

СТУПІНЬ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ПОЄДНОНОЇ ПАТОЛОГІЇ – ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ ТА АДРЕНАЛІНОВОГО УШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА

Резюме. Ендогенна інтоксикація (ЕІ) – поліетіологічний і поліпатогенетичний синдром, що характеризується накопиченням ендогенних токсичних субстанцій – надлишку продуктів нормального або патологічного обміну речовин у тканинах і біологічних рідинах. Еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) та молекули середньої маси (МСМ) є важливим маркером ендогенної інтоксикації.

Мета дослідження – з'ясувати стан ендогенної інтоксикації за рівнем молекул середньої маси та еритроцитарного індексу інтоксикації у крові щурів у динаміці розвитку поєднаної патології іммобілізаційного стресу та адреналінового ушкодження міокарда.

Матеріал і методи. Дослід проводили на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–200 г, яких поділили на 4 групи по 10 тварин (одна контрольна та три дослідні). Іммобілізаційний стрес (ІС) моделювали на 1-шу, 3-ю, 5-ту доби, паралельно відтворювали модель адреналінового ушкодження міокарда (АУМ) із внутрішньом'язовим введенням адреналіну. Одночасно в крові визначали МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀ та ЕІІ.

Результати досліджень та їх обговорювання. За умов розвитку поєднаної патології спостерігали підвищення вмісту МСМ₂₅₄ від 1,9 до 1,3 раза та МСМ₂₈₀ – від 1,6 до 1 разу, відповідно найбільше на 1-шу та найменше на 5-ту доби експерименту порівняно з інтактною групою. Другий показник ендогенної інтоксикації – еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) в крові також збільшився на 131,56 % на 1-шу добу в дослідній при ІС та АУМ відносно інтактної групи. Цей показник на 3-ю добу підвищився на 105,57 % ($p < 0,05$) проти контролю, а на 5-ту добу спостерігали зростання ЕІІ вище 99,95 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою.

Висновки. Результати проведених досліджень показників ендогенної інтоксикації у тварин різних груп показали, що на усіх етапах їх формування відбувається поступове надмірне утворення продуктів ендогенної інтоксикації, особливо на 1-шу добу експерименту з подальшим зниженням ендогенної інтоксикації на 5-ту добу, але більше, ніж у контрольній групі, що вказує на розвиток ендогенної інтоксикації, яка посилює гіпоксичні процеси в міокарді унаслідок змін реологічних властивостей крові.

Ключові слова: ендогенна інтоксикація; іммобілізаційний стрес; гостре адреналінове ушкодження міокарда.

ВСТУП Ендогенна інтоксикація (ЕІ) – поліетіологічний і поліпатогенетичний синдром, що характеризується накопиченням ендогенних токсичних субстанцій – надлишку продуктів нормального або патологічного обміну речовин у тканинах і біологічних рідинах. Розвиток ЕІ призводить до гострого або хронічного порушення гомеостазу та до дисфункції усіх органів і систем, перш за все серцево-судинної. Ендогенною токсичною субстанцією є бактеріальні токсини, що надходять у кров з ентерального середовища та гнійних вогнищ; кінцеві метаболіти та проміжні продукти обміну у високих концентраціях, а також біологічно активні речовини різних класів у концентраціях, що перевищують фізіологічні; пероксидні продукти; протеолітичні, ліполітичні та інші види ферментів. Серед широкого кола метаболітів, що мають ендотоксичну дію, пріоритетна роль у розвитку ЕІ сьогодні належить молекулам середньої маси (МСМ) – об'єднаному класу компонентів масою від 500 до 5000 Да різних за хімічною структурою. Істотна особливість МСМ полягає в їх чітко вираженій високій біологічній активності. При концентраціях, що перевищують фізіологічні, вони погіршують перебіг основного патологічного процесу, набуваючи роль вторинних токсинів, мають негативний вплив на життєдіяльність організму. Накопичення МСМ (кров, слина, сеча) є маркером ендоінтоксикації [1–4]. Еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) є ще одним маркером ендогенної інтоксикації. Враховуючи те, що мембрани дозрілих еритроцитів розглядають як прототип плазматичних мембран усіх клітин організму, то підвищення їх проникності (зростання ЕІІ) можна вважати характерним для клітин організму, що проявляється цитолізом їх та виходом із цитоплазми органо- та органелоспецифічних ферментів [5]. У літературі мало даних про ступінь ендогенної інтоксикації при іммобілізаційному стресі в щурів. Подібні дослідження проводила група вчених під керівництвом J. O. Vieira, які вивчали фізіологічні,

соматичні та поведінкові зміни, спричинені щоденним впливом того ж типу стресорів (гомотипних) або різних аверсивних стимулів (гетеротипних) у самців і самок щурів. Визначені зміни серцево-судинної функції та вегетативної активності, викликані обома стресорами, супроводжувалися порушенням барорефлекторної активності у самців, але не у самок. Обидва хронічні стресори зумовлювали зміни в реакції артеріального тиску на судинозвужувальні та судинорозширювальні засоби обох статей. Ці результати узяті разом, показують, що незалежно від хронічного режиму стресу самки більш уразливі до соматичних ефектів хронічних стресорів. Встановлено, що стресовий вплив призводить до підвищення концентрації кінцевих метаболітів оксиду азоту в сироватці крові та гомогенатах серця і головного мозку тварин, інтенсифікації процесів пероксидного окиснення ліпідів і мітохондріальної дисфункції в цих органах. [7]. Гостре адреналінове ушкодження міокарда (АУМ) призводить до активації пероксидного окиснення ліпідів [8], підвищення вмісту гострофазових протеїнів, пригнічення імунної системи та підвищення рівня молекул середньої маси. МСМ володіють високою біологічною активністю, змінюють тонус судин, проникливість клітинних мембран, виявляють прямий вплив на біоелектричну активність серця, що призводить до розвитку ішемічної хвороби серця (нестабільна стенокардія та гострий інфаркт міокарда) [9].

Метою дослідження було з'ясувати стан ендогенної інтоксикації за рівнем молекул середньої маси та змін еритроцитарного індексу інтоксикації в крові щурів у динаміці розвитку поєднаної патології іммобілізаційного стресу та адреналінового ушкодження міокарда.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Дослід проводили на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–200 г, яких поділили на 4 групи по 10 тварин (одна контрольна та три дослідні). Щурам контрольної групи вводили фізіологічний розчин у

дозі 1 мг на 1 кг маси тіла внутрішньом'язово. Тваринам другої дослідної групи вводили 0,18 % розчину адреналіну гідротартату в дозі 1 мг на 1 кг маси внутрішньом'язово (О. О. Маркова, 1998) [10], виводили з експерименту на 1-шу, 3-ю та 5-ту доби. Імобілізаційний стрес (ІС) моделювали за методом П. Д. Горизонтова та співавт. (1983) на 1-шу, 3-ю, 5-ту доби паралельно із введенням адреналіну [11]. MCM_{254} MCM_{280} в крові визначали за методом І. А. Волчегорського, Д. А. Дятлова (1996) [12]. ЕІІ визначали за методом А. А. Тогобаєва (1988) [13].

Усіх експериментальних тварин утримували в стандартних умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Дослідження проведено з додержанням науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин і роботи з ними та положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). Тварин декапітували під легким наркозом, викликаним тіопенталом натрію (внутрішньочеревне введення 50 мг/кг 1 % розчину), і виводили з експерименту через 1-шу, 3-ю і 5-ту доби. У плазмі крові визначали рівень молекул середньої маси та еритроцитарний індекс інтоксикації у щурів з адреналіновим ушкодженням міокарда. Дані дослідних груп порівнювали з даними контрольної групи.

Статистичне опрацювання одержаних даних здійснювали з використанням критерію Стьюдента [14].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Стан ендогенної інтоксикації (ЕІ) оцінювали за рівнем MCM_{254} MCM_{280} та ЕІІ в крові, що визначали в різні періоди (1, 3, і 5 доби) у динаміці розвитку поєднаної патології (ІС+АПМ) в щурів. При цих патологічних процесах спостерігали підвищення вмісту MCM_{254} в 1,9 раза ($p<0,001$) та MCM_{280} – в 1,6 раза ($p<0,001$) у другій дослідній групі відповідно на 1-шу добу експерименту порівняно з контролем. У третій дослідній групі на 3-ю добу експерименту рівень MCM_{254} зріс в 1,5 раза ($p<0,05$), а MCM_{280} – у 1,3 раза ($p<0,05$) проти інтактної групи тварин. Четверта дослідна група на 5-ту добу ІС АПМ характеризувалася зростанням вмісту MCM_{254} у 1,2 раза ($p<0,05$) та MCM_{280} – в один раз ($p<0,05$) порівняно з контрольною групою (рис. 1).

Другий показник ендогенної інтоксикації – ЕІІ в крові на 1-шу добу експерименту в другій дослідній групі зріс на 131,56 % ($p<0,05$) при ІС та АПМ відносно інтактної групи. На 3-ю добу експерименту цей показник підвищився на 105,57 % ($p<0,05$) у третій дослідній групі проти контрольної групи. У четвертій групі тварин спостерігали зростання ЕІІ на 99,95 % ($p<0,05$), проте в меншому ступені вираження порівняно з контрольною групою (рис. 2). Одержані результати вказують на те,

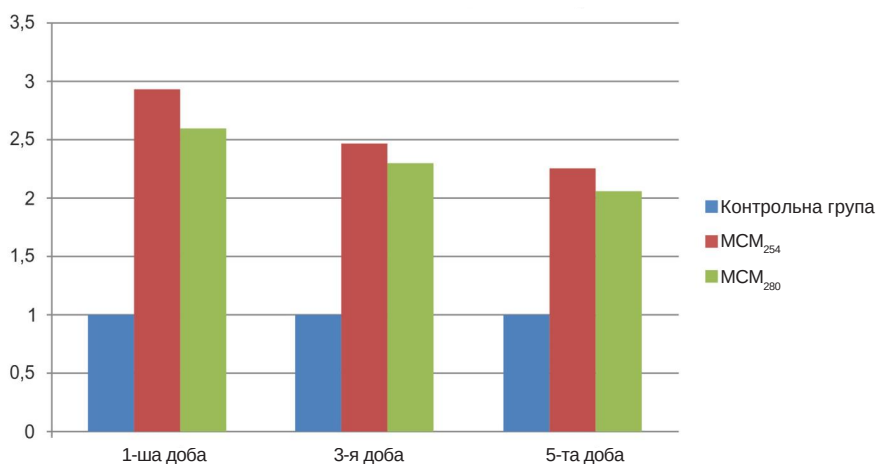


Рис. 1. Рівень MCM_{254} MCM_{280} в крові щурів у динаміці розвитку імобілізаційного стресу та адреналінового ушкодження міокарда (в одиницях екстракції від контрольної групи).

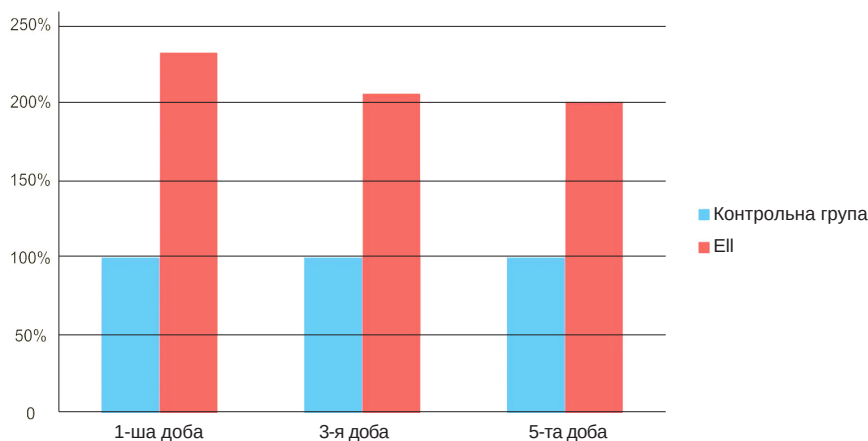


Рис. 2. Зміни еритроцитарного індексу інтоксикації в крові щурів у динаміці розвитку імобілізаційного стресу та адреналінового ушкодження міокарда (у % від контрольної групи).

що на усіх етапах формування ІС та АПМ відбувався розвиток ендогенної інтоксикації, яка зростала найблише на 1-шу добу експерименту проти контрольної групи. Результати наших досліджень співпадають із попередніми дослідженнями впливу іммобілізаційного стресу на стан пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в крові при адреналіновому ушкодженні міокарда в щурів [15], а також при експериментальному алергічному альвеоліті [16], пневмонії [17], за умов корекції виявлених порушень препаратами "L-аргінін", "Корвітин" та "Тіотриазолін" [17–20].

ВИСНОВКИ Результати дослідження показників ендогенної інтоксикації у тварин різних груп (інтактні, ІС, АУМ) на 1-шу, 3-ю, 5-ту доби, які ми провели, показали, що на усіх етапах їх формування відбувається поступове над-

мірне утворення продуктів ендогенної інтоксикації, особливо на 1-шу добу експерименту з подальшим зниженням ендогенної інтоксикації на 5-ту добу, але вище контрольної групи, що може вказувати на посилення ішемії міокарда. Отже, проведене дослідження дало змогу встановити значне порушення процесів інтоксикації у тварин за умов іммобілізаційного стресу та адреналінового ушкодження міокарда, що має важливе значення для їх патогенезу.

Перспективи подальших досліджень Визначення порушення процесів інтоксикації (МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀, ЕІІ) в крові у щурів за умов поєднаної патології іммобілізаційного стресу та адреналінового ушкодження міокарда може слугувати важливим критерієм щодо корекції цих порушень препаратами та сприяти нормалізації детоксикаційного захисту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации : метод. рек. / В. М. Аксенова, В. Ф. Кузнецов, Ю. Н. Маслов [и др.]. – Пермь : ПГМА, 2005. – 39 с.
2. Малахова М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме / М. Я. Малахова // Эфферентная терапия. – 2000. – № 4. – С. 3–14.
3. Хохлова Н. И. Многофакторная клиничко-лабораторная оценка эндогенной интоксикации при хроническом гепатите В / Н. И. Хохлова, Н. П. Толоконская, А. Б. Пупышев // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 3. – С. 139–145.
4. Yakovlev M. Elements of Endotoxin Theory of Human Physiology and Pathology: "Sistemic Endotoxemia", "Endotoxin Agression" and "Endotoxin Insuficancy" / M. Yakovlev // J. of Endotoxin Research. – 2000. – № 2. – P. 120.
5. Григ Н. І. Ендогенна інтоксикація як фактор ризику генералізованого парадонтиту / Н. І. Григ // Сучасна стоматологія. – № 1. – 2015. – С. 28–31.
6. Changes of the oxidative status, mitochondrial function, blood pressure and indication of hemostasis in stressed animals and in the conditions of NO-synthase blockade / V. N. Perfilova, T. A. Popova, I. I. Prokofiev [et al.] // Ross. Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova. – 2016. – Vol. 7. – P. 833–846.
7. Sex differences in cardiovascular, neuroendocrine and behavioral changes evoked by chronic stressors in rats / J. O. Vieira, J. O. Duarte, W. Costa-Ferreira [et al.] // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2018. – No. 2. – P. 426–437.
8. Лис О. Б. Особливості порушень процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в крові в динаміці розвитку іммобілізаційного стресу при гострому адреналіновому пошкодженні міокарда / О. Б. Лис, М. С. Регеда, О. І. Грушка // Медична хімія. – № 3. – 2018. – С. 41–46.
9. Значение среднемолекулярных пептидов сыворотки крови при острых формах ишемической болезни сердца / Т. В. Колитов, Н. А. Добротина, Н. Н. Боровков, О. В. Четверкина // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 18–23.
10. Маркова О. О. Міокардіодистрофія і реактивність організму / О. О. Маркова // Тернопіль : Укрмедкнига, 1998. – 152 с.
11. Горизонтов П. Д. Стресс и система крови / П. Д. Горизонтов, О. И. Белоусова, М. И. Фетодов. – М. : Медицина, 1983. – 338 с.
12. Средние молекулы как вероятные регуляторы системы эритрона у спортсменов-лижников / И. А. Волчегорский [и др.] // Физиология человека. – 1996. – № 3. – С. 136–137.
13. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А. А. Тогобаев, А. А. Кукурузкин // Лабораторное дело. – 1988. – № 9. – С. 22–24.
14. Загальна теорія статистики / Є. І. Ткач, В. П. Сторожук. – К. : Центр навчальної літератури, 2009. – 440 с.
15. Особливості порушень процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в крові у динаміці розвитку іммобілізаційного стресу при адреналіновому ушкодженні міо-

карда / О. Б. Лис, М. С. Регеда, О. І. Грушка // Вісник наукових досліджень. – 2018. – № 3. – С. 134–137.

16. Значення окремих показників прооксидантної системи в надниркових залозах тварин на етапах розвитку експериментального алергічного альвеоліту в умовах стресу та їх корекція / М. С. Регеда, М. Є. Ковальська // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2018.

17. Вплив тіотриазоліну на показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантну систему в легенях у динаміці розвитку експериментальної пневмонії в умовах стресу / М. С. Регеда, С. І. Нестерук // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2012. – № 1–2. – С. 47–50.

18. Функціональний стан прооксидантної та антиоксидантної систем у легенях при експериментальному алергічному альвеоліті в умовах іммобілізаційного стресу та корекція його порушень корвітином / М. С. Регеда, М. Є. Ковальська // Медична та клінічна хімія. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 81–85.

19. Вплив препарату L-аргініну на зміни процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в крові за умов коморбідної патології – іммобілізаційного стресу та адреналінового ушкодження міокарда / О. Б. Лис, М. С. Регеда // Медична та клінічна хімія. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 119–124.

20. Зрушення функціонального стану прооксидантно-антиоксидантної системи у легенях при експериментальному алергічному альвеоліті й адреналіновому ушкодженні міокарда та корекція їх тіотриазоліном / В. Б. Пиндус, В. Й. Кресюн, М. С. Регеда // Одеський медичний журнал. – 2015. – № 3. – С. 5–7.

21. Динаміка показників ендогенної інтоксикації у щурів різного віку за умов гострого отруєння токсинами блідої поганки / І. П. Кузьмак, І. М. Кліщ, О. З. Яремчук // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія : Біологія. – 2012. – Вип. 33. – С. 154–155.

22. Вплив тіотриазоліну на показники ендогенної інтоксикації і стан плазматичних мембран у щурів різних вікових періодів з токсичним ураженням ацетаминофеном / Х. В. Погорецька, І. М. Кліщ // Вісник наукових досліджень. – 2013. – № 1. – С. 99–103.

23. Синдром ендогенної інтоксикації в щурів із гострим поширеним перитонітом на тлі мерказоліліндукованого гіпотиреозу / Р. І. Верба, І. М. Кліщ // Медична та клінічна хімія. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 12–18.

24. Використання стовбурових клітин із пуповинної крові для корекції порушень ендогенної інтоксикації у щурів із гострим поширеним перитонітом на тлі мерказоліліндукованого гіпотиреозу / І. М. Кліщ, Р. В. Верба // Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. – 2017. – № 3. – С. 35–42.

25. Бронхіальна астма: зсув окремих показників ендогенної інтоксикації та їх корекція тіотриазоліном / М. С. Регеда, Я. О. Погорецька // Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. – 2013. – № 3. – С. 111–115.

Отримано 05.02.19

©O. B. Lys, M. S. Regeda

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

THE DEGREE OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN THE DYNAMICS OF DEVELOPMENT OF COMBINED PATHOLOGY –
IMMOBILIZATION STRESS AND ADRENALINE DAMAGE OF MYOCARDIUM

Summary. Endogenous intoxication (EI) – polietiologic and polypathogenetic syndrome, characterized by accumulation in endogenous toxic substances in tissues and biological fluids – is an excess of products of normal or pathological metabolism. Erythrocyte index of intoxication (EII) and middle mass molecules (MMMs) are another important marker of endogenous intoxication.

The aim of the study – to find out the state of endogenous intoxication by the level of medium molecules and the erythrocyte index of intoxication in the blood of rats in the dynamics of the development of the comorbidity of immobilization stress and adrenal damage to the myocardium.

Materials and Methods. The experiments were carried out on white male rats of Wistar line weighing 180–200 g, which were divided into 4 groups of 10 animals (one control and three tested). Immobilization stress was modeled on the 1st, 3rd, 5th day, parallel to the model of epinephrine myocardial damage with the intramuscular administration of adrenaline. At the same time, MSM₂₅₄ and MSM₂₈₀ and EII were determined in the blood.

Results and Discussion. Under the conditions of the development of combined pathology, an increase in the content of MSM₂₅₄ from 1.9 to 1.3 times and MSM₂₈₀ from 1.6 to 1 time, respectively, was observed for the most in the 1st day and the least in the 5th day of the experiment compared with the intact group. The second indicator of endogenous intoxication, EII in the blood, also increased most in the first day of the experiment in the experiment with 131.56 % in the IC and APM in intact group. This indicator for the 3rd day increased by 105.57 % (p < 0.05), against control, and at the 5th day there was an increase in EII higher by 99.95 % (p < 0.05) compared with the intact group.

Conclusions. The conducted studies of indicators of endogenous intoxication in animals of different groups proved that at all stages of their formation there is a consistent excessive formation of products of endogenous intoxication, especially on the first day of the experiment with a gradual decrease in endogenous intoxication for 5 days, but above the control group indicating on the development of endogenous intoxication, which enhances hypoxic processes in the myocardium, due to changes in the rheological properties of the blood.

Key words: endogenous intoxication; immobilization stress; acute adrenal damage of myocardium.

©O. B. Лис, М. С. Регеда

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

СТЕПЕНЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ СОЧЕТАНОЙ ПАТОЛОГИИ –
ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА И АДРЕНАЛИНОВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

Резюме. Эндогенная интоксикация (ЭИ) – полиэтиологический и полипатогенетический синдром, характеризующийся накоплением эндогенных токсических субстанций – избытка продуктов нормального или патологического обмена веществ в тканях и биологических жидкостях. Эритроцитарный индекс интоксикации (ЭИИ) является еще одним важным маркером эндогенной интоксикации.

Целью исследования – выяснить состояние эндогенной интоксикации по уровню молекул средней массы и эритроцитарного индекса интоксикации в крови крыс в динамике развития коморбидной патологии иммобилизационного стресса и адреналинового повреждения миокарда.

Материалы и методы. Опыт проводили на белых крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г, которых разделили на 4 группы по 10 животных (одна контрольная и три опытных). Иммобилизационный стресс (ИС) моделировали на 1-е, 3-и, 5-е сутки, параллельно воспроизводили модель адреналинового повреждения миокарда (АПМ) с внутримышечным введением адреналина. Одновременно в крови определяли МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀ и ЭИИ.

Результаты исследований и их обсуждение. В условиях развития сочетанной патологии наблюдалось повышение содержания МСМ₂₅₄ – от 1,9 до 1,3 раза и МСМ₂₈₀ от 1,6 до 1 раза, соответственно больше на 1-е и меньше на 5-е сутки эксперимента по сравнению с интактной группой. Второй показатель эндогенной интоксикации – эритроцитарный индекс интоксикации (ЭИИ) в крови также больше вырос на 131,56 % на 1-е сутки в опытной при ИС и АПМ относительно интактной группы. Этот показатель на 3-и сутки повысился на 105,57 % (p < 0,05) против контроля, а на 5-е сутки наблюдается рост ЭИИ выше только на 99,95 % (p < 0,05) по сравнению с интактной группой.

Выводы. Результаты исследования показателей эндогенной интоксикации у животных разных групп, которые мы провели, показали, что на всех этапах их формирования происходят последовательное избыточное образование продуктов эндогенной интоксикации, особенно на 1-е сутки эксперимента с постепенным снижением эндогенной интоксикации на 5-е сутки, но выше контрольной группы, указывает на развитие эндогенной интоксикации, которая усиливает гипоксические процессы в миокарде вследствие изменений реологических свойств крови.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация; иммобилизационный стресс; острое адреналиновое повреждение миокарда.

Адреса для листування: О. Б. Лис, Львівський національний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, 79000, Україна, e-mail: oksanka.lys@gmail.com