± 1,30*
	III		<b>22,32 ± 1,41*</b>	27,20 ± 1,89*	18,69 ± 1,76*
	IV		<b>21,75 ± 1,35*</b>	23,05 ± 1,38*	<b>16,69 ± 0,81</b>
СОД (усл.ед.)	I	12,63 ± 0,72	7,63 ± 0,42*	7,35 ± 0,38*	9,16 ± 0,31*
	II		<b>9,23 ± 0,35*</b>	8,50 ± 0,26*	9,68 ± 0,47*
	III		<b>9,05 ± 0,47*</b>	<b>8,62 ± 0,41*</b>	<b>10,97 ± 0,54*</b>
	IV		<b>9,46 ± 0,48*</b>	<b>9,05 ± 0,42*</b>	<b>11,15 ± 0,59</b>

**Примечание.** I – контрольная группа; II – группа с витамином Е, III – группа с ксимедоном, IV – группа с реамбериним; \* – достоверность по отношению к исходному показателю при  $p < 0,05$ ; полужирный шрифт – достоверность разницы между данными контрольной и опытной группами при  $p < 0,05$ .

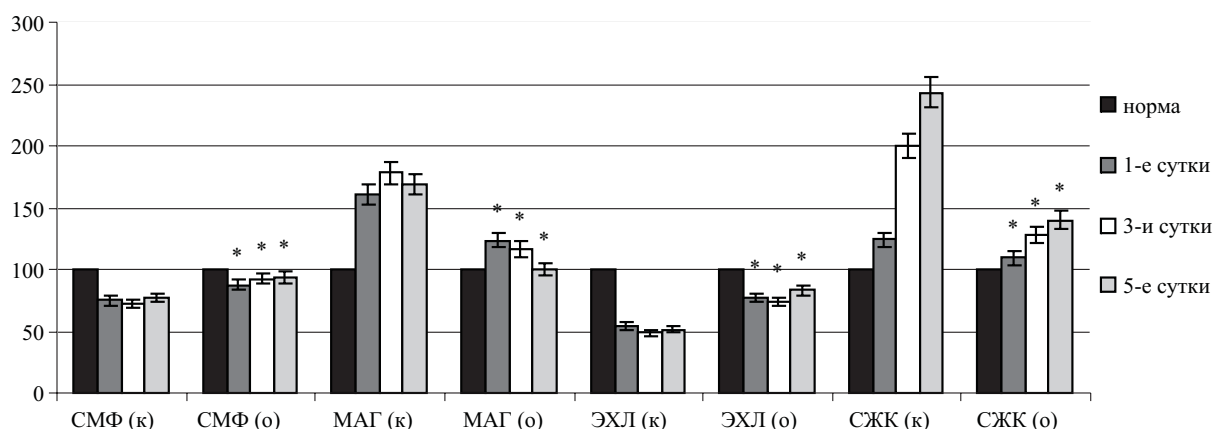


Рис. 2. Состав липидов тканевых структур миокарда при эндотоксикозе на фоне применения реамберина (\* – изменение показателей относительно контроля при  $p < 0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Препараты с мембранопротекторной активностью (витамин Е, ксимедон, реамберин) обладают способностью корригировать электрофизиологические отклонения в деятельности сердечной мышцы. При их использовании увеличивается амплитуда зубца  $T$ , восстанавливается уровень интервала  $ST$ , увеличивается интервал  $QT$ , уменьшается частота эпизодов нарушения ритма.

2. Восстановление функциональной активности сердца при его токсическом поражении сопровождается коррекцией липидного метаболизма клеточных структур органа, что выражается в восстановлении качественного и количественного состава нейтральных липидов и фосфолипидов.

3. Электрометаболическая кардиопротекторная активность реамберина и ксимедона при эндогенной интоксикации прослеживается после первого, витамина Е – третьего введения препарата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Э. А. Бардахчян, Н. Г. Харланова, Ю. М. Ломов, *Пат. физиол. и эксперим. тер.*, № 3, 22–25 (1999).
2. А. П. Власов, *Автореф. дис. д-ра. мед. наук*, Самара (1991).
3. А. П. Власов, В. А. Трофимов, В. Г. Крылов, *Системный липидный дистресс-синдром в хирургии*, Наука, Москва (2009).
4. Ю. А. Грызунов, Г. Е. Добрецов, *Альбумин сыворотки крови в клинической медицине*, Кн. 2., ГЭОТАР, Москва (1998).
5. В. Т. Долгих, Л. Г. Шикунова, В. В. Русаков и др., *Пат. физиол. и эксперим. тер.*, № 2, 15–19 (1999).
6. Д. Ю. Егоров, А. В. Козлов, *Природа продуктов ПОЛ, определяемая в сыворотке крови по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой*, Деп. в ВИНТИ, Москва (1988).
7. М. Г. Пшенникова, В. А. Кузнецова, Ю. Н. Копылов и др., *Кардиология*, № 3, 61–64 (1992).
8. S. Cuzzocrea, G. Costantino, E. Mazzon, and A. P. Caputi, *Crit. Care Med.*, 27(8), 1524–1532 (1999).
9. T. C. Fabian, M. A. Croce, L. W. Payne, et al., *Surgery*, 112, 788–794 (1992).

Поступила 23.03.10

## ANTIOXIDANT EFFICACY IN THE TREATMENT OF CARDIAC METABOLISM DISORDERS DURING ENDOTOXICOSIS

A. P. Vlasov, T. I. Grigor'eva, N. Yu. Leshchankina, E. I. Nachkina, and D. S. Timoshin

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

Chronic experiments on dogs showed that antioxidant drugs (reamberin, ximedone, vitamin E) are highly effective in correcting the functional and metabolic disorders in myocardium under endogenous intoxication conditions. Recovery of the functional activity was accompanied by correction of the lipid metabolism of cardiac cell structures. One mechanism of the drug action is related to a decrease in the lipid peroxidation rate and phospholipase  $A_2$  activity in cardiac tissue structures.

**Key words:** Myocardium, endogenous intoxication syndrome, lipids, antioxidants, peritonitis, reamberin