

ной и функциональной дезорганизацией органов и тканей, обеспечивающих инактивацию и элиминацию токсинов, в том числе «мышинного», и опосредуются за счет индукции свободнорадикального окисления.

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТЬ У САМОК И САМЦОВ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ И СТАРЫХ КРЫС

Бердникова В.А., Семьякина-Глушкова О.В.,
Анищенко Т.Г.

*Саратовский государственный университет
им. Н.Г. Чернышевского
Саратов, Россия*

Целью исследований явилось изучение реакций на стресс у половозрелых и старых крыс обоего пола.

Эксперименты были поставлены на 20 половозрелых и 18 старых самках и самцах крыс. Изменения среднего артериального давления (ср.АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) производили на специальной установке для регистрации сигналов кровяного давления (Power Lab, ML-401) в покое, при стрессе (60 мин иммобилизация) и после отмены стресса (60 мин). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistics for Windows. Различия считались достоверными при $P < 0,05$.

Результаты опытов показали, что базальные значения ср.АД у старых крыс значительно выше, чем у половозрелых особей. В отличие от ср.АД, в уровнях ЧСС в покое не было обнаружено какие-либо изменений с возрастом. При этом, в обеих группах между полами не отмечалось существенных различий по ср.АД и ЧСС.

Стресс сопровождался разнонаправленными изменениями в кардиоваскулярной стресс-реактивности у половозрелых и старых особей. Так, в условиях стресса у половозрелых самок, несмотря на более выраженную тахикардию, наблюдалась менее значительная и менее продолжительная гипертензия, чем у самцов. После отмены стресса у самок, но не у самцов отмечалось быстрое восстановление исходного ритма сердца.

У старых крыс обоего пола по сравнению с половозрелыми особями как у самок, так и у самцов наблюдались однонаправленные изменения в кардиоваскулярной стресс-реактивности. Так, у старых самок по сравнению с половозрелыми женскими особями, отмечалось повышение сосудистых и ослабление хронотропных эффектов стресса. У старых самцов по сравнению с половозрелыми самцами, наблюдались аналогичные самкам изменения в кардиоваскулярной чувствительности к стрессу. Однако, усиление прессорных компонентов стресса у старых мужских особей было менее выраженным, чем у старых женских особей. При этом, интересно отметить, что в отличие от половозрелых животных, у старых

крыс изменения в ср.АД и ЧСС не зависели от пола.

Таким образом, с возрастом, в независимости от пола, на фоне повышения сосудистого тонуса, значительно изменяется стресс-реактивность кардиоваскулярной системы в сторону усиления прессорных и ослабления хронотропных компонентов стресса. В отличие от половозрелых крыс, у старых особей в отсутствие половых гормонов не отмечается существенных половых различий в кардиоваскулярной стресс-реактивности, что свидетельствует о существенном вкладе половых гормонов в адаптацию сердечно-сосудистой системы к стрессу. При этом, у половозрелых самок, но не у старых женских особей, отмечается более благоприятный режим функционирования сердечно-сосудистой системы в период стресса, чем у самцов обеих групп, что дает основание заключить о более значимом влиянии эстрогенов по сравнению с тестостероном на кардиоваскулярную стресс-реактивность и стресс-устойчивость.

ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РЕАМБЕРИНА В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Бизенкова М.Н., Чеснокова Н.П., Романцов М.Г.,
Кудин Г.Б.

ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ» Росздрава

В опытах на беспородных белых мышах с экспериментальной острой гипоксической гипоксией выявлены активность процессов липопероксидации, недостаточность ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы крови, развитие аутоинтоксикации. Метаболические сдвиги в условиях острой гипоксической гипоксии в определенной степени обратимы при использовании реамберина, препятствующего чрезмерной интенсификации процессов липопероксидации, развитию аутоинтоксикации, свойственных указанной патологии.

Гипоксия является типовым патологическим процессом, осложняющим течение различных заболеваний.

Как известно, в зависимости от механизмов развития различают гипоксию экзогенного и эндогенного происхождения. Последняя в свою очередь представлена дыхательной, циркуляторной, гемической и тканевой гипоксией.

В основе развития экзогенной гипоксической гипоксии может быть резкое снижение парциального давления кислорода в окружающей среде в случаях нормального атмосферного давления (нормобарическая гипоксия) или пониженного давления (гипобарическая гипоксия).

Развитие экзогенной гипоксической гипоксии у человека может быть следствием неблаго-

приятных изменений экологии, природных катаклизмов и результатов неадекватной деятельности человека и т.д.

В связи с этим очевидна целесообразность дальнейшего изучения механизмов развития вторичных неспецифических метаболических расстройств и патогенетическое обоснование возможности их медикаментозной коррекции при гипоксической гипоксии экзогенного происхождения.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния процессов липопероксидации и активности антиоксидантной системы крови при острой экспериментальной гипоксической гипоксии, а также выявление возможности медикаментозной коррекции метаболических расстройств с помощью препарата «Реамберина» (изготовлен научно-технологической фармацевтической фирмой «Полисан»).

Материалы и методы исследования

В 3-х группах белых беспородных мышей, включающих по 120 особей каждая, изучено содержание в крови продуктов липопероксидации гидроперекиси липидов (ГПЛ), малонового диальдегида (МДА) [2,5], определяемых общепринятыми спектрофотометрическими методами. Одновременно исследовано состояние ферментного звена антиоксидантной системы крови, в частности, активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, определяемых соответственно спектрофотометрическими методами исследования в модификации Fried R. et al., 1975; Conen S. et al., 1970. В то же время проведена оценка активности неферментного звена антиоксидантной системы крови по уровню витамина Е в сыворотке крови [1]. Показателями состояния антирадикальной защиты клеток служили перекисная резистентность эритроцитов (ПРЭ) [4] и уровень общих сульфгидрильных групп (-SH-) [6]. О состоянии выраженности аутоинтоксикации свидетельствовал уровень молекул средней массы (МСМ) в крови [3].

Сравнительная оценка вышеуказанных показателей проведена в контрольной группе мышей, в группе мышей с острой гипоксической гипоксией без медикаментозной коррекции и в группе животных с гипоксической гипоксией, развивающейся на фоне предварительного введения реамберина.

Острую экзогенную гипоксическую гипоксию моделировали, помещая животных в герметически закрытый сосуд объемом 250мл. Продолжительность жизни животных без медикаментозной коррекции в среднем составляла 32,2 мин.

Метаболические эффекты гипоксии и предварительного введения реамберина с последующей гипоксией изучали спустя 30 мин с момента развития гипоксии.

Реамберин вводили в дозе 1 мг/100г, медленно внутривенно. Основное действующее начало реамберина – сукцинат натрия.

Результаты исследований были подвергнуты статистическому анализу с помощью программ Statistica 99 (Версия 5.5 А, «Statsoft, Inc», г. Москва, 1999); «Microsoft Excel, 97 SR-1» (Microsoft, 1997). Проведен расчет коэффициентов линейной корреляции.

Результаты исследований и их обсуждение

Исследования показали, что спустя 30 мин с момента воспроизведения острой гипоксической гипоксии, возникала выраженная недостаточность антирадикальной защиты клеток, на что указывало снижение общего количества SH – групп, ПРЭ, уровня витамина Е в крови (табл. 2).

Об усилении процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов свидетельствовало возрастание в системном кровотоке промежуточных продуктов липопероксидации – ГПЛ, МДА в этом периоде наблюдения (табл. 1). Одновременно отмечалось развитие аутоинтоксикации, на что указывало высокое содержание в крови МСМ.

Касаясь состояния ферментного звена антиоксидантной системы крови, при острой экзогенной гипоксической гипоксии, необходимо отметить неоднозначность изменения активности СОД и каталазы: активность СОД резко снижалась, а каталазы – наоборот возрастала (табл. 2).

Целью последующих экспериментов явилось изучение влияния препарата «Реамберина», действующим началом которого является сукцинат натрия, на состояние процессов липопероксидации и антирадикальной защиты клеток в условиях острой экзогенной гипоксической гипоксии.

Как оказалось, эффекты реамберина проявлялись в виде повышения антирадикальной защиты клеток, снижении степени аутоинтоксикации, о чем свидетельствовали возрастание ПРЭ (табл. 2), снижение содержания в крови МСМ (табл. 1). Одновременно имело место и подавление чрезмерной интенсификации процессов липопероксидации, свойственной острой гипоксической гипоксии: уровень МДА и ГПЛ снижался по отношению к таковым показателями группы животных с гипоксической гипоксией, не достигая показателей контроля (табл.1). При этом активность СОД оставалась значительно ниже показателей нормы, как и в группе животных без медикаментозной коррекции, а каталазы – нормализовалась (табл. 2).

Касаясь механизмов метаболических эффектов реамберина в условиях острой гипоксии, следует отметить, что указанный препарат обладает способностью активировать ферментативные реакции цикла Кребса, способствует утилизации жирных кислот и глюкозы, восстанавливает энергетический потенциал клеток. Последнее определяет тот факт, что реамберин обладает свойствами антигипоксанта, тем самым, препятствуя «утечки» электронов из дыхательной цепи,

одноэлектронному восстановлению кислорода. При этом подавляются образование активных форм кислорода и соответственно процессы липопероксидации, индуцируемые активными фор-

мами кислорода. В то же время реамберин не оказывает активирующего влияния на неферментное звено антиоксидантной системы крови в условиях гипоксической гипоксии.

Таблица 1. Влияние реамберина на показатели липопреоксидации и аутоинтоксикации при острой экспериментальной гипоксической гипоксии

Изучаемые показатели	Группы наблюдения	Контроль	Острая гипоксическая гипоксия			
			На фоне плацебо (физ. раствор)		На фоне введения реамберина	
	M±m	M±m	p/p1	M±m	p/p1	
Малоновый диальдегид (МДА), мкмоль/мл		3,42±0,062	6,75±0,373	p<0,001 p1>0,5	4,99± 0,161	p<0,001 p1<0,001 p2<0,001
Гидроперекиси липидов (ГПЛ), ед/мл цельной крови		3,46±0,074	5,51± 0,153	p<0,001 p1>0,5	3,99± 0,087	p<0,001 p1<0,001 p2<0,001
МСМ, ед. экс. сывортка крови		0,23±0,004	0,27±0,003	p<0,001 p1>0,5	0,219±0,0035	p<0,001 p1<0,001 p2<0,001

Примечание: p - во всех группах наблюдения – 16. p – рассчитано по отношению к контролю; p1 – рассчитано по отношению к группе животных с гипоксической гипоксией без медикаментозной коррекции; p2 – рассчитано по отношению к плацебо (физ. раствор).

Таблица 2. Влияние реамберина на показатели антиоксидантной системы при острой экспериментальной гипоксической гипоксии

Изучаемые показатели	Группы наблюдения	Контроль	Острая гипоксическая гипоксия			
			На фоне плацебо (физ. раствор)		На фоне введения реамберина	
	M±m	M±m	p/p1	M±m	p/p1	
Каталаза, мкЕ/л, цельная кровь		2,91±0,083	4,61±0,249	p<0,001 p1>0,5	2,82± 0,130	p>0,5 p1<0,001 p2<0,001
Супероксиддисмутазы (СОД), ед/мл, цельная кровь		415,9±10,06	340,8±17,48	p<0,001 p1>0,5	340,2±14,91	p<0,001 p1>0,5 p2>0,5
ПРЭ, у.е.		1,64±0,092	2,27±0,121	p<0,001 p1>0,5	1,75±0,134	p>0,5 p1<0,05 p2<0,01
Витамин Е, у.е., сывортка крови		24,71±1,102	17,59±1,011	p<0,001 p1>0,5	15,74±1,244	p<0,001 p1>0,5 p2>0,5
SH-группы, ммоль/л, кровь		2,27±0,073	1,02±0,067	p<0,001 p1>0,5	1,41±0,061	p<0,001 p1<0,001 p2<0,05

Примечание: p - во всех группах наблюдения – 16. p – рассчитано по отношению к контролю; p1 – рассчитано по отношению к группе животных с гипоксической гипоксией без медикаментозной коррекции; p2 – рассчитано по отношению к плацебо (физ. раствор).

Выводы:

1. Острая экзогенная гипоксическая гипоксия характеризуется выраженной активацией процессов липопероксидации, развитием аутоинтоксикации на фоне недостаточности ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной защиты клеток.

2. Метаболические сдвиги в условиях острой гипоксической гипоксии в определенной степени обратимы при использовании реамберина, препятствующего чрезмерной интенсификации процессов липопероксидации, развитию аутоинтоксикации, свойственных указанной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Габриэлян Н.И. Методы определения витамина Е в сыворотке крови / Н.И. Габриэлян, Э.Г. Левицкий, О.И. Щербакова // Тер. архив. – 1983. - №6. – С. 76 – 78.

2. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мешкорудная // Лаб. дело. – 1983. - №3. – С. 33-35.

3. Ковалевский А.Н. Замечания по скрининговому методу определения молекул средних масс / А.Н. Ковалевский, О.Е. Нифантьев // Лаб. дело. – 1989. – №10. – С. 35-39.

4. Покровский А.А. К вопросу о перекисной резистентности эритроцитов / А.А. Покровский, А.А. Абраров // Вопр. питания. – 1964. - №6. – С. 44-49.

5. Суплонов С.Н. Суточные и сезонные ритмы перекисей липидов и активности супероксиддисмутазы в эритроцитах у жителей средних широт и Крайнего Севера / С.Н. Суплонов, Э.Н. Баркова // Лаб. дело. – 1986. - №8. – С. 459 – 463.

6. Фоломеев В.Ф. Фотоколориметрический ультрамикрометод количественного определения сульфгидрильных групп белка и небелковых соединений крови / В.Ф. Фоломеев. // Лаб.дело. – 1981. - №1. – С. 33-35.

СОСТОЯНИЕ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ КЛЕТОК В ДИНАМИКЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЭНДОТОКСИКОЗА И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

Бизенкова М.Н., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Невважай Т.А., Романцов М.Г.
ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ» Росздрава

В экспериментах на беспородных белых мышах моделировали развитие эндотоксинового шока. Ведущим патогенетическим фактором развития шокового синдрома, структурной и функциональной дезорганизацией миокардиоцитов и клеточных элементов системы крови является недостаточность ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы. При бактериальном эндотоксикозе достигнуты частичная реактивация фермента супероксиддисмутазы (СОД), частичное восстановление уровня SH – групп и витамина Е в крови и миокарде на фоне введения цитофлавина – комплексного препарата со свойствами антигипоксанта и антиоксиданта.

Сепсис и септический шок являются основными причинами развития летального исхода у так называемых критических больных, в связи с чем очевидна необходимость дальнейшей детализации существующих представлений о патогенезе метаболических расстройств при септическом шоке и патогенетическое обоснование возможностей их медикаментозной коррекции [7,9,10].

Риск развития септических состояний в последние годы резко возрастает в связи с внедрением новых хирургических методов лечения, сосудистых и мочевых катетеров, повреждающих ткани и тем самым способствующих проникновению эндогенной микрофлоры через гистогематический барьер в крови.

До настоящего времени причиной развития сепсиса и септического шока в значительном проценте случаев была грамотрицательная инфекция, особенно стрептококковая и стафилококковая флора. Однако в связи с применением антибиотиков широкого спектра действия при различных формах патологии возникает массовая гибель грамотрицательных бактерий в микробиоценозах кишечника, дыхательной, мочеполовой систем. Последнее приводит к интенсивному поступлению в кровоток эндотоксина грамотрицательных бактерий, развитию эндотоксикоза, нередко осложняющегося эндотоксиновым шоком [5,6,11].

Как известно, эндотоксины, продуцируемые различными бактериями, в частности, кишечной палочкой, протеем, сальмонеллами, шигеллами, менингококками, возбудителями чумы, холеры и др. возбудителями инфекционных заболеваний, во многом имеют сходную структуру [12,13].

Важнейшим компонентом эндотоксинов является липополисахарид (ЛПС), локализованный во внешней части наружной мембраны бактериальной клетки.

ЛПС, выделенный из различных видов бактерий, состоит из гетерополимерной части, которая ковалентно связана с липидным компонентом, названным липидом А. Липид А, выделенный из ЛПС различных грамотрицательных бактерий, имеет идентичную организацию и обладают стереотипными биологическими эффектами, в частности, пирогенностью, летальной активностью, вызывают нарушение системной гемодинамики, регионального кровотока, микроциркуляции. При тяжелых формах эндотоксикоза возникает эндотоксиновый шок, характеризующийся тяжелой циркуляторной гипоксией [5,6,9,10].

Целью настоящей работы явилось изучение состояния антирадикальной защиты клеток при эндотоксиновом шоке, индуцируемом эндотоксином.

Материалы и методы исследования
Эксперименты по изучению состояния антирадикальной защиты клеток проведены на беспородных белых мышах на фоне развития тяжелой формы холерного эндотоксикоза и развивающегося спустя 3,5 – 4 часа после внутрибрюшинного введения холерного эндотоксина в дозе, эквивалентной 4 LD₅₀. Эндотоксин, используемый в работе, получен из РосНИПЧИ «Микроб» г. Саратова.