

ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

СОКРАТИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ СЕРДЦА И СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ЗВЕНЬЕВ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ОСТРОЙ ДИФТЕРИЙНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

М.Л.Благонравов, Е.А.Демуров, В.А.Фролов, М.В.Онуфриев

Кафедра общей патологии и патологической физиологии (зав. — В.А.Фролов) РУДН, Москва

У кроликов моделировали острую дифтерийную интоксикацию однократным внутривенным введением нативного дифтерийного токсина (0.3 минимальной летальной дозы на 1 кг массы). Через 1, 3 и 5 сут от начала процесса оценивали сократительную функцию левого и правого желудочков (пиковое систолическое давление в условиях реальной гемодинамики, а также при 5-секундной окклюзии аорты и легочного ствола соответственно) и интенсивность ПОЛ методом определения содержания в миокарде левого желудочка ТБК-реактивных продуктов. В процессе интоксикации происходило ухудшение сократительной функции обоих желудочков сердца. Содержание ТБК-реактивных продуктов в миокарде левого желудочка достоверно уменьшалось на 1-е сутки, а на последующих сроках нормализовалось. Таким образом, снижение сократительной функции левого желудочка на ранних стадиях дифтерийной интоксикации, по-видимому, не опосредуется активацией свободнорадикального окисления липидов в кардиомиоцитах.

Ключевые слова: *дифтерийная интоксикация, миокард, левый желудочек, перекисное окисление*

В настоящее время в связи с широким использованием вакцины АКДС такое опасное для жизни инфекционное заболевание, как дифтерия встречается крайне редко. Однако в 1990-х гг. возникла эпидемия дифтерии в странах бывшего Советского Союза. Так, с 1990 по 1999 гг. на данной территории было зарегистрировано 158 000 случаев дифтерии, среди которых 4000 закончились летальным исходом [3].

Самым опасным осложнением дифтерии является развитие дифтерийного миокардита, являющегося одной из главных причин смерти при этой инфекции. Именно синдром “дифтерийного сердца”, а не постдифтерийные параличи следует рассматривать как серьезную причину летального исхода [2].

Известно, что токсин *Corynebacterium diphtheriae* представляет собой белковую часть цитохрома В дифтерийных бактерий и конкурентно подавляет в клетках пораженного организма био-

синтез аналогичного фермента дыхательной цепи митохондрий [5], что сопровождается ингибированием тканевого дыхания и подавлением синтеза белков [4].

Уже на самых ранних стадиях дифтерийного миокардита (в пределах 1-3 сут от начала патологического процесса) начинают развиваться грубые нарушения обмена липидов, заключающиеся главным образом в резком увеличении высвобождения фосфолипидов из разрушающихся мембран митохондрий и формировании в миокарде из этих фосфолипидов массивных внутриклеточных липидных включений [2].

Хотя механизм действия дифтерийного экзотоксина хорошо изучен, многие стороны патогенеза дифтерийного миокардита и, в частности, взаимосвязь нарушения сократительной функции миокарда с некоторыми звеньями метаболизма липидов, например, такими, как липидная перекисная окислительная реакция в миокарде, до сих пор не ясны.

Цель данной работы — изучить на ранних стадиях развития дифтерийной интоксикации динамику сократительной функции правого (ПЖ)

и левого желудочков (ЛЖ) сердца и ее взаимосвязь со степенью развития окислительного стресса в сердечной мышце.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте использовали 20 кроликов-самцов породы шиншилла массой 3.0-3.5 кг, которые были разделены на 4 группы по 5 животных: 1-я группа — контроль (интактные животные), 2-я, 3-я, 4-я группы — кролики с дифтерийной интоксикацией сроком 1, 3 и 5 сут соответственно. Дифтерийную интоксикацию моделировали однократным внутривенным введением нативного дифтерийного токсина из расчета 0.3 минимальной летальной дозы (МЛД) на 1 кг массы животного. Предварительное титрование дифтерийного токсина проводили на морских свинках: за 1 МЛД принимали такое его количество, которое при однократном внутрибрюшинном введении вызывало в первые 3 сут гибель более 50% животных при кровоизлияниях в надпочечник.

На 1-е, 3-и и 5-е сутки регистрировали давление в полостях сердца на аппаратно-программном комплексе “МИКАРД”, представляющем собой совмещенный с персональным компьютером аналогово-цифровой преобразователь с электроманометрическими датчиками. Для этого у кроликов под общим наркозом (2% раствор рометара) вскрывали грудную клетку, после чего через стенку желудочков вводили в их полости катетеры, соединенные с электроманометрическими датчиками, и записывали кривые реального (пикового систолического) внутрижелудочкового давления ЛЖ и ПЖ (ВДрЛЖ и ВДрПЖ соответственно). Для оценки потенциальной работоспособности миокарда регистрировали максимально развиваемое внутрижелудочковое давление ЛЖ и ПЖ (ВДмЛЖ и ВДмПЖ) во время 5-секундной окклюзии восходящей аорты (для ЛЖ) и легочного ствола (для ПЖ) [1]. Все кривые обрабатывали с помощью специальной программы.

Ткань миокарда ЛЖ гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера (1500 об/мин) в течение 3 мин в 2 объемах буфера (20 мМ HEPES pH 7.4). Для определения содержания ТБК-реактивных продуктов одну часть гомогената разбавляли в соотношении 1:2 буфером 20 мМ HEPES pH 7.4, оставшийся гомогенат центрифугировали в течение 10 мин (1500g при 4°C) для получения супернатанта. Содержание ТБК-реактивных продуктов определяли по методу [6]. Для этого к 50 мкл гомогената или супернатанта (конечная концентрация белка 1 мг/мл) или гомогенизационного буфера (холостая проба) добавляли 50 мкл 8.1%

раствора додецилсульфата натрия, 0.375 мл 30% CH_3COOH pH 3.0-3.5 и 0.375 мл 0.8% раствора ТБК, инкубировали при 96-100°C на водяной бане в течение 60 мин до появления желто-розового окрашивания. Затем пробирки охлаждали и убирали денатурированные белки 10-минутным центрифугированием при 1500g. Спектрофотометрическую оценку надосадочной жидкости проводили на спектрофотометре “Ultrospec II” (“LKB”) при длинах волн 535 нм и 560 нм против холостой пробы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе развития дифтерийной интоксикации, судя по величине давления, измерявшегося в ЛЖ и ПЖ в условиях реальной гемодинамики и при полном пережатии восходящей аорты и легочного ствола, развивалось выраженное снижение сократительной функции сердца, распространявшееся как на ЛЖ, так и на ПЖ (табл. 1). Так, в 1-е сутки наблюдения отмечалось достоверное снижение ВДрЛЖ и ВДмЛЖ на 20 и 23% соответственно. На 3-и сутки дифтерийной интоксикации ВДмЛЖ достигало максимально низкого уровня (снижение по сравнению с контролем на 37%) и оставалось сниженным на 5-е сутки эксперимента.

Сходная динамика отмечалась и для ВДрПЖ и ВДмПЖ, за исключением того, что на 5-е сутки наблюдения эти показатели возвращались к исходным значениям.

Изменения параметров системной гемодинамики свидетельствуют о глубоком нарушении сократительной функции сердца в процессе развития острой дифтерийной интоксикации. На фоне подобной депрессии гемодинамической функции сердечной мышцы естественно было бы ожидать возрастания содержания ТБК-реактивных продуктов в миокарде, отражающего определенную активацию процессов липидной пероксидации, сопровождающих патогенное действие на миокард дифтерийного токсина. Однако подобного изменения в наших экспериментах выявить не удалось (табл. 2). Напротив, через 24 ч от начала дифтерийной интоксикации происходило достоверное снижение содержания ТБК-реактивных продуктов в супернатанте, которое восстанавливалось к 3-м суткам эксперимента. При этом в гомогенате определяется выраженная тенденция к снижению этого показателя также на 1-е сутки, но отличие не является статистически достоверным. В последующие сроки содержание ТБК-реактивных продуктов возвращается к нормальному значению. Данные наблюдения

Таблица 1. Сократительная способность миокарда ЛЖ и ПЖ сердца в динамике дифтерийной интоксикации ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Интоксикация		
		1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
ВдрЛЖ, мм рт. ст.	139.6±1.3	113.7±1.5*	114.2±1.7*	123.4±2.1*
ВдмЛЖ, мм рт. ст.	231.4±6.5	178.3±4.7*	146.3±3.2*	187.3±4.4*
ВдрПЖ, мм рт. ст.	36.4±1.2	28.7±0.7*	29.7±0.8*	33.9±1.0
ВдмПЖ, мм рт. ст.	53.5±1.8	41.9±1.3*	35.4±1.0*	51.4±2.2

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p \leq 0.05$ по сравнению с контролем.

Таблица 2. Содержание ТБК-реактивных продуктов в миокарде ЛЖ и ПЖ сердца в динамике дифтерийной интоксикации ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Интоксикация		
		1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Гомогенат (опт. пл/г ткани)	58.3±3.4	49.68±3.31	63.82±4.95	56.76±5.40
Супернатант (опт. пл/мг белка)	2.44±0.11	1.8±0.2*	2.76±0.28	2.62±0.33

позволяют предположить, что наиболее активно процессы ПОЛ при дифтерийной интоксикации развиваются в течение 1-х суток, что приводит, по-видимому, к резкому уменьшению содержания в ткани миокарда субстратов ПОЛ и, как следствие, снижению интенсивности свободно-радикального окисления к исходу 1-х суток. Однако в дальнейшем, несмотря на продолжающуюся интоксикацию и вызванное ею снижение сократительной функции миокарда, происходит восстановление нормальной интенсивности перекисного окисления. Таким образом, можно предположить, что снижение сократительной функции миокарда на ранних стадиях дифтерийной интоксикации не опосредуется активацией

свободнорадикального окисления липидов кардиомиоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Меерсон Ф.З.* Миокард при гиперфункции, гипертрофии и недостаточности сердца. М., 1965.
2. *Фролов В.А., Далин М.В.* Дифтерийное сердце. М., 1996.
3. *Эмироглу Н.* // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2001. Т. 3, № 3. С. 274-279.
4. *Holmes R.K.* // J. Infect. Dis. 2000. Vol. 181, Suppl. 1. P. S156-S167.
5. *Kato M.* // Jpn. J. Med. Sci. Biol. 1972. Vol. 25, N 3. P. 230-235.
6. *Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K.* // Analyt. Biochem. 1979. Vol. 95, N 2. P. 351-358.

Получено 27.05.09