

УДК 612.014.469:616.127

ВОЗМОЖНОСТИ УМЕНЬШЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ЭНДОТОКСИКОЗЕ

**Власова Т.И., Лещанкина Н.Ю., Власов А.П., Полозова Э.И.,
Власова Н.А., Ежова О.А.**

ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru

Изучены патогенетические основы токсического поражения миокарда при остром перитоните. Установлено, что развитие токсического поражения миокарда при остром перитоните сопряжено с мембрано-дестабилизирующими явлениями в тканях миокарда, характеризующимися изменением состава основных мембранообразующих фракций липидов и увеличением уровня липидов, обладающих хаотропным действием (лизосомолипидов и свободных жирных кислот). Показано, что эндогенная интоксикация, формирующаяся при остром перитоните, сопровождается значительным нарушением функционально-метаболического статуса миокарда, причем степень мембрано-дестабилизирующих явлений в нем сопряжена с выраженностью эндотоксикоза. Применение препарата с антиоксидантной активностью этоксида в терапии эндотоксикоза способствует коррекции липидного спектра кардиомиоцитов, что предупреждает прогрессирование мембрано-деструктивных явлений в тканевых структурах сердечной мышцы. Нормализация фосфолипидного спектра цитомембран миокарда на фоне этоксида сопровождается улучшением функциональной активности миокарда, уменьшением проявлений токсической кардиомиопатии.

Ключевые слова: эндотоксикоз, миокард, липиды, этоксидол

THE POSSIBILITIES OF DECREASE OF MYOCARDIUM TOXIC LESION AT ENDOINTOXICATION

Vlasova T.I., Leshchankina N.Y., Vlasov A.P., Polozova E.I., Vlasova N.A., Yezhova O.A.
Mordvinian State University, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru

Pathogenetic bases of myocardium toxic lesion are studied at acute peritonitis. It is established that development of myocardium toxic lesion at acute peritonitis is interfaced to the membrane destabilization phenomena in the myocardium tissues, being characterized change of structure of the main membrane fractions of lipids and augmentation of level of the lipids possessing blasting action (lisosphospholipide and free fat acids). It is shown that the endogenous intoxication which is forming at acute peritonitis, is accompanied by appreciable disturbance of the functional and metabolic status of a myocardium, and degree of the membrane destabilization phenomena in it is interfaced to expression of an endointoxication. Preparation application with antioxidatic activity etoxidolum in therapy of an endointoxication promotes correction of a lipide range of cardiomyocytes that prevents advance of the membrane destruction phenomena in fabric structures of a cardiac muscle. Normalization of a phospholipide range of cytomembranes of a myocardium against etoxidolum is accompanied by improvement of functional activity of a myocardium, decrease of implications of a toxic cardiomyopathy.

Keywords: endointoxication, myocardium, lipids, etoxidolum

При эндотоксикозе миокард становится мишенью вторичного повреждения с комплексом морфофункциональных изменений, описываемых собирательным понятием «дисметаболическая (токсическая) кардиомиопатия» [4, 6]. Именно появление дисметаболической кардиомиопатии, сопровождающейся нарушениями ритма и сердечной недостаточностью, не только существенно ухудшает прогноз эндотоксикоза, но и приводит нередко к летальному исходу [3]. Известно, что перекисное окисление липидов является одним из важнейших механизмов модификации липидного спектра и, следовательно, функциональной активности кардиомиоцитов [2, 7]. Но, несмотря на расширение знаний об эндотоксикозе, проблема патогенетических механизмов токсического поражения миокарда еще далека от разрешения. Необходимо детальное изучение взаимосвязи кардиальных расстройств не только с выраженностью эндотоксикоза, но и с мембрано-дестабили-

зирующими явлениями, которые обусловлены интенсивностью свободнорадикальных реакций. Целью работы явилось изучение патогенетической взаимосвязи проявлений эндотоксикоза с изменениями фосфолипидного состава цитомембран миокарда и кардиальными расстройствами.

Материалы и методы исследования

В основу работы положены экспериментальные исследования на взрослых беспородных половозрелых собаках ($n = 30$) обоего пола массой от 8,7 до 12,3 кг, которым моделировали острый каловый перитонит по способу профессора А.П. Власова (1991) [1]. Собакам под внутривенным тиопентал-натриевым наркозом (0,04 мг/кг массы тела) в брюшную полость шприцем вводили 20% каловую взвесь из расчета 0,5 мл/кг массы тела. Через сутки выполняли срединную лапаротомию, оценивали выраженность патологических изменений в брюшной полости, проводили санацию брюшной полости, шов раны.

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%-го раствора глюкозы и 0,89% раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного).

В контрольные сроки (1, 3, 5-е сутки) животным производили релaparотомию, биопсию ткани миокарда, осуществляли забор крови, исследовали гидрофильные и гидрофобные показатели эндотоксикоза, качественный и количественный состав липидов цитомембран миокарда, функциональное состояние сердца (электрокардиография). В опытной группе животных в комплексную терапию включали антиоксидант этоксидол (5%-й раствор этоксида из расчета 10 мг/кг массы).

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 тканей миокарда экстрагировали хлороформметаноловой смесью, фракционировали их методом тонкослойной хроматографии: полярные фосфолипиды разделяли на пластинках фирмы «Merck» на стеклянной основе, нейтральные липиды – на силикагелевых пластинках для обращеннофазной тонкослойной хроматографии (Хиггинс Дж.А., 1990; Vaskovsky V.E. et al., 1975). Молекулярный анализ липидов проводили на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (Phosphor Analyst/PS Software).

Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали в стандартных отведениях на электрокардиографе ЭКЭТ-01-«Р-Д».

Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, корреляционную зависимость оценивали по коэффициенту r .

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенными исследованиями установлено, что модель острого перитонита оказалась адекватной для решения поставленных задач. У животных развивался синдром ЭИ. Показатели МСМ ($\lambda = 254$ и $\lambda = 280$ нм) существенно превосходили норму на 76,19–135,23 и 81,25–154,07% ($p < 0,05$) соответственно. Возрастало содержание гидрофобных токсинов в плазме крови: уровень ЭКА и РСА снижался относительно нормы на 24,61–52,79 и 22,06–48,53% ($p < 0,05$) соответственно. ИТ плазмы возрос на 93,33–306,67% ($p < 0,05$).

При ЭИ отмечено нарушение электрофизиологических параметров сердечной мышцы. Зарегистрированы изменения про-

должительности основных интервалов ЭКГ. Выявлено увеличение частоты сердечных сокращений 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% ($p < 0,05$). Вышеперечисленные изменения подтверждали нарушение автоматизма, возбудимости и проводимости сердечной мышцы при эндотоксикозе, причем максимальное их ухудшение происходило на первые сутки послеоперационного наблюдения, что нами связано с хирургической агрессией. Отклонения показателей ЭКГ коррелировали с выраженностью эндогенной интоксикации (рисунок).

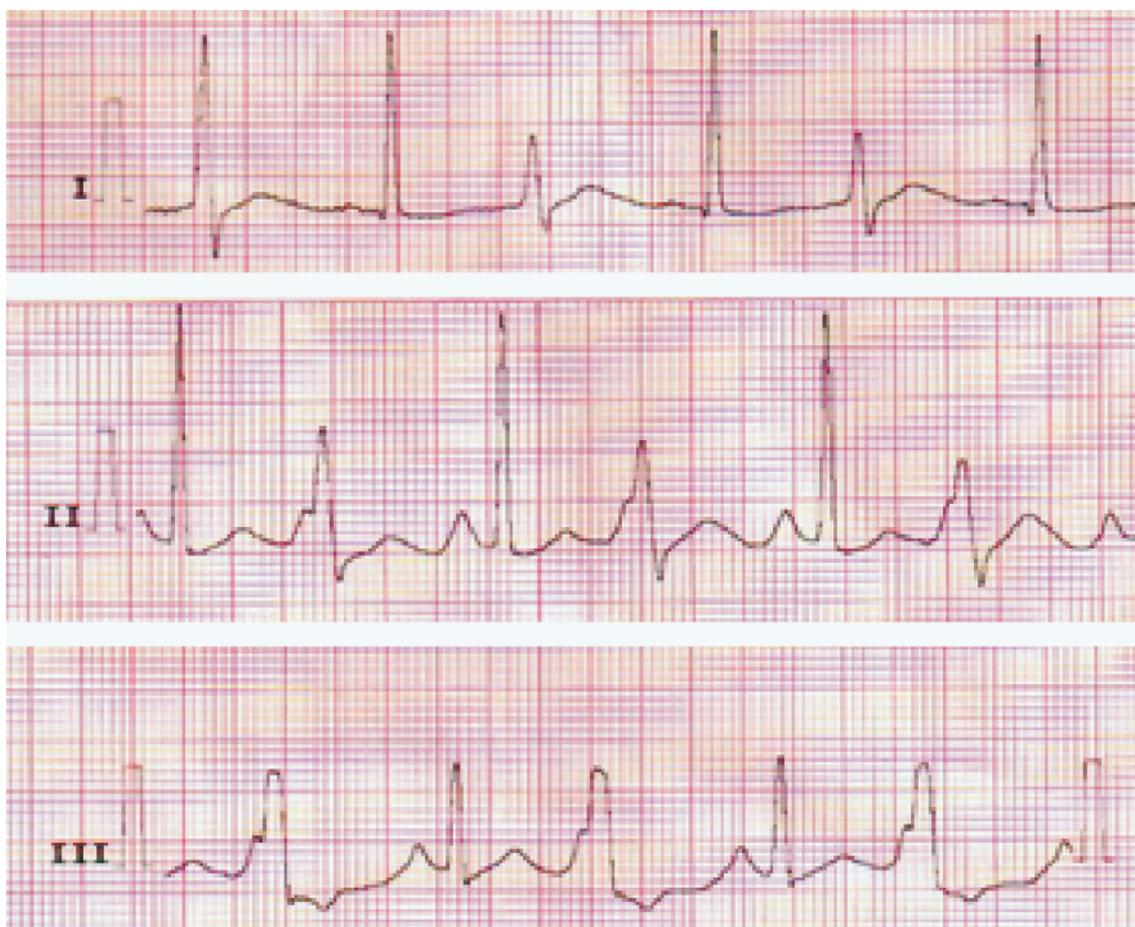
Отмечено усиление эктопической активности миокарда на фоне перитонеального эндотоксикоза: у 85% животных зарегистрированы как наджелудочковые, так и желудочковые экстрасистолы (рисунок), в том числе в 40% случаев регистрировались пробежки наджелудочковой тахикардии; в ряде случаев отмечались преходящие блокады AV-проводения. У 60% животных было зарегистрировано появление депрессии сегмента ST на ЭКГ, что свидетельствует об ухудшении субэндокардиального кровотока сердечной мышцы.

При исследовании корреляционных связей между показателями ЭИ и электрофизиологическими параметрами работы сердца обнаружены сильные положительные корреляционные связи между содержанием МСМ и частотой сердечных сокращений, индексом токсичности плазмы и частотой сердечных сокращений. Выявлено, что между показателями эффективной концентрации альбумина, резерва связывания альбумина и интервалами ЭКГ имеются более устойчивые корреляционные связи, чем между содержанием молекул средней массы и интервалами ЭКГ ($r = 0,72-0,96$, $p < 0,05$), что доказывает большую прогностическую значимость для определения выраженности эндотоксикоза именно гидрофобных показателей эндотоксикоза.

Известно, что тахикардия является одним из главных клинических критериев эндотоксикоза любого генеза [5]. Истощение энергетических запасов на фоне увеличения частоты сердечных сокращений приводит к падению сердечного выброса и формированию сердечной недостаточности.

Проведенные исследования свидетельствуют о значительной модификации липидных компонентов биомембран кардиомиоцитов, которая является основой для поддержания жидкостного состояния мембраны и функциональной активности клеток. Значительно возрос уровень

лизофосфолипидов на 229,63–398,24% ($p < 0,05$), свободных жирных кислот – на 52,08–171,60% ($p < 0,05$), снизился уровень суммарных фосфолипидов на 11,93–89,72% ($p < 0,05$), фосфатидилхолина – на 8,85–17,54% ($p < 0,05$) (табл. 1).



ЭКГ собаки контрольной группы на первые сутки течения острого перитонита (амплитуда 10 мм/мВ, скорость записи 50 мм/с; нарушение ритма по типу частой экстрасистолии (бигеминия))

Таблица 1

Состав фосфолипидов тканевых структур миокарда при эндотоксикозе (%) (М ± 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*
Фосфатидилэтаноламин	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 $p < 0,05$).

Известно, что рост содержания лизофосфолипидов и свободных жирных кислот является деструктивным фактором, поскольку эти соединения в больших количествах оказывают дезорганизующий эффект на мембранные структуры клеток органов, приводя к окислительной моди-

фикации [2]. Кроме того, недоокисленные жирные кислоты оказывают еще ряд отрицательных эффектов на миокард: их накопление блокирует окисление глюкозы при реперфузии ишемизированного миокарда, а ацилкарнитин вызывает контрактуру ишемизированного миокарда [8]. В связи

с этим важнейшей задачей коррекции метаболизма миокарда, находящегося в условиях эндотоксикоза, является нормализация фосфолипидного спектра биомембран кардиомиоцитов, особенно снижение уровня лизофосфолипидов, ограничение потока длинноцепочечных жирных кислот через митохондриальные мембраны.

Для решения этой задачи во второй экспериментальной группе животным для лечения перитонита включали новое производное 3-оксипиридина этоксидол, которое обладает антиоксидантным эффектом. На фоне его использования отмечено существенное снижение выраженности синдрома ЭИ: по сравнению с контролем зарегистрировано уменьшение в плазме крови содержания гидрофильных токсических продуктов на 15,09–34,33 % ($p < 0,05$), отмечен рост ЭКА, РСА, уменьшение ИТ плазмы. Указанные положительные изменения на фоне применения этоксидола регистрировались с первых суток терапии.

Нормализация фосфолипидного спектра цитомембран миокарда привела к улучшению показателей его электрофизиологической активности. Отмечено уменьшение по сравнению с контролем частоты сердечных сокращений на 12,84–13,94 % ($p < 0,05$), увеличение продолжительности интервалов RR на 11,76–13,51 % ($p < 0,05$), QRS – на 16,07–22,53 % ($p < 0,05$), PQ – на 17,14–31,08 % ($p < 0,05$), QT – на 15,78–26,67 %

($p < 0,05$). Положительные изменения данных параметров регистрировались в основном с первых суток применения этоксидола.

Отмечено снижение эктопической активности миокарда на фоне применения этоксидола. Так, к окончанию эксперимента у 25 % животных регистрировались желудочковые экстрасистолы, лишь у 10 % животных – пробежки наджелудочковой тахикардии. Нарушения проведения импульса не было зарегистрировано. Положительная динамика отмечена также в отношении ишемических изменений в миокарде: к пятым суткам экспериментального исследования количество эпизодов депрессии сегмента ST регистрировалось лишь у 20 % животных.

Использование этоксидола позволило снизить выраженность мембранодеструктивных явлений в ткани миокарда: отмечалось уменьшение уровня моноацилглицеролов, диацилглицеролов и свободных жирных кислот относительно контроля на 26,45–42,38, 16,62 и 18,67–29,05 % ($p < 0,05$) соответственно. Возросло содержание суммарных фосфолипидов, фосфатидилхолина и сфингомиелина. Удельный вес лизоформ фосфолипидов, фосфатидилинозита и фосфатидилэтанолamina в тканевых структурах миокарда уменьшался по сравнению с контролем на 26,97–40,32, 16,51–28,94 и 10,45–17,67 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 2).

Таблица 2

Состав липидов тканевых структур миокарда при эндотоксикозе на фоне применения этоксидола (%) ($M \pm m$)

Липиды	Группа	Норма	Этапы послеоперационного наблюдения		
			1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Суммарные фосфолипиды	I	27,46 ± 1,43	24,52 ± 1,81*	23,79 ± 1,56*	24,18 ± 1,42*
	II	27,46 ± 1,43	26,08 ± 1,22	26,38 ± 1,25	27,84 ± 1,36
Моноацилглицеролы	I	3,01 ± 0,38	4,65 ± 0,72*	5,96 ± 0,62*	5,45 ± 0,28*
	II	3,01 ± 0,38	3,42 ± 0,21*	3,51 ± 0,38*	3,14 ± 0,65
Холестерол	I	27,42 ± 1,65	28,57 ± 2,07	26,13 ± 2,40	26,58 ± 2,55
	II	27,42 ± 1,65	28,26 ± 2,11	26,54 ± 2,37	26,77 ± 2,29
Эфиры холестерина	I	15,36 ± 0,37	10,36 ± 0,72*	9,02 ± 0,58*	9,97 ± 0,80*
	II	15,36 ± 0,37	11,43 ± 0,26*	10,58 ± 0,17*	11,87 ± 0,32
Диацилглицеролы	I	5,50 ± 0,32	6,83 ± 0,42*	6,57 ± 0,33	6,68 ± 0,34*
	II	5,50 ± 0,32	5,86 ± 0,12	5,45 ± 0,17	5,57 ± 0,43
Свободные жирные кислоты	I	3,84 ± 0,38	10,43 ± 0,83*	8,78 ± 0,34*	5,84 ± 0,39*
	II	3,84 ± 0,38	7,67 ± 0,28*	6,23 ± 0,18*	4,75 ± 0,33*
Триацилглицеролы	I	20,34 ± 2,36	25,03 ± 1,42*	26,34 ± 1,40*	22,36 ± 1,38
	II	20,34 ± 2,36	22,27 ± 1,22	21,45 ± 1,34	19,79 ± 1,43

Примечания: I – контрольная группа, II – опытная группа, * – достоверность отличий по отношению к исходным данным (при $p < 0,05$), жирный шрифт – достоверность отличий между контрольной и опытной группами.

Таким образом, результаты экспериментальных исследований показали, что в патогенезе развития токсического поражения миокарда при перитоните определяющую роль играют мембранодестабилизирующие явления, которые характеризуются дестабилизацией липидного спектра его тканевых структур. Детерминирующими проявлениями в развитии модификации качества и количественного состава липидов тканевых структур миокарда выступили снижение содержания суммарных фосфолипидов и накопление детергентных форм липидов (лизофосфолипидов и свободных жирных кислот). На фоне выраженного эндотоксикоза миокард, как мишень вторичного поражения, характеризуется изменением функциональных показателей, появлением нарушений ритма сердечной деятельности и ухудшения кровоснабжения.

Этоксидол при включении в схему терапии острого перитонита эффективно ограничивает прогрессирование токсических поражений клеточных мембран кардиомиоцитов с первых суток лечения. Как показали исследования, применение антиоксиданта при эндотоксикозе за счет мембранопротекторного эффекта приводит к коррекции функционального состояния сердца, а также ограничивает ЭИ.

Таким образом, антиоксидант этоксидол предупреждает развитие (прогрессирование) мембранодеструктивных процессов в тканевых структурах сердца при эндогенной интоксикации, что определено его липидрегулирующей способностью, проявляющейся в коррекции количественного и качественного состава мембранных липидов клеток. Липидрегулирующий эффект препарата обуславливал восстановление функциональной активности сердца.

Выводы

1. Эндогенная интоксикация сопровождается значительным нарушением функционально-метаболического статуса миокарда, причем степень мембранодестабилизирующих явлений в нем сопряжена с выраженностью эндотоксикоза.

2. Применение препарата с антиоксидантной активностью этоксидола в терапии эндотоксикоза способствует коррекции липидного спектра кардиомиоцитов, что предупреждает прогрессирование мембранодеструктивных явлений в тканевых структурах сердечной мышцы.

3. Нормализация фосфолипидного спектра цитомембран миокарда на фоне этоксидола при эндогенной интоксикации сопровождается улучшением функциональной активности миокарда, уменьшением проявлений токсической кардиомиопатии. Положи-

тельный липидрегулирующий эффект этоксидола проявляется с первых суток терапии.

Список литературы

1. Власов А.П. Модель экспериментального перитонита // Мордовский университет, 1991. – Деп. в ВИНТИ. 05.04.91, № 1479 – В. 91.
2. Власов А.П., Трофимов В.А., Тарасова Т.В. Системный липидный дистресс-синдром при панкреатите. – Саранск: Красный Октябрь, 2004. – С. 316.
3. Еремин П.А., Михин В.П., Сумин С.А. Уменьшение токсического повреждения миокарда при появлении синдрома эндогенной интоксикации // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 6. – С. 30–34.
4. Зарипова И.В. Эндогенная интоксикация в формировании патологии сердца, вызванной компонентами цитотоксической терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2008. – 23 с.
5. Марков Д.Е., Новочадов В.В. Миокард при эндотоксикозе: механизмы и морфофункциональные проявления вторичного повреждения // Успехи современного естествознания. – 2003. – № 5. – С. 45–48.
6. Повзун С.А. Важнейшие синдромы: патогенез и патологическая анатомия. – СПб.: Коста, 2009. – 479 с.
7. Higaki A., Ninomiya H., Sayi M. Protective effect of neurotrophin against lipopolysaccharide-induced hypotension and lethality linked to suppression of inducible nitric oxide synthase induction // Jpn. J. Pharmacol. – 2001. – Vol.86, № 3. – P. 329–335.
8. Scarda I., Klincare D., Dzerve V. Modulation of myocardial energy metabolism with Mildronate – an effective approach in the treatment of chronic heart failure // Proc. Latvian Acad. Sci., B. – 2001. – Vol. 55, № 2–3. – P. 73–79.

References

1. Vlasov A.P. Model' jeksperimental'nogo peritonita // Mordovskij universitet, 1991. Dep. v VINITI. 05.04.91, no. 1479 Vol. 91.
2. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Tarasova T.V. Sistemnyj lipidnyj distress-sindrom pri pankreatite. – Saransk: Krasnyj Oktjabr', 2004. pp. 316.
3. Eremin P.A., Mihin V.P., Sumin S.A. Umen'shenie toksicheskogo povrezhdenija miokarda pri pojavlenii sindroma jendogennoj intoksikacii // Vestnik intensivnoj terapii. 2005. no 6. pp. 30–34.
4. Zariptova I.V. Jendogennaja intoksikacija v formirovanii patologii serdca, vyzvannoj komponentami citotoksicheskoj terapii // Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Volgograd, 2008. 23 p.
5. Markov D.E., Novochadov V.V. Miokard pri jendotoksikoze: mehanizmy i morfofunkcional'nye projavlenija vtorichnogo povrezhdenija // Uspehi sovremennogo estestvoznanija. 2003. no 5. pp. 45–48.
6. Povzun S.A. Vazhnejshie sindromy: patogenez i patologicheskaja anatomija. Spb.: Kosta, 2009. 479 p.
7. Higaki A., Ninomiya H., Sayi M. Protective effect of neurotrophin against lipopolysaccharide-induced hypotension and lethality linked to suppression of inducible nitric oxide synthase induction // Jpn. J. Pharmacol. 2001. Vol.86. no. 3. pp. 329–335.
8. Scarda I., Klincare D., Dzerve V. Modulation of myocardial energy metabolism with Mildronate – an effective approach in the treatment of chronic heart failure // Proc. Latvian Acad. Sci., B. – 2001. Vol. 55. no. 2–3. pp. 73–79.

Рецензенты:

Смолякина 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.