

УДК 616.831:612.017

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

<sup>1</sup>Бойнова И.В., <sup>1</sup>Спирина М.А., <sup>1</sup>Власова Т.И., <sup>2</sup>Турыгина С.А., <sup>1</sup>Шокин М.Н.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, e-mail: rsmu@rsmu.ru

Синдром эндогенной интоксикации является важным звеном патогенеза различных заболеваний. Эндотоксикоз активирует процессы перекисного окисления липидов и является определяющим фактором в развитии полиорганной и полисистемной недостаточности. Эндотоксемия при остром экспериментальном перитоните вызвала активацию фосфолипазы A<sub>2</sub> и ингибировала активность антиоксидантных ферментов в ткани мозга. Отмечены значительные модификации липидного метаболизма в церебральной ткани, свидетельствующие о повреждении клеточных мембран. Исследовано воздействие нового препарата с антиоксидантным типом действия – этоксида – на изменения липидного гомеостаза в тканевых структурах головного мозга при эндотоксикозе перитонеального генеза. Результаты исследования показали высокую эффективность применения апробируемого препарата в составе комплексной терапии синдрома эндогенной интоксикации. Этоксидол уменьшал выраженность перитонеального эндотоксикоза, снижал активность фосфолипазы A<sub>2</sub>, стабилизировал мембраны нейроцитов.

**Ключевые слова:** эндогенная интоксикация, головной мозг, перитонит, липиды, этоксидол

## SOME ASPECTS OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF OXIDATIVE STRESS IN TOXIC BRAIN INJURY

<sup>1</sup>Boynova I.V., <sup>1</sup>Spirina M.A., <sup>1</sup>Vlasova T.I., <sup>2</sup>Turygina S.A., <sup>1</sup>Shokin M.N.

<sup>1</sup>Ogarev Mordovia State University Saransk, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University Moscow, e-mail: rsmu@rsmu.ru

Endogenous intoxication syndrome is an important pathogenetic component for the development of various diseases. Endotoxemia activates lipid peroxidation and is a determinant factor of progression of multiple organ failure. Acute experimental peritonitis led to increased concentrations of the toxic metabolites in blood plasma. We found activation of phospholipase A<sub>2</sub> and inhibition the activity of antioxidant enzymes in the brain tissue in experimental peritonitis. Endogenous intoxication caused significant changes of neurons membrane lipid composition and increased the concentration of products of peroxidation in brain tissue. These findings indicate endotoxin-induced destruction of cell membranes. The study tested effects of new antioxidant drug – ethoxidol – on lipid homeostasis in the brain tissue in endogenous intoxication syndrome. The results of the study showed high efficiency of piloted drug in the complex therapy of endogenous intoxication. Ethoxidol reduced the severity of peritoneal endotoxemia, inhibited the activity of phospholipase A<sub>2</sub> and increased the potential of antioxidant enzymes in the brain tissue. Ethoxidol was effective in reducing the intensity of lipoperoxidation and stabilizing membranes of nerve cells, which confirm its cerebroprotective action.

**Keywords:** endogenous intoxication, brain, peritonitis, lipids, ethoxidol

Значимость эндотоксикоза в патогенезе широкого профиля заболеваний не вызывает сомнений у клиницистов [3, 4]. Выраженность эндогенной интоксикации влияет на тяжесть заболевания и играет важную прогностическую роль [5]. Неизбежно сопровождающая эндотоксемию гипоксия системного и локального характера приводит к нарушению функции органоидов клеток, органов и целостного организма [1, 2].

Отличительной особенностью головного мозга является низкая устойчивость нейронов к гипоксии, высокая интенсивность метаболических процессов, высокая концентрация липидов, подвергающихся окислению, недостаточная компетентность системы собственной антиоксидантной защиты органа [6].

Рациональным представляется применение в составе комплексной терапии

препаратов с антиоксидантным типом действия для эффективной защиты головного мозга от повреждения эндотоксинами.

**Цель работы** – изучить фармакологические эффекты производного 3-оксипиридина – этоксида – на липидный метаболизм в церебральной ткани при синдроме эндогенной интоксикации, вызванном острым перитонитом.

### Материалы и методы исследования

Проведены экспериментальные исследования на взрослых беспородных собаках ( $n = 46$ ). С целью воспроизведения выраженной эндогенной интоксикации была использована модель экспериментального перитонита по способу А.П. Власова (1991). Под тиопентал-натриевым наркозом в брюшную полость животных вводили шприцем 20% каловую взвесь (0,5 мл на 1 кг массы тела). Через сутки после санации брюшной полости применялась стандартная инфузионная и антибактериальная терапия

(внутримышечные инъекции 2 раза в сутки раствора гентамицина из расчета 0,8 мг/кг массы тела; внутривенно 1 раз в сутки 5% раствор глюкозы и 0,89% раствор хлорида натрия из расчета 50 мл/кг). Эксперименты проводились **согласно требованиям к работе с экспериментальными животными** («Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1987 г.), Федеральный закон «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г., приказ МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики»), одобрены локальным этическим комитетом.

Животных рандомизировали на две равные группы. На 1-е, 3-и, 5-е сутки фиксировали выраженность эндогенной интоксикации, показатели липопероксидации и липидного метаболизма в церебральной ткани. В состав комплексной терапии в опытной группе животных также были включены внутривенные инъекции 5% раствора этоксида из расчета 10 мг на 1 кг массы тела.

### Результаты исследования и их обсуждение

Моделирование острого экспериментального перитонита приводило к значительному увеличению титра эндогенных токсических субстанций в плазме крови. Содержание гидрофильного компонента эндотоксикоза – молекул средней массы ( $l = 254$

и  $l = 280$  нм) было выше физиологических значений на 77,04–136,54 и 54,66–137,05% соответственно ( $p < 0,05$ ). Зафиксировано статистически значимое снижение как общей (на 18,96–30,73%), так и эффективной концентрации альбумина (на 34,11–52,60%) ( $p < 0,05$ ). Закономерно снижался резерв связывания альбумина – на 21,21–50,00% ( $p < 0,05$ ) относительно исходных данных. Индекс токсичности плазмы крови в контрольной группе достоверно увеличивался в 1,58–3,36 раза по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

В ходе исследования отмечалось значительное повышение концентрации продуктов липопероксидации. Так, зафиксирован статистически значимый рост на 28,14–188,33% титра спонтанного, на 21,35–72,99% – титра малонового диальдегида ( $p < 0,05$ ). Ферментативная активность фосфолипазы  $A_2$  была достоверно выше исходных значений на 92,31–117,95% ( $p < 0,05$ ). Энзимный потенциал супероксиддисмутазы уменьшался на 31,90–59,05% ( $p < 0,05$ ) относительно физиологических значений исследуемого показателя, что свидетельствовало о снижении потенциала собственной антиоксидантной системы защиты.

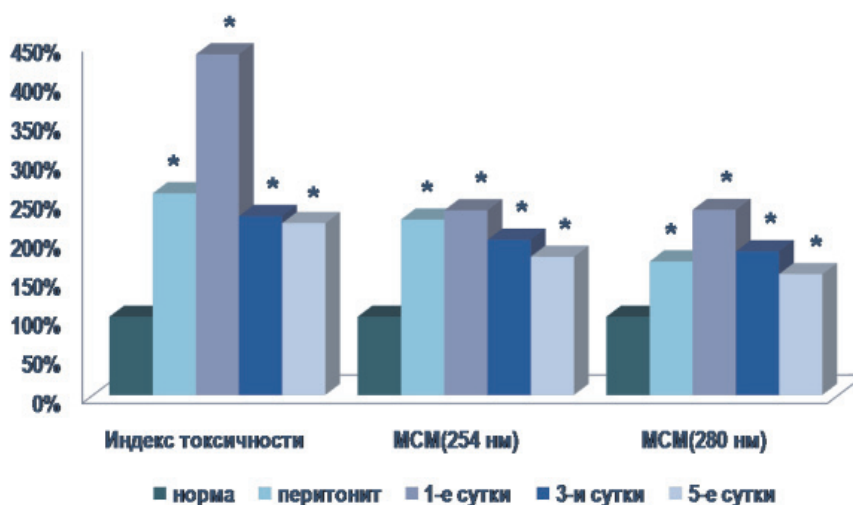


Рис. 1. Содержание токсических продуктов в плазме крови при остром экспериментальном перитоните. Примечание. \* – достоверность отличия по отношению к исходной норме при  $p < 0,05$

Синдром эндогенной интоксикации существенно изменял состав липидов биомембран в ткани головного мозга. Оценка полученных в ходе исследования результатов позволяет сделать следующие выводы: на фоне эндотоксемии достоверно повышался удельный вес лизоформ фосфолипидов и свободных жирных кислот, уменьшалась концентрация суммарных фосфолипидов, фосфатидилхолина и холестерина.

Возрастающая при мембранодеструкции концентрация обладающих высокой биологической активностью лизофосфолипидов и неэтерифицированных жирных кислот потенцирует дальнейшее разрушение биомембран и замыкает «порочный круг» [2]. Данный механизм является значимым в патогенезе повреждения головного мозга при эндогенной интоксикации перитонеального генеза.

В ходе наблюдения за животными в послеоперационном периоде отмечено существенное уменьшение выраженности перитонеального эндотоксикоза под влиянием этоксидола. В группе животных, получавших апробируемый препарат, отмечено снижение концентрации как гидрофильного, так и гидрофобного компонентов эндотоксикоза по сравнению с контрольной группой – на 14,54–31,49% ( $p < 0,05$ ) и 11,26–36,99% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Отмечено снижение индекса токсичности плазмы крови на 25,40–47,93% ( $p < 0,05$ ) в опытной группе животных. Следует отметить, что данная тенденция регистрировалась уже с первых суток послеоперационного периода.

Проводимое исследование выявило уменьшение концентрации ТБК-активных продуктов липопероксидации в церебральной ткани собак опытной группы. Уровень спонтанного малонового диальдегида относительно контрольных цифр достоверно снижался на 15,77% ( $p < 0,05$ ) уже на третьи сутки после санации брюшной полости, на пятые сутки – на 45,81% ( $p < 0,05$ ). Титр индуцированного малонового диальдегида также уменьшался с третьих суток послеоперационного периода, будучи на заклю-

чительном этапе эксперимента на 17,94% ( $p < 0,05$ ) ниже показателей контрольной группы животных.

Этоксидол положительно зарекомендовал себя при проведении комплексной терапии в раннем послеоперационном периоде. В группе животных, получавших изучаемый препарат, уже на третьи сутки после санации брюшной полости отмечено статистически значимое уменьшение фосфолипазной активности в ткани головного мозга – на 14,12% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольными данными, в финале эксперимента – на 19,74% ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем отмечено повышение реакционной способности фермента супероксиддисмутазы в аналогичные сроки – на 24,57 и 23,50% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями в группе животных, получавших стандартную терапию.

Этоксидол в составе комплексной терапии уже с третьих суток проводимого лечения статистически значимо снижал концентрацию моно- и диацилглицеролов на 36,93 и 32,03–42,30% соответственно ( $p < 0,05$ ). Уровень холестерина был также ниже контрольных цифр на 25,99%, свободных жирных кислот – на 16,20–21,11% ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

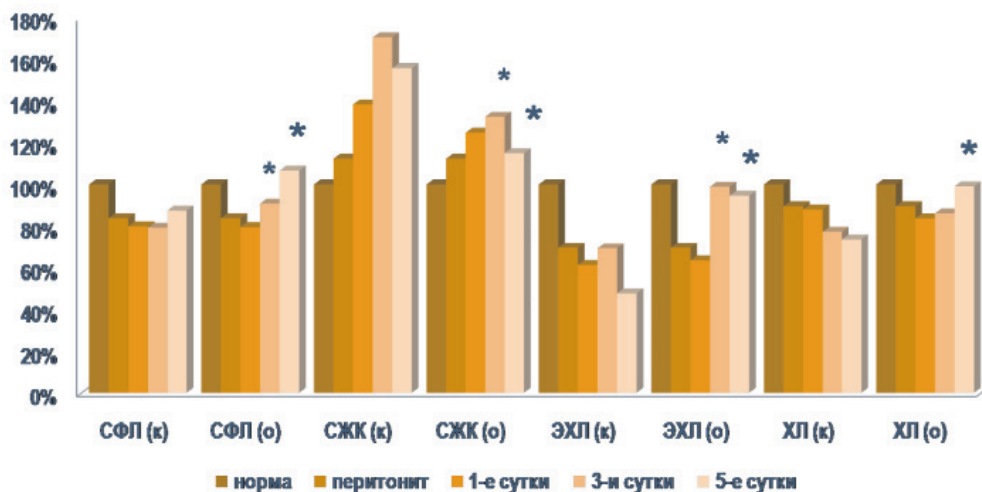


Рис. 2. Содержание токсических продуктов в плазме крови при остром экспериментальном перитоните. Примечание. \* – достоверность отличия по отношению к контролю при  $p < 0,05$ ; к – данные контрольной группы исследований, о – данные опытной группы исследований

Зарегистрировано достоверное увеличение доли суммарных фосфолипидов и триацилглицеролов в нейрочитах соответственно на 14,10–16,27, 44,52–82,10 и 39,18–74,67% ( $p < 0,05$ ) относительно с группы контроля. Содержание лизофосфолипидов и фосфатидилинозита было

ниже идентичных показателей в группе животных, получавших стандартную терапию, на 20,80–28,85 и 19,73–26,29% соответственно ( $p < 0,05$ ). Титр фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина был выше контрольных цифр на 22,94–24,32% и 115,87% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

### Выводы

Антиоксидантный эффект этоксида-ла позволяет эффективно снижать в церебральной ткани избыточную концентрацию продуктов липопероксидации, вызванную перитонеальным эндотоксикозом. В указанных условиях препарат обладает способностью уменьшать фосфолипазную активность в головном мозге.

В ходе эксперимента отмечен значительный потенциал препарата для стабилизации биомембран нейроцитов, нормализации липидного метаболизма в ткани головного мозга.

Вышеизложенное позволяет заключить, что этоксидол может быть рекомендован для защиты головного мозга от эндотоксического повреждения при остром перитоните.

### Список литературы

1. Багненко С.Ф., Мирзабаев А.Т., Батоцыренов Б.В., Горбачев Н.Б., Мирошниченко В.Н., Батоцыренова Х.В., Великий К.Ф. Фармакологическая коррекция свободнорадикальных нарушений и эндотоксикоза у больных с распространенным перитонитом в послеоперационном периоде // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2011. – Т. 170, № 5. – С. 14–18.
2. Власов А.П., Трофимов В.А., Крылов В.Г. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии: монография. – М.: Наука, 2009. – 224 с.
3. Дудукалов С.Г., Баблюк Г.П., Дорофеев Е.Е. Опыт применения дискретного и мембранного плазмафереза при синдроме эндогенной интоксикации у новорожденных // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 69–71.
4. Кузнецов П.Л., Борзунов В.М., Веревищikov В.К., Бессонова Е.Н., Русяков Д.В. Синдром эндогенной интоксикации при течении НСV-инфекции с внепеченочными проявлениями // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12 (часть 2). – С. 289–293.
5. Незнамов О.Д. Особенности нутритивной поддержки при тяжелых поражениях поджелудочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 2009. – 23 с.
6. Serra J.A., Dominguez R.O., Marschoff E.R., Guareschi E.M., Famulari A.L., Boveris A. Systemic oxidative stress

associated with the neurological diseases of aging // *Neurochemical Research*. – 2009. – December, Vol. 34, Iss. 12. – P. 2122–2132.

### References

1. Bagnenko S.F., Mirzabaev A.T., Batotsyrenov B.V., Gorbachev N.B., Miroshnichenko V.N., Batotsyrenova Kh.V., Velikiy K.F. *Pharmacological correction of free radical disturbances and endotoxycosis in patients with diffuse peritonitis at the postoperative period*. Vestn. Khir. Im. I. I. Grek., 2011, Vol. 170, no. 5, pp. 14–16.
2. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Krylov V.G. *Sistemnyi lipidnyi distress-sindrom v khirurgii. Monografiya*. [Systemic lipid distress syndrome in surgery. Monograph.] – M.: Nauka, 2009. – 224 p.
3. Dudukalov S.G., Babluk G.P., Dorofeev E.E. *The experience of usage membrane and discrete plasmapheresis for syndrome of endogenous intoxication in newborns*. Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal, 2008, no. 2, pp. 69–71.
4. Kuznetsov P.L., Borzunov V.M., Verevshikov V.K., Bessonova E.N., Ruslyakov D.V. *The syndrome of endogenous intoxication in the flow of chronic hepatitis C with extrahepatic manifestations*. Fundamental research, 2012, no. 2, part 2, pp. 289–293.
5. Neznamov O.D. *Osobennosti nutritivnoi podderzhki pri tyazhelykh porazheniyakh podzheludochnoi zhelezy* [Features nutritional support in severe lesions of the pancreas]: Avtoref. diss. kand. med. nauk, Voronezh, 2009, 23 p.
6. Serra J.A., Dominguez R.O., Marschoff E.R., Guareschi E.M., Famulari A.L., Boveris A. *Systemic oxidative stress associated with the neurological diseases of aging*. *Neurochemical Research*, 2009, December, Vol. 34, Iss. 12, pp. 2122–2132.

### Рецензенты:

Пятаев Н.А., д.м.н., заведующий кафедрой, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом медицины катастроф Медицинского института, ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск;

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

Работа поступила в редакцию 29.08.2014.