Стан ендогенної інтоксикації в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарду

О.Б. ЛИС

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна*

E-mail: oksanka.lys@gmail.com

Ендогенна інтоксикація – неспецифічний синдром, характерний для багатьох захворювань. Прогноз перебігу різних токсичних станів, багатьох захворювань, які супроводжуються інтоксикаційним синдромом, вибір способу дезінтоксикаційної терапії та інших методів лікування утруднені без об'єктивної оцінки рівня ендогенної інтоксикації (ЕІ). Серед методів діагностики ЕІ найбільш об'єктивним є визначення еритроцитарного індексу інтоксикації (ЕІІ). Оскільки мембрани дозрілих еритроцитів можна розглядати як модель плазматичних мембран усіх клітин організму, підвищення їх проникності (зростання ЕІІ) свідчить про патологічні процеси, що супроводжуються цитолізом і виходом з цитоплазми органо- та органелоспецифічних ферментів [1,2]. У доступній нам літературі мало даних про рівень ендогенної інтоксикації при іммобілізаційному стресі у щурів. Колектив учених під керівництвом J.O. Vieira досліджував фізіологічні, соматичні та поведінкові зміни, викликані щоденним впливом того ж типу стресорів (гомотипних) або різних аверсивних стимулів (гетеротипних) у самців і самок щурів [3]. Дослідження змін у метаболізмі щурів-самців, які висіли через шийну дорсальну складку шийки матки впродовж 24 год, показали, 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 у цих органах [4].

Молекули середньої маси (МСМ) – вторинні ендогенні токсини пептидної природи. Істотна особливість МСМ полягає в їх чітко вираженій високій біологічній активності. При концентраціях, що перевищують фізіологічні, вони погіршують перебіг основного патологічного процесу, набуваючи ролі вторинних токсинів, негативно впливають на життєдіяльність організму. Нагромадження МСМ у крові викликає гемодинамічні порушення, анемію, сепсис, полісерозити, нервово-психічні порушення. Визначення цих речовин у крові дає змогу оцінити ступінь ендогенної інтоксикації, а також контролювати ефективність детоксикаційних засобів [5–8].

Гостре адреналінове ушкодження міокарда (АПМ) призводить до активації пероксидного окиснення ліпідів [9], підвищення вмісту гострофазових протеїнів, пригнічення імунної системи та підвищення рівня молекул середньої маси. МСМ володіють високою біологічною активністю змінюють тонус судин, проникність клітинних мембран, виявляють прямий вплив на біоелектричну активність серця, провокуючи розвиток ішемічної хвороби серця (нестабільна стенокардія і гострий інфаркт міокарда) [10]. Сьогодні до кінця не вивчено особливості змін ендогенної інтоксикації в динаміці формування АПМ.

Мета дослідження – з'ясувати стан ендогенної інтоксикації за рівнем молекул середньої маси та еритроцитарного індексу інтоксикації в крові щурів в динаміці розвитку адреналінового пошкодження міокарду.

Матеріали й методи дослідження. Досліди проводили на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–200 г, яких поділили на чотири групи по 10 тварин (одна контрольна і три дослідні). Друга, третя і четверта дослідні групи – тварини з АПМ відповідно на 1-шу, 3-тю, 5-ту добу експерименту. Щурам контрольної групи вводили фізіологічний розчин дозою 1 мг на 1 кг маси тіла внутрішньоочеревинно. Моделювали АПМ внутрішньом'язовим введенням 0,18% розчину адреналіну гідротартату дозою 1 мг на 1 кг маси внутрішньоочеревинно за методом О.О. Маркової [11], виводили з експерименту на 1-шу, 3-тю, 5-ту добу.

МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀ у крові визначали за методом І.А. Волчегорського, Д.А. Дятлова [12]. ЕП визначали за методом А.А. Тогобаєва [1]. Статистичне опрацювання одержаних даних здійснювали з використанням критерію Ст'юдента [13].

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

Результати дослідження та їх обговорення. Стан ендогенної інтоксикації (ЕІ) оцінювали за рівнем МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀ і ЕП у крові, визначеним у різні періоди (1-ша, 3-тя, і 5-та доби) розвитку гострого АПМ у щурів. За умов формування АПМ спостерігали підвищення вмісту МСМ₂₅₄ в 1,2 разу ($p < 0,05$) і МСМ₂₈₀ у 1,5 разу ($p < 0,05$) у дослідній групі № 2, відповідно на 1-шу добу після АПМ, порівняно з контролем. Рівень МСМ₂₅₄ зріс у 0,8 разу ($p < 0,05$), а МСМ₂₈₀ – удвічі ($p < 0,05$) у третій дослідній групі на 3-тю добу експерименту, проти контрольної групи тварин. У найпізніший термін спостереження (5-та доба АПМ) відзначали зростання вмісту МСМ₂₅₄ в 0,5 разу ($p < 0,05$) і МСМ₂₈₀ – у 0,8 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем (рис. 1).

Рис. 1. Концентрація МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀ у крові щурів у динаміці розвитку адреналінового ушкодження міокарда (в одиницях екстрикції від контролю).

Вивчення іншого показника ендогенної інтоксикації, зокрема, ЕІ в крові на 1-шу добу експерименту в дослідній групі № 2, показало зростання на 87,54 % ($p < 0,05$) при АПМ щодо інтактної групи. Цей показник на 3-тю добу експерименту підвищився на 78,88 % ($p < 0,05$) у третій дослідній групі проти контролю. У четвертій дослідній групі тварин №4 спостерігалось зростання ЕІ на 50,31 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем (рис. 2).

Рис. 2. Рівень еритроцитарного індексу інтоксикації в крові щурів у динаміці розвитку адреналінового ушкодження міокарда (% від контролю).

Таким чином, біохімічні дослідження показників MCM_{254} , MCM_{280} та ЕІ у крові в динаміці формування АПМ виявили або відобразили на всіх етапах його розвитку з найбільшим ступенем вираженості на 1-шу добу цієї експериментальної моделі хвороби, що свідчить про наявність ендогенної інтоксикації, яка посилює ішемічні, гіпоксичні та запальні процеси в міокарді. Одержані нами результати дають підставу для призначення патогенетичної терапії за умов розвитку АПМ. Результати цих досліджень збігаються з попередніми нашими дослідженнями впливу іммобілізаційного стресу на стан пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту в крові при адреналіновому ушкодженні міокарда у щурів [9] та за умов корекції виявлених порушень препаратом L-аргініном [14].

Висновки. Проведені комплексні біохімічні дослідження показників ендогенної інтоксикації у тварин різних груп (інтактних і з адреналіновим ушкодженням міокарда) на 1-шу, 3-тю, 5-ту добу довели, що на всіх етапах їх формування відбувається послідовне надмірне утворення продуктів ендогенної інтоксикації, особливо на 1-шу добу експерименту з поступовим зниженням ендогенної інтоксикації на 5-ту добу, але вище контрольної групи, що вказує на розвиток гострої ішемії міокарда. Отже, проведений експеримент дав змогу констатувати суттєве порушення процесів дезінтоксикації у тварин за умов адреналінового ушкодження міокарда.

Перспективи подальших досліджень. Визначення порушення процесів детоксикації (MCM_{254} , MCM_{280} , ЕІ) у крові щурів за умов адреналінового ушкодження міокарда, може слугувати важливим критерієм розробки шляхів корекції цих порушень дезінтоксикаційними препаратами та сприяти зменшенню ендогенної інтоксикації.

Рекомендовано до друку комісією з біоетики

ПОСИЛАННЯ

1. Тогобаев АА, Кукурузкин АА. Способ диагностики эндогенной интоксикации. Лабораторное дело. 1988;9:22–4 (Togabaev AA, Kukuruzkin AA. Method of diagnosing endogenous intoxication. Laboratory Business. 1988;9:22-4). [In USSR].
2. Гріг НІ. Ендогенна інтоксикація як фактор ризику генералізованого пародонтиту. Сучасна стоматологія. 2015;28–31 (Grig NI. Endogenous intoxication as a risk factor for generalized paradontitis. Modern Dentistry. 2015;28-31. [In Ukrainian]).
3. Перфілова ВН, Попова ВН, Проконев ІІІ. Изменения оксидативного статуса, митохондриальной функции, кровяного давления и индикация гомеостаза у стрессовых животных

в условиях блокады NO-синтетазы Рос. Физиол. Журнал им. И. Сеченова. 2016;7:833–46 (Perfilova VN, Popova TA, Prokofiev II. *Changes of the oxidative status, mitochondrial function, blood pressure and indication of hemostasis in stressed animals and in the conditions of NO-syntase blockade*. Ross Fiziol Zh im. I M Sechenova. 2016;7:833-46 [In Russian Federation]).

4. Vieira JO, Duarte JO, Costa-Ferreira W, Morais-Silva G, Marin MT, Crestani CC. Sex differences in cardiovascular, neuroendocrine and behavioral changes evoked by chronic stressors in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;2:426-37. [In Brazilian].

5. Беляков НА, Владава АС, Малахова МЯ, Соломенков АВ, Шугаев АИ. Анес. и реаниматол. 1987; 3:41–4 (Belakov NA, Vladyka AC, Malahova M Ya, Solomenkov AB, Shuhaev AI. *Anest Reanimat*. 1987;3:41-4. [InUSSR]).

6. Николайчик ВВ, Моин ВМ, Курковский ВВ. Способ определения «средних молекул». Лаб. Дело. 1991;10:13–8 (Nikolaychik VV, Moyn VM, Kirkovskii VV. *Method for determining of mediummolecules*. *Laboratory Business*. 1991;10:13-8). [In USSR].

7. Корикина ИП, Аксенова ВМ, Кузнецов ВМ. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации: метод. рекомендации. РНМИ. 2005:39 (Koryukina IP, Akseanova VM, Kuznetsov VF. *Laboratory diagnostics of endogenous intoxication syndrome: methodical recommendations*. РНМИ. 2005:39) [In Russian Federation].

8. Хохлова НИ, Толоконская НР, Пунышев АВ. Многофакторная клинико-лабораторная оценка эндогенной интоксикации хроническим гепатитом В. Бюллетень Сибирской Медицины. 2011:139–45 (Khokhlova NI, Tolokonskaya NP, Pupyshv AB. *Multifactorial clinical and laboratory assessment of endogenous intoxication with chronic hepatitis B*. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2011:139-45). [In Russian Federation].

9. Лис ОБ, Регада МС, Грушка ОІ. Особливості порушень процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в крові в динаміці розвитку іммобілізаційного стресу при гострому адреналіновому пошкодженні міокарда. Медична хімія. 2018;3:41–6 (Lys OB, Regeda MS, Grushka OI. *Features of violations of processes of lipid peroxidation and antioxidant protection in blood in the dynamics of the development of immobilization stress in acute adrenal damage to the myocardium*. *Medychna Chimia*. 2018;3:41-6). [In Ukrainian].

10. Копитов ТВ, Добротина НА, Боровков НН, Четверкина ОВ. Значение молекулярных пептидов сыворотки крови при острых формах ишемической болезни сердца. Лаб. Дело. 1991;10:18–23 (Kopitov TV, Dobrotyna NA, Borovkov NN, Chetverkina OV. *Significance of the average molecular weigh to of serum peptides in acute forms of coronary heart disease*. *Laboratory Iyusiness*. 1991;10:18-23). [In USSR].

11. Маркова ОО. Міокардіодистрофія і реактивність організму. Тернопіль: Укрмедкнига; 1998.152 (Markova OO. *Myocardial dystrophy andre activity of the organism*. *Ternopil: Ukrmedkniga*;1998.152). [In Ukrainian].

12. Волчегорський ІА, Дятлов ДА. Средние молекулы как вероятные регуляторы системы эритрона у спортсменов-лыжников. Физиология человека. 1996;3:136–7 (Volchegorsky IA, Dyatlov DA. *Medium moleculeas the erythron system regulators in the athletes-skiers*. *Fyziologiya Cheloveka*. 1996;3:136-7). [In Russian Federation].

13. Ткач ЄІ, Сторожук ВІІ. Загальна теорія статистики. К.: Центр учбової літератури; 2009.440 (Tkach YeI, Storozhuk VP. *The General Theory of Statistics*. *Kiev: Center for Educational Literature*; 2009.440. [In Ukrainian]).

14. Лис ОБ, Регада МС. Вплив препарату L-аргініну на зміни процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в крові під час коморбідної патології – іммобілізаційного стресу та адреналінового пошкодження міокарда. Медична і клінічна хімія. 2018;20:119–24 (Lys OB, Reheda MS. *Influence of L-arginine preparation on changes of processes of lipid peroxidation oxidation and antioxidant system in blood under conditions of comorbid pathology – immobilization stress and adrenal damage of myocardium*. *Medical and Clinical Chemistry*.2018;20:119-24. [In Ukrainian]).

Стаття надійшла до редколегії 18.03.2019

RESEARCH ARTICLE

The Condition of Endogenous Intoxication in the Dynamics of the acute Adrenalin Myocardium Damage

O.B. LYS

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

E-mail: oksanka.lys@gmail.com

Inroduction. Endogenous intoxication is a nonspecific syndrome that is characteristic of many diseases. The prognosis of the course of various toxic conditions, many diseases that are accompanied by an intoxication syndrome, the choice of the method of detoxification therapy and other forms of treatment is difficult without the objective assessment of the degree of en-

ogenous intoxication. The determination of the average mass and the erythrocytic index of intoxication in the blood allows to assess the degree of endogenous intoxication as well as to control the effectiveness of detoxification procedures. The acute adrenalin myocardium damage leads to the increase in the level of middle mass molecules.

The purpose of our study was to determine the state of endogenous intoxication by the level of middle mass molecules and the erythrocytic index of intoxication in the blood of rats in the dynamics of the adrenalin myocardium damage.

Materials and methods. The experiments were carried out on white male rats of Wistar line with the weight 180-200 grams, which were divided into 4 groups of 10 animals (one control group and three tested ones). The adrenalin myocardium damage was induced on the 1st, 3rd and 5th day of the experiment, after which MSM₂₅₄ and MSM₂₈₀ and the erythrocytic index of intoxication were determined.

Results. The condition of endogenous intoxication (EI) was estimated at the level of MSM₂₅₄, MSM₂₈₀ and EI in the blood, which were determined at different periods (1st, 3rd and 5th day) in the dynamics of the development of acute APM in rats. Under the conditions of APM, the increase in the content of MSM₂₅₄ was observed by 1,2 ($p < 0,05$) and MSM₂₈₀ by 1,5 ($p < 0,05$) in the experimental group 2 respectively, during the 1st day after the APM as compared with the control one. After the administration of adrenalin, the level of MSM₂₅₄ has increased by 0,8 ($p < 0,05$) while MSM₂₈₀ has increased by 1,1 ($p < 0,05$) in the experimental group 3 on the 3rd day of the experiment in comparison with the intact group of animals. The experimental group 4, on the 5th day of the APM has been characterized by the increase in the content of MSM₂₅₄ by 0,5 ($p < 0,05$) and in the content of MSM₂₈₀ by 0,8 ($p < 0,05$) as compared with the control one.

Another indicator of EI in the blood during the first day of the experiment in the experimental group 2 has increased by 87.54 % ($p < 0.05$) in the APM as compared with the intact group. This figure during the 3rd day of the experiment has increased by 78,88 % ($p < 0,05$) in the experimental group 3 in comparison with the control one. In the experimental group 4, there was the increase of EI by 50.31 % ($p < 0.05$) as compared with the control one.

Conclusions. The complex biochemical studies of indicators of endogenous intoxication in animals of different groups (the intact one and the group with acute adrenalin myocardium damage) on the 1st, 3rd, 5th day have proved that there is a consistent excessive formation of products of endogenous intoxication at all stages of their formation. Especially on the 1st day of the experiment with the gradual decrease in endogenous intoxication during the 5th day in comparison with the control group in which the development of the acute myocardial ischemia was indicated.

Key words: endogenous intoxication, middle mass molecule, erythrocytic index of intoxication, acute adrenalin myocardium damage.