

Возможности фармакологической защиты внутренних органов брюшной полости и скелетных мышц в условиях реперфузионного синдрома

Р.И.Бгуашева, А.А.Барчо, В.П.Галенко-Ярошевский

Медицинский институт МГТУ, Майкоп

Ключевые слова: супероксиддисмутаза, ишемия, реперфузия, лабораторные крысы.

Сегодня реперфузионный синдром становится актуальной проблемой как для клиницистов, так и для экспериментаторов [1,2,4,5]. В связи с высокой летальностью этой категории пациентов вполне оправдан поиск препаратов, купирующие патологические проявления реперфузионного синдрома. Особый интерес представляет с этих позиций супероксиддисмутаза (СОД).

Цель работы: обосновать в эксперименте возможность использования супероксиддисмутазы для коррекции реперфузионного синдрома.

Материалы и методы. Опыты проводились на 62 нелинейных крысах-самцах, массой 200-250 г под общим обезболиванием (внутрибрюшинное введение тиопентала натрия в дозе 40 мг/кг). Моделирование постинфарктного синдрома проводилось по методу С.П. Лысенкова, Л.З. Тель [3] путем перевязки грудной части аорты без пневмоторакса с последующим восстановлением кровообращения.

Фармакологический препарат супероксиддисмутаза-рексод вводился в одну из хвостовых вен внутривенно из расчета 0,02 мг/кг. В эксперименте было использовано четыре группы животных. Во всех группах после 28-минутной ишемии кровотока по аорте восстанавливали путем снятия лигатуры. Контрольной группе (I гр.) внутривенно вводился физиологический раствор в дозе 2 мл/кг. Второй группе (II гр.) животных СОД вводили внутривенно в дозе 0,02 мл/кг в физиологическом растворе в объеме 2 мл/кг до наложения лигатуры. В третьей группе (III гр.) крысам препарат вводился сразу после снятия лигатуры, в четвертой группе (IV гр.) введение СОД осуществлялось через 10 минут после восстановления кровотока в той же дозе. В послеоперационном периоде состояние животных оценивалось по показателям общего состояния животных (ПОС) в баллах. Определялись: активность ферментов АсАТ, АлАТ, уровень кальция, миоглобина в плазме крови, проводилась микроскопия органов и тканей.

Цифровой материал обработан методом вариационной статистики с использованием методов параметрических и непараметрических критериев с использованием программы "Statistika", версия-6.0.

Результаты. Для доказательства эффективности СОД использовали показатель летальности, который в контрольной группе (без лечения) составил 72,8 %, а в группе с использованием СОД -13,3 %. Клиническая картина протекала более благоприятно у животных с введением СОД.

Сравнительный анализ эффективности по одному из маркеров – миоглобину показал, что наиболее выраженный органопротекторный эффект наблюдается при введении СОД до эпизода прекращения кровообращения. В этом случае показатели концентрации миоглобина в опыте уже не отличались от показателей здоровых животных. Введение СОД непосредственно после восстановления кровообращения и спустя первые 10 мин вызывало одинаковый эффект, о чем свидетельствовало достоверное отсутствие различия в показателях концентрации миоглобина.

Уровень кальция под действием СОД возрастал в 8-9 раз (по отношению к здоровым). Наиболее существенный подъем уровня кальция отмечается при варианте введения СОД спустя 10 минут после восстановления кровообращения. Наименьший подъем (до $4,01 \pm 0,56$ ммоль/л) наблюдалось в группе, где СОД вводился непосредственно после снятия лигатуры.

Сравнение активности АсАТ показало, что наиболее выраженное ее снижение отмечается при введении препарата сразу после снятия лигатуры. Введение СОД до наложения лигатуры в меньшей степени вызывало снижение активности, но с высокой степенью достоверности по сравнению с контролем.

Если препарат вводился через 10 минут после восстановления кровотока, то показатели активности начинали приближаться к контрольным.

При использовании в качестве маркера активность АлАТ, было установлено, что наиболее эффективным ингибирующим эффектом СОД обладал при введении его непосредственно после восстановления кровообращения (АлАТ $1,45 \pm 0,08$ ммоль/л·ч - в опыте; $2,23 \pm 0,23$ ммоль/л·ч - в контроле; $p < 0,001$).

Менее эффективным, но также значимым оказался вариант с введением препарата до останова кровообращения (АлАТ $1,68 \pm 0,12$ ммоль/л·ч - в опыте; $2,23 \pm 0,23$ ммоль/л·ч - в контроле). Введение СОД уже через 10 минут после реперфузии не оказывал действия на ферментативную активность АлАТ.

Патоморфологические исследования выявили, что во внутренних органах животных контрольной группы наблюдались диапедзные кровоизлияния вокруг сосудов всех исследуемых органов, некробиотические процессы. При введении животным СОД происходило уменьшение количества или полное исчезновение диапедзных кровоизлияний, дистрофических и некробиотических изменений в

клетках паренхимы органов. У животных контрольной группы дистрофические процессы в клетках паренхимы были представлены необратимыми некробиотическими изменениями.

Сравнительный анализ морфометрических критериев показал следующее. При исследовании легких животных в группах с введением СОД было обнаружено, что выраженность полнокровия венул интерстиция во II, III и IV-й группах составила $1,496 \pm 0,15$; $2,664 \pm 0,126$ и $2,96 \pm 0,147$ соответственно, что достоверно меньше, чем аналогичные показатели контрольной группы ($3,152 \pm 0,13$). Количество микроателектазов составило (во II группе- $1,0240,08$; в III - $1,01 \pm 0,12$; в IV-й - $1,046 \pm 0,144$), в контрольной группе ($1,0760,15$).

В миокарде крыс в группах с введением СОД перед перевязкой и сразу после нее препарат достоверно снизил выраженность отека и дистрофических изменений кардиомиоцитов, отека интерстиция и полнокровия венул. Во II, III группах показатели отека кардиомиоцитов составили $3,321 \pm 0,171$; $3,872 \pm 0,16$, а в контрольной группе - $4,38 \pm 0,16$ соответственно. Отек интерстициальной ткани миокарда в группах с введением СОД составили во II группе $3,76 \pm 0,154$; в III - $4,02 \pm 0,13$, а в контрольной группе- $4,39 \pm 0,19$. Показатели полнокровия венул составили во II, III, и IV-й группах $1,248 \pm 0,2$; $1,438 \pm 0,2$ и $1,704 \pm 0,142$ соответственно, а в контрольной группе - $2,232 \pm 0,18$.

В почках животных экспериментальных групп с введением СОД перед созданием ишемии и в первые 10 минут после восстановления кровообращения, значения показателей отека и дистрофии эпителия проксимальных канальцев, полнокровия венул, а также коллапса клубочков, оказалось достоверно ниже, чем аналогичные показатели контрольной группы. Во II группе показатели полнокровия венул составили $1,756 \pm 0,11$; в III - $1,944 \pm 0,106$, а в контрольной группе - $2,06 \pm 0,184$ соответственно. Коллапс клубочков составил $0,69 \pm 0,07$; $0,698 \pm 0,09$ и $1,0 \pm 0,12$, а в контрольной группе $1,22 \pm 0,174$ соответственно. Отек и дистрофия эпителия канальцев в группах с введением

СОД составили во II группе- $2,26 \pm 0,09$; III- $1,852 \pm 0,12$, в IV-й - $2,76 \pm 0,13$, а в контрольной группе- $2,832 \pm 0,136$.

При сравнительном анализе показателей отека и десквамации эпителия ворсинок тонкого кишечника обнаружилось, что в II, III и IV-й группах эти показатели оказались достоверно ниже ($1,526 \pm 0,137$; $1,558 \pm 0,191$ и $2,188 \pm 0,19$), чем в контрольной группе- $3,152 \pm 0,194$.

Выводы. Супероксиддисмутаза оказывает выраженный и универсальный органопротекторный эффект как по отношению к органам, перенесших временную ишемию, так и по отношению к интактным органам. Селективность препарата проявляется по отношению к легким (воздействие на микрогемодинамику), миокарду, почкам и кишечнику. Между тем, СОД оказывает универсальный органопротекторный эффект практически на все исследуемые органы. Оптимальным следует признать вариант введения СОД до создания ишемии или сразу после восстановления кровообращения.

Литература

1. Галенко-Ярошевский П.А., Гацура В.В. Экспериментальные аспекты оптимизации фармакотерапии острой ишемии миокарда. - М.: Медицина. 2000. 383 с.
2. Золотокрылина Е.С. Постреанимационная болезнь // *Анестезиология и реанимация*. 2000. № 6. С. 68-72.
3. Лысенков С.П., Тель Л.З. Способ моделирования острого нарушения магистрального кровотока в грудной аорте // Республика Казахстан. Предварительный патент №2705. 1995.
4. Томилина Н.А., Столяревич Е.С., Багдасарян А.Р., Ким И.Г. Хроническая трансплантационная нефропатия // *Материалы Всероссийской научно-практической конф. «Нефрология и диализ», посвященной 30-летию диализной службы Сев. - Зап. Ф.О.* 2003. С. 21-24.
5. Hourmant M. Renal ischemia reperfusion syndrome // *Nephrologie*. 1999. Vol. 20, No. 7. P. 371-376.

The abilities of pharmacology defence for internal organs of abdominal area and skeleton musculature in conditions of reperfusion syndrome

R. E. Bgausheva, A. A. Barcho, V. P. Galenko-Yaroshevskii

Medical Institute of Maykop State Technological University, Maykop

Key words: superoxiddismutaza, eishemia, reperfusion, laboratory rats.

In experiments on none-full-breed white rats (males) was investigated the influence of superoxiddismutaza (S.O.D.) on extension of reperfusion syndrom. The reperfusion syndrome was modeled by pressing aorta in thorax area. Superoxiddismutaza was infused in veins in dosis $0,02 \text{ mg/kg}$.

The infusion of superoxiddismutaza reduced mortality in 5, 4 times, normalized indexes of biochemical homeostasis (the activity of alaninaminotranspherasa, aspartataminotranspherasa, the level of myoglobyn) and morphological view of internal organs. The most acceptable period for the infusion of superoxiddismutaza (S.O.D.) is the period which precedes eishemia and the period which follows eishemia directly after restoration of blood circulation.