

УДК 612.014.469:616.127:616.36

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА МИОКАРДА И ПЕЧЕНИ ПРИ ЭНДОТОКСИКОЗЕ**Власов А.П., Лещанкина Н.Ю., Полозова Э.И., Власова Т.И.,
Ежова О.А., Анашкин С.Г.***ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru*

Изучены механизмы взаимоотношений кардиальных нарушений и дисфункции печени при эндотоксикозе. Установлено, что одним из ведущих механизмов в каскаде функционально-системных реакций организма при эндотоксикозе является нарушение липидного метаболизма с изменением спектра мембранных фосфолипидов, и как следствие, развитием мембранодеструктивных процессов в печени и миокарде, приводящих к значительным функциональным расстройствам. Показано, что нарушение функционального статуса печени и миокарда вследствие мембранодестабилизирующих явлений обусловлено чрезмерной интенсификацией процесса перекисного окисления липидов и активизацией фосфолипазных систем. Выявлено, что степень функционально-метаболических нарушений печени и миокарда сопряжена с выраженностью эндотоксикоза.

Ключевые слова: эндотоксикоз, миокард, печень, липиды**THE FUNCTIONAL AND METABOLIC STATUS OF MYOCARDIUM AND LIVER AT ENDOINTOXICATION****Vlasov A.P., Leshchankina N. Yu., Polozova E.I., Vlasova T.I., Yezhova O.A., Anashkin S.G.**
Mordvinian State University, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru

Mechanisms of relationship of cardiac disturbances and liver dysfunction are studied at endointoxication. It is established that one of leading mechanisms in the cascade of functional and systemic reactions of organism at endointoxication are disturbances of lipide metabolism with change of a range membranous phospholipides, and as a result, development of membranodestruktivny processes in a liver and a myocardium, bringing to appreciable functional disorders. It is shown that disturbance of the functional status of a liver and a myocardium owing to membrane destruction phenomena are caused by an excessive intensification of process of lipids peroxidation and activization of phospholipase systems. It is taped that extent of functional and metabolic disturbances of liver and myocardium are interfaced to expression of an endointoxication.

Keywords: endointoxication, myocardium, liver, lipids

Последние годы характеризуются возрастанием интереса к роли эндотоксикоза в патогенезе и танатогенезе различных по этиологии заболеваний [5, 12]. Одной из наиболее уязвимых к действию повреждающих факторов при эндотоксикозе является сердечно-сосудистая система, осложнения со стороны которой выступают нередко в качестве возможных причин летальности при критических состояниях [4]. Как известно, печени отводится главная роль не только в антиэндотоксиновой защите организма, но также и в метаболизме липидов. Несмотря на то, что взаимосвязь нарушений функций печени, особенно ее липидрегулирующих процессов, с заболеваниями сердечно-сосудистой системы не вызывает сомнений [7], механизмы взаимоотношений кардиальных нарушений и дисфункции печени при эндотоксикозе еще до конца не раскрыты. В связи с чем целью работы явилось изучение взаимосвязи нарушений функционально-метаболического статуса печени и сердца при эндотоксикозе.

Материалы и методы исследования

Основой работы явились экспериментальные исследования на 30 взрослых беспородных собаках, у которых для воспроизведения синдрома эндоген-

ной интоксикации моделировали острый каловый перитонит. Под общим обезболиванием (тиопентал-натрий в дозе 0,04 мг/кг) животным в брюшную полость шприцем вводили 20% каловую взвесь из расчета 0,5 мл/кг массы тела животного [2]. Через сутки после этой манипуляции выполняли срединную лапаротомию, оценивали возникшие патологические изменения в брюшной полости и санировали ее. В контрольные сроки (1, 3, 5-е сутки) животным производили забор венозной крови, релапаротомию, биопсию ткани миокарда, печени. 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% раствора глюкозы и 0,89% раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного).

Для получения исходных данных (условная норма) были изучены вышеперечисленные показатели у 10 здоровых животных.

Выраженность эндогенной интоксикации (ЭИ) оценивали по следующим показателям: содержание молекул средней массы (МСМ) определяли спектрофотометрическим методом на спектрофотометре СФ-46 при длинах волн 254 и 280 нм (Пикуза О.И., Шакирова Л.З., 1994); общую и эффективную концентрацию альбумина (ОКА и ЭКА) в сыворотке крови – флуоресцентным методом на специализированном анализаторе АКЛ-01 «Зонд»; резерв связывания альбумина (РСА) определяли по формуле $РСА = ЭКА/ОКА$; индекс токсичности (ИТ) плазмы – по формуле $ИТ = ОКА/ЭКА - 1$ (Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е., 1994).

Липиды из ткани миокарда, печени экстрагировали хлороформметаноловой смесью, фракционировали методом тонкослойной хроматографии на силикагелевых пластинах (Хиггинс Дж.А., 1990). Молекулярный анализ проводили на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (Phosphor Analyst/PS Software). Активность фосфолипазы А₂ (ФлА₂) изучали в среде, содержащей 10 ммоль трис-НСL-буфер (pH 8,0), 150 ммоль тритон X-100, 10 ммоль СаСl₂ и 1,2 ммоль субстрата, в качестве которого использовали фосфатидилхолины яичного желтка (Трофимов В.А., 1999).

Уровень диеновых конъюгатов оценивали спектрофотометрическим методом при длине волны 232–233 нм (Гансон Ф.Д., 1986); уровень спонтанного малонового диальдегида – спектрофотометрическим методом в реакции с тиобарбитуровой кислотой (Егоров Д.Ю., Козлов А.В., 1988); активность супероксиддисмутазы (СОД) – в реакции с нитросиним тетразолием (Гуревич В.С. и др., 1990).

Определяли мочевину, билирубин, креатинин, активность аланиновой и аспарагиновой трансаминаз в сыворотке крови (Досон Р. и др., 1991). Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали в стандартных отделениях на электрокардиографе ЭК ЭТ-01-«Р-Д».

Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, корреляционную связь оценивали по критерию *r*.

Результаты исследования и их обсуждение

При моделировании острого перитонита у животных в раннем послеоперационном периоде возникал тяжелый синдром ЭИ. Выявлено, что показатели МСМ ($\lambda = 254$ 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, обуславливающее зачастую фатальные осложнения. Проведенная нами оценка электрофизиологических показателей работы сердца при эндотоксикозе свидетельствует о нарушении основных функций сердечной мышцы: автоматизма, возбудимости и проводимости, которые были зарегистрированы в виде изменения интервалов ЭКГ. Выявлено увеличение частоты сердечных сокращений (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% ($p < 0,05$). Уменьшилась амплитуда основных зубцов на ЭКГ: зубца S на 21,52–26,59% ($p < 0,05$), Т – на 36,3–48,87% ($p < 0,05$). Амплитуда зубца Q возросла на фоне выраженного эндотоксикоза на 23,80–87,54% ($p < 0,05$) (рис. 1).

Также отмечено значительное усиление эктопической активности миокарда: у 85% животных возникли частые желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, в том числе у 40% животных регистрировались пробежки наджелудочковой тахикардии. У 60% животных зарегистрированы ишемические изменения на ЭКГ в виде депрессии и подъема сегмента ST > 1 мВ. Нарушения ритма, проявления ишемии у животных сохранялись в течение всего периода динамического наблюдения, что свидетельствует о прогрессировании токсического поражения миокарда при остром перитоните, несмотря на применение дезинтоксикационной терапии (рис. 2).

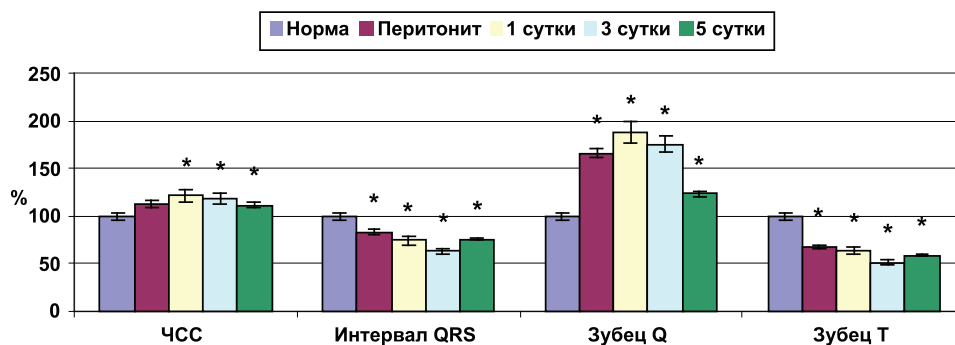


Рис. 1. Показатели электрической активности миокарда при эндогенной интоксикации (* – достоверность отличия по отношению к норме при $p < 0,05$)

Известно, что тахикардия – один из главных клинических критериев эндотоксикоза любого генеза [1]. Выявленная в проведенных исследованиях сильная положительная корреляционная связь между индексом токсичности плазмы и ЧСС ($r = 0,98$, $p < 0,05$)

свидетельствует о том, что при эндотоксикозе определяющая роль отводится его гидрофобному компоненту, инактивирующемуся, как известно, в основном печени. Таким образом, угнетение функциональной активности печени, особенно ее антиток-

сической функции, является важным фактором ухудшения сердечной деятельности при эндотоксиновой агрессии. Истощение энергетических запасов на фоне увеличения ЧСС приводит к падению сердечного выброса и формированию сердечной недоста-

точности [6], поэтому уменьшение индекса токсичности, а следовательно, улучшение антитоксической функции печени представляется важнейшей задачей патогенетического лечения кардиальных расстройств при эндотоксикозе.

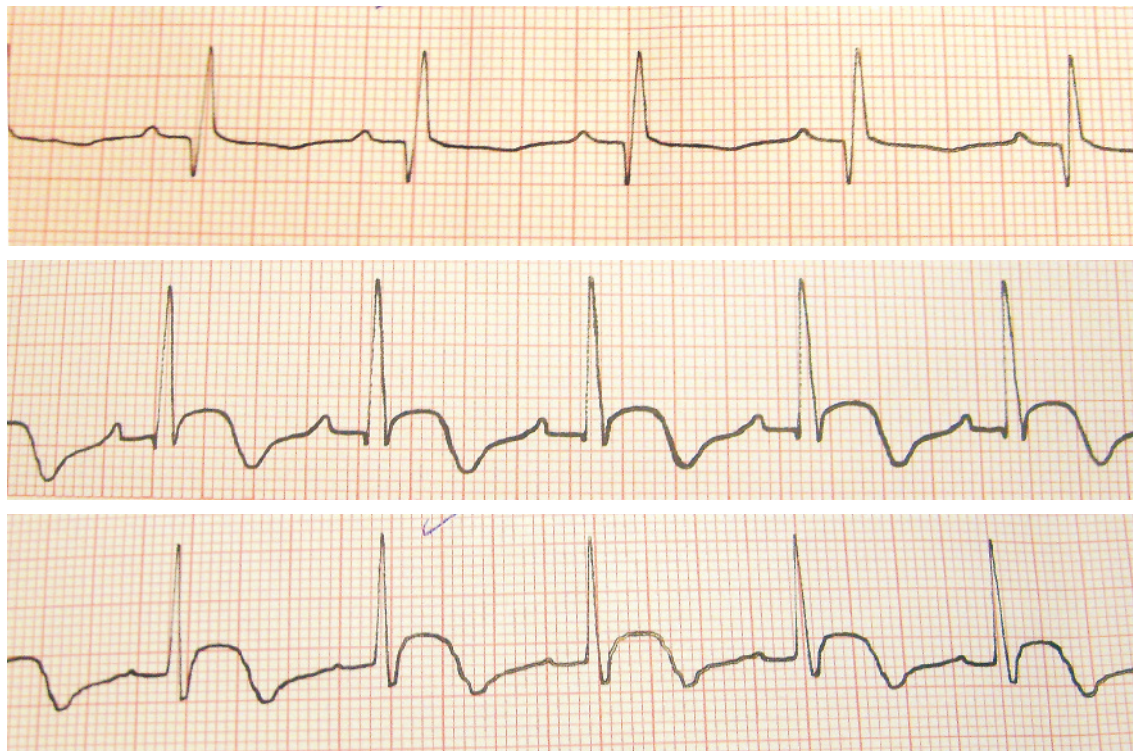


Рис. 2. ЭКГ собаки на первые сутки течения острого перитонита (амплитуда 10 мм/мВ, скорость записи 50 мм/с; признаки трансмуральной ишемии нижней стенки)

Развитие синдрома ЭИ на фоне остро-го перитонита у животных сопровождалось активизацией процессов перекисного окисления липидов и повышением активности ФлА₂ тканевых структур миокарда. Как известно, перекисное окисление липидов является одним из важнейших механизмов модификации липидного спектра цитомембран [9], что и подтверждено проведенными исследованиями. Качественный и количественный состав липидов тканевых структур миокарда при эндотоксикозе был подвержен

значительным изменениям. В норме для сердечной мышцы характерно высокое содержание холестерина, триацилглицеролов (ТАГ), фосфатидилхолина и фосфатидилэтанолamina. После операции уменьшился уровень холестерина и суммарных фосфолипидов, в спектре которых особенно снизился уровень сфингомиелина, фосфатидилхолина и фосфатидилсерина, что указывает на изменение жидкостных свойств липидного бислоя кардиомиоцитов и понижение величины суммарного отрицательного заряда (табл. 1).

Таблица 1

Состав фосфолипидов тканевых структур миокарда при эндотоксикозе (%) (M ± m)

Липиды	Норма	Модель перитонита	Этапы послеоперационного наблюдения		
			1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Сфингомиелин	6,82 ± 0,34	5,86 ± 0,23	4,22 ± 0,23*	5,01 ± 0,36*	5,82 ± 0,37*
Лизофосфолипиды	0,54 ± 0,01	1,49 ± 0,10*	2,69 ± 0,16*	2,48 ± 0,56*	1,78 ± 0,20*
Фосфатидилхолин	36,45 ± 1,42	37,9 ± 1,02	33,23 ± 1,52*	30,08 ± 1,41*	32,46 ± 1,02*
Фосфатидилсерин	14,33 ± 0,48	11,57 ± 0,48*	9,54 ± 0,62*	7,29 ± 0,42*	5,92 ± 0,12*
Фосфатидилинозит	6,86 ± 0,31	5,88 ± 0,43	7,81 ± 0,47*	8,42 ± 0,39*	8,93 ± 0,63*
Фосфатидилэга-ноламин	36,37 ± 1,42	37,32 ± 1,03	43,17 ± 1,27*	46,02 ± 3,14*	45,66 ± 3,03*

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

На этом фоне значительно возрос уровень свободных жирных кислот (СЖК) (на 52,08–171,60%, $p < 0,05$) и лизофосфолипидов (на 229,63–398,24%, $p < 0,05$). Данные изменения указывают на запуск мембранодеструктивных процессов в сердечной мышце. Известно, что рост содержания СЖК и лизофосфолипидов во многом является деструктивным фактором, поскольку эти соединения в больших количествах оказывают дезорганизирующий эффект на мембранные структуры клеток, а, следовательно, на их функциональную активность [3].

При эндотоксикозе значительно ограничиваются возможности естественных механизмов детоксикации, важнейшим компонентом которых выступает монооксигеназная детоксицирующая система печени. Ранее показано [3], что при эндотоксикозе перитонеального генеза в значительной мере нарушается функциональное состояние печени вследствие повреждения тканей органа токсическими субстанциями на фоне ацидоза и метаболических расстройств. В проведенных исследованиях отмечено существенное нарушение функциональной активности печени, которое проявилось в снижении ее детоксикационной и пигментрегулирующей функций. Наблюдался рост содержания токсических продуктов азотистого обмена: уровень креатинина в плазме крови возрос на 29,73–82,70% ($p < 0,05$), билирубина – на 28,53–60,07% ($p < 0,05$), значительно увеличилась активность в плазме

крови внутриклеточных ферментов: уровень аспарагиновой трансаминазы возрос на 56,98–102,15%, аланиновой трансаминазы – на 70,40–110,34% ($p < 0,05$), что свидетельствует о прогрессировании цитолитического синдрома в печени.

На фоне выраженного синдрома ЭИ отмечено значительное увеличение интенсивности перекисного окисления липидов тканевых структур печени: возрастал уровень диеновых конъюгатов и малонового диальдегида (на 168,42–239,47 и 65,87–134,39% ($p < 0,05$) соответственно), активность СОД снижалась на 31,67–44,17% ($p < 0,05$), активность фосфолипазы А₂ возросла на 56,78–149,67% ($p < 0,05$). Выраженность процессов перекисного окисления липидов тканевых структур печени имела высокую положительную корреляционную связь с интенсивностью ЭИ.

Усиление процессов перекисаации липидов, в свою очередь, привело к дестабилизациям липидного спектра тканевых структур печени, что проявлялось в снижении содержания суммарных фосфолипидов на 25,72–34,17% ($p < 0,05$) и увеличении удельного веса фракций свободных жирных кислот (на 58,47–108,47%, $p < 0,05$), моноацилглицеролов (МАГ) и триацилглицеролов (на 10,87–33,71 и 43,72–57,33%, $p < 0,05$ соответственно), эфиров холестерина (ЭХС) – на 32,74–43,46% ($p < 0,05$) при отсутствии существенной динамики со стороны диацилглицеролов (ДАГ) (рис. 3).

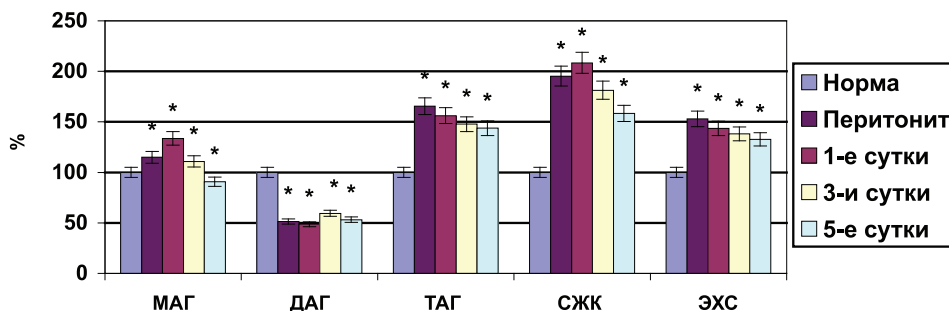


Рис. 3. Состав липидов тканевых структур печени при эндотоксикозе (* – достоверность отличия показателей по отношению к норме при $p < 0,05$)

Качественный состав фосфолипидной матрицы биомембран тканевых структур печени также претерпевал значительные изменения: снижался уровень сфингомила (на 37,94–44,5%, $p < 0,05$) и фосфатидилхолина (на 15,37–33,72%, $p < 0,05$), возрастал уровень фосфатидилинозита (на 34,15–50,24%, $p < 0,05$), фосфатидилэтанолamina (на 26,35–47,6%, $p < 0,05$), но особенно увеличился уровень лизофосфолипидов (на 802,14–1668,72%, $p < 0,05$), обладающих сильным мембранодестаби-

лизирующим действием (табл. 2). Такие изменения фосфолипидного спектра цитомембран клеточных структур печени могут приводить к изменению жесткости биомембран, активности мембранно-связанных ферментов, а следовательно, к нарушению функций клеток печени.

Дислипидные явления в ткани печени регистрировались уже с первых суток развития перитонита и коррелировали с выраженностью эндотоксикоза и показателями печеночной дисфункции ($r = 0,77–0,96$).

Таблица 2

Состав фосфолипидов тканевых структур печени при эндотоксикозе (%) (M ± m)

Показатель	Группа	Норма	Перитонит (операция)	Послеоперационный период		
				1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Лизофосфо-липиды	I	0,48 ± 0,01	7,65 ± 0,26*	8,49 ± 0,22*	6,12 ± 0,43*	4,33 ± 0,82*
Сфингомиелин	I	16,47 ± 0,33	9,22 ± 0,51*	7,69 ± 0,35*	9,14 ± 0,12*	10,22 ± 0,26*
Фосфатидил-холин	I	41,96 ± 3,10	30,49 ± 1,52*	25,48 ± 1,44*	27,81 ± 1,32*	35,51 ± 1,46*
Фосфатидил-серин	I	5,46 ± 0,78	10,68 ± 0,56*	10,92 ± 0,45*	9,88 ± 0,46*	10,34 ± 0,41*
Фосфатидил-инозит	I	8,08 ± 0,45	9,34 ± 0,58	8,02 ± 0,52	10,84 ± 0,36*	12,14 ± 0,54*
Фосфатидил-этанолламин	I	25,04 ± 1,13	32,35 ± 1,03*	36,96 ± 1,73*	34,46 ± 1,34*	31,64 ± 1,64*

Примечание: * – достоверность отличия по отношению к норме при $p < 0,05$.

Заключение

Полученные результаты исследований свидетельствуют о тесных взаимодействиях функции печени и миокарда ($r = 0,64-0,98$) при эндотоксикозе, причем ослабление анти-токсической функции печени сопровождается не только интенсификацией перекисного окисления липидов и ухудшением липидного спектра в тканях органа, но и миокарда. Интенсификация перекисного окисления липидов, активизация фосфолипазных систем, мембранодеструктивные процессы, проявляющиеся в изменении спектра фосфолипидов в тканях миокарда, выявленном в ходе проведенных исследований, безусловно, являются основным патогенетическим «субстратом» нарушения функционирования кардиомиоцитов, появления кардиальной недостаточности, которая при отсутствии должной коррекции может привести к развитию фатальных осложнений [10].

Наблюдавшееся на протяжении всего периода эксперимента ухудшение функции не только печени, как главного органа анти-токсической защиты, но и сердца, свидетельствует о системности поражений при эндогенной интоксикации [8, 11]. Указанный фактический материал диктует необходимость своевременной коррекции возникших нарушений липидного обмена с целью предупреждения развития полиорганной недостаточности, одним из грозных проявлений которой является токсическая кардиомиопатия.

Список литературы

1. Афанасьева А.Н., Демьянов С.В., Репин А.Н. Лабораторная оценка эндогенной интоксикации у больных инфарктом миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2007. – № 3. – С. 36–40.
2. Власов А.П. Модель экспериментального перитонита // Мордовский университет, 1991. – Деп. в ВИНТИ. 05.04.91, № 1479 – В. 91.
3. Власов А.П., Крылов В.Г., Тарасова Т.В. Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии. – М.: Наука, 2008. – 373с.
4. Еремин П.А., Михин В.П., Сумин С.А. Уменьшение токсического повреждения миокарда при лечении синдрома эндогенной интоксикации // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 5(18). – С. 165–169.
5. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3–8.
6. Марков Д.Е., Новочадов В.В. Миокард при эндотоксикозе: механизмы и морфофункциональные проявления вторичного повреждения // Успехи современного естествознания. – 2003. – № 5. – С. 45–48.

7. Петухов В.А., Крюков А.И., Петухова Н.А. Липидный дистресс-синдром Савельева: результаты многоцентрового плацебоконтролируемого исследования // Трудный пациент. – 2004. – № 2(4). – С. 3–10.

8. Повзун С.А. Важнейшие синдромы: патогенез и патологическая анатомия. – СПб.: Коста, 2009. – 479с.

9. Babior B.M. Oxidative Stress and Molecular Biology of Antioxidant Defenses // Cold Spring Harbor Laboratory Press. – 1997. – P. 737–783.

10. Fernandes D., Duma D., Assreuy J. Steroides and nitric oxide in sepsis Front // Biocscie. – 2008. – № 13. – P. 1698–1710.

11. Halonen A.I., Leppantemi F.R., Pettila V. Multiple organ disfunction associated with severe acute pancreatitis // Crit. Care Mod. – 2002. – Vol. 30 (6). – P. 1274–1279.

12. Marshall J.C. Such stuff as dreams are made on: mediator-directed therapy in sepsis // Nat. Rev. Drug Discov. – 2003. – № 2(5). – P. 391–405.

References

1. Afanas'eva A.N., Dem'janov S.V., Repin A.N. *Laboratornaja ocenka jendogennoj intoksikacii u bol'nyh infarktom miokarda* // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2007. no 3. pp. 36–40.

2. Vlasov A.P. *Model' jeksperimental'nogo peritonita* // Mordovskij universitet, 1991. Dep. v VINITI. 05.04.91, no. 1479 Vol. 91.

3. Vlasov A.P., Krylov V.G., Tarasova T.V. *Lipidmodificirujujij komponent v patogeneticheskoj terapii*. M.: Nauka; 2008. 373 p.

4. Eremim P.A., Mihin V.P., Sumin S.A. *Umen'shenie toksicheskogo povrezhdenija miokarda pri lechenii sindroma jendogennoj intoksikacii* // Medicina neotloznych sostojanij. 2008. no 5(18). pp. 165–169.

5. Karjakina E.V., Belova S.V. *Molekuly srednej massy kak ingegral'nyj pokazatel' metabolicheskix narushenij (obzor literatury)* // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2004. no 3. pp. 3–8.

6. Markov D.E., Novochadov V.V. *Miokard pri jendotoksikoze: mehanizmy i morfofunkcional'nye projavlenija vtorichnogo povrezhdenija* // Uspexi sovremennoego estestvoznanija. 2003. – no 5. pp. 45–48.

7. Petuhov V.A., Krjukov A.I., Petuhova N.A. *Lipidnyj distress-sindrom Savel'eva: rezul'taty mnogocentrovogo placebokontroliruemogo issledovanija* // Trudnyj pacient. 2004. no 2(4). pp. 3–10.

8. Povzun S.A. *Vazhnejšie sindromy: patogenez i patologicheskaja anatomija*. Spb.: Kosta, 2009. 479 p.

9. Babior B.M. *Oxidative Stress and Molecular Biology of Antioxidant Defenses* // Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1997. pp. 737–783.

10. Fernandes D., Duma D., Assreuy J. *Steroides and nitric oxide in sepsis* Front // Biocscie. 2008. no. 13. pp. 1698–1710.

11. Halonen A.I., Leppantemi F.R., Pettila V. *Multiple organ disfunction associated with severe acute pancreatitis* // Crit. Care Mod. 2002. Vol. 30 (6). pp. 1274–1279.

12. Marshall J.C. *Such stuff as dreams are made on: mediator-directed therapy in sepsis* // Nat. Rev. Drug Discov. 2003. no. 2(5). pp. 39105.

Рецензенты:

Смолькина А.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Рубцов О.Ю., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 16.04.2012.