

На правах рукописи

МЫШКИНА НИНА АЛЕКСЕЕВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
КВАНТОВО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ПОВЫШЕНИИ
ТОЛЕРАНТНОСТИ МИОКАРДА К ОКСИДАТИВНО-
ТОКСИЧЕСКОМУ ПОВРЕЖДЕНИЮ**

14.03.03 – патологическая физиология

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Саранск, 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева» Министерства науки и высшего образования.

Научный руководитель:
член-корреспондент РАН
доктор медицинских наук, профессор

Балыкова Лариса Александровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Малышев Игорь Юрьевич**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой патологической физиологии;

доктор медицинских наук, доцент **Пирожков Сергей Викторович**
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), профессор кафедры патологической физиологии.

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научный центр имени А.С. Логина» Департамента здравоохранения города Москвы».

Защита диссертации состоится «___» _____ 20__ года в 14-00 на заседании Диссертационного совета Д 208.072.05 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 20 __ года

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент



Кузнецова Татьяна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В настоящее время пристальным объектом для исследований является синдром системного воспалительного ответа. Этот объект для изучения выбран неслучайно. Усилиями патофизиологов, фармакологов, клиницистов и специалистов других специальностей достигнуты значительные успехи в лечении различных болезней. Однако до сих пор в ряде из них результаты лечения не могут считаться удовлетворительными. Причиной тому является сохранение высокого танатогенетического потенциала болезни из-за включения патогенетических механизмов, которые не сопряжены с поражением того или иного органа, а обусловлены проявлениями полиорганной недостаточности вследствие синдрома системного воспалительного ответа, развившегося вследствие основной болезни (Родоман Г.В. и соавт., 2012; Бебуришвили А.Г. и др., 2017; Мазунов А.С., 2018; Besselink M. et al., 2013).

Безусловно, одной из ведущих систем, которая достаточно уязвима и может подвергаться разного рода патологическим влияниям является сердечно-сосудистая. Нарушение функционирования этой системы приводит не только к расстройствам гомеостаза, но и проявляет негативное действие на органы поражения, во многом предопределяя течение болезни. Последний тезис весьма значим для такой тяжелой болезни, каковой является острый панкреатит. Это определено патогенезом заболевания, в основе которого лежат аутолитические процессы, активность которых напрямую связана с расстройствами гомеостаза на организменном уровне (Лещанкина Н.Ю., 2010; Начкина Э.И., 2011; Власова Т.И., 2015; Tomkötter L. et al., 2016).

Общеизвестна значимость эндогенной интоксикации и оксидативного стресса в патогенезе острого панкреатита (Винник Ю.С. и соавт., 2010; Sharma D. et al., 2017). Имеются определенные знания и по их влиянию на миокард при этой патологии. Однако для современной патофизиологии особый интерес вызывает установление последовательности запуска ключевых триггерных патогенетических механизмов, что может явиться основой для векторной профилактической патогенетической кардиопротекторной терапии (Бунятян Н.Д. и др., 2019).

Степень разработанности темы исследования

Различными научными разработками в настоящее время получены сведения, что одними из важнейших патогенетических агентов поражения различных органов и систем при остром панкреатите являются оксидативный стресс, эндогенная интоксикация, расстройства микроциркуляции, гипоксические явления и др. (Горский В.А. и соавт., 2014; Стяжкина С.Н. и соавт., 2018; Zheng W. et al., 2018).

Однако до сих пор нет целостного представления о патогенезе поражения сердца,

нет достаточных сведений и о значимости различных патогенетических механизмов в этом процессе на самых ранних сроках патологии. Остается нерешенным и вопрос по обоснованию наиболее патогенетически целесообразных способов коррекции дизрегуляционных содружественных поражений (Болотских В.А. и др., 2019; Власов А.П. и др., 2019; Faghhi M. et al., 2019). В медицине в последнее время определенный интерес у исследователей вызывает квантовая и метаболическая терапия (Теплякова О.В., 2019; Шаимова В.А. и др., 2019). Однако их влияние на функционально-метаболическое состояние сердца при остром панкреатите не изучено.

Цель исследования. На модели острого панкреатита установить механизмы, выраженность, динамику патологических изменений со стороны миокарда и оценить влияние на них гелий-неоновой лазерной терапии и антиоксиданта/антигипоксанта ремаксола.

Основные задачи исследования

1. На модели острого панкреатита на ранних этапах определить сопряженность оксидативно-токсических явлений на организменном уровне с функционально-метаболическими нарушениями в сердце.

2. При остром панкреатите установить последовательность появлений патологических изменений в миокарде со стороны микроциркуляции, биоэнергетики, тканевого дыхания, липидного метаболизма, коагуляционно-литического состояния. Определить сопряженность их развития с оксидативно-токсическими явлениями на организменном уровне.

3. Установить наиболее существенные влияния гелий-неонового лазерного облучения крови и антиоксиданта/антигипоксанта ремаксола на патогенетически значимые звенья токсической кардиомиопатии.

4. Определить сопряженность функционально-метаболической стабилизации миокарда при комбинированной терапии с коррекцией гомеостаза на организменном уровне.

Научная новизна. В условиях нарушенного гомеостаза оксидативно-токсического характера панкреатического происхождения выявлена закономерность, что в миокарде на начальных сроках возникают существенные изменения липидного метаболизма, коагуляционно-литические расстройства, а затем – нарушение микроциркуляции, угнетение биоэнергетики и явления гипоксии.

Доказано, что местные (в тканях миокарда) изменения гомеостатических констант коррелируют с расстройствами гомеостаза на организменном уровне: в начале заболевания (до 1 суток) преобладающие явления оксидативного стресса и

фосфолипазной активации коррелируют с изменениями липидного метаболизма и коагуляционно-литическими расстройствами тканевых структур миокарда; в более поздние сроки – токсические явления с расстройствами микроциркуляции и биоэнергетики.

Экспериментально выявлено, что применение гелий-неонового лазерного облучения крови патогенетически обосновано в коррекции токсической кардиомиопатии при остром панкреатите. Эффективность этого влияния отмечается на всех исследованных патогенетических компонентах, но носит отсроченный характер и в большей степени проявляется в коррекции микроциркуляции и биоэнергетики.

Установлен наиболее существенный эффект в коррекции функционально-метаболических изменений в миокарде при использовании лазерной терапии и ремаксола. В его основе лежит их способность воздействовать на основные триггерные патогенетические процессы уже в начале заболевания, когда преобладающие патофизиологические явления в сердце определены изменениями липидного метаболизма и гемостатическими расстройствами.

Аргументировано, что кардиопротекторная эффективность исследованных лечебных агентов при остром панкреатите сопряжена с их способностью корригировать патогенетически значимые механизмы поражения сердца на организменном уровне.

Теоретическая и практическая значимость работы. Установление закономерности сопряженности кардиомиопатии с расстройствами гомеостаза на организменном уровне и поэтапного включения органных патофизиологических механизмов нарушения функционально-метаболического состояния сердца является основанием для дифференцированного назначения патогенетической терапии, в том числе с профилактической целью.

Показана эффективность влияния лазерного излучения и антиоксиданта-антигипоксанта ремаксола на ключевые механизмы оксидативно-токсической кардиомиопатии, что является основанием для продолжения исследований с целью рекомендации указанной комбинации для апробации в клинике при остром панкреатите.

Методология и методы исследования

Для выполнения работы использованы клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Объект исследования – повышение толерантности миокарда к оксидативно-токсическому повреждению. Предмет исследования – патогенетические механизмы квантово-метаболической терапии в повышении толерантности миокарда к оксидативно-токсическому повреждению на модели острого панкреатита.

Положения, выносимые на защиту

1. На начальных этапах острого панкреатита в тканях миокарда превалируют изменения липидного метаболизма и коагуляционно-литические расстройства, затем присоединяются изменения микроциркуляции, биоэнергетики и гипоксии. Функционально-метаболические изменения в тканях миокарда коррелируют с расстройствами гомеостаза на организменном уровне.

2. Гелий-неоновое лазерное облучение крови действует на все исследованные патогенетические компоненты поражения миокарда при остром панкреатите, но значимый эффект наступает не сразу и в большей степени проявляется в коррекции микроциркуляции и биоэнергетических явлений. Использование лазерной терапии и ремаксоло приводит к большему спектру влияния на патогенетически важные звенья функционально-метаболических нарушений миокарда.

3. Кардиопротекторная эффективность исследованных лечебных агентов при остром панкреатите сопряжена с их способностью корригировать патогенетически значимые механизмы поражения сердца на организменном уровне.

Степень достоверности результатов исследования

Для оценки полученного цифрового материала применены методы статистики с использованием критерия Стьюдента, корреляционная связь определялась при помощи критерия г. Использованы компьютерные программы Statistica 6,0, MS Excel 2007.

Апробация работы. Результаты диссертационного труда представлены и обсуждены на конференции молодых ученых МГУ им. Н.П. Огарева (Саранск, 2010-2018), XVII научной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы патофизиологии» (Санкт-Петербург, 2011), XVIII конференции молодых ученых «Актуальные проблемы патофизиологии» (Санкт-Петербург, 2012), 87-й Всероссийской конференции студентов и молодых ученых (Казань, 2013), III Всероссийской конференции с международным участием молодых ученых, аспирантов, студентов (Саранск, 2014), Всероссийской конференции студентов и молодых ученых с международным участием» (Оренбург, 2015), 69-й конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Минск, 2015), на Огаревских чтениях МГУ им. Н.П. Огарева (Саранск, 2011-2019).

Личный вклад автора в исследование

Автор участвовал на всех этапах исследовательского процесса. Принимала участие в разработке концепции исследования, проведении самого этапа исследования, теоретическом обобщении полученных результатов, в том числе, выводов. Вклад автора заключается в разработке схем и проведении экспериментальных исследований, моделировании острого билиарного панкреатита, наблюдении за животными, их лечении,

участия в лабораторно-инструментальных исследованиях, проведении статистической обработки результатов, подготовке материалов по теме диссертации к публикации и их апробация на различных научных форумах.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Областью исследования диссертационного труда являются: 1) изучение этиологии, патогенетических и саногенетических механизмов при заболеваниях конкретных органов и систем, а также патогенетических основ их клинической симптоматики; 2) разработка новых схем патогенетической терапии с учетом взаимодействия терапевтических факторов с защитно-приспособительными механизмами организма. Указанное соответствует специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

По материалам проведенного диссертационного труда в открытой печати опубликовано 16 работ, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК МОН РФ, – 6.

Основные положения диссертации используются в учебном процессе при обучении студентов и клинических ординаторов на кафедрах нормальной и патологической физиологии, педиатрии, факультетской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО МГУ им. Н.П. Огарева.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 113 страницах компьютерного текста. Включает: введение, 5 глав (обзор литературы (1-я глава), материалы и методов исследования (2-я глава), результаты собственных исследований (3-5-я главы), обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации и библиографический список, иллюстрирована 24 таблицами и 55 рисунками. Библиографический указатель включает 165 наименований, из них 94 отечественных и 71 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа основывается на результатах хронических опытов, поставленных на взрослых беспородных половозрелых собаках (n=48) обоего пола массой от 7,9 до 13,2 кг, которым под наркозом моделировали острый билиарный панкреатит. Выделены следующие группы: первая (n=12) – применена инфузионная терапия; вторая (n=18) – применена и лазерная терапия; третья (n=18) – в лечение включена лазерная терапия и антиоксидант/антигипоксиксанта ремаксол (комбинированная терапия).

Моделирование панкреатита производили по способу В.М. Буянова с соавт (1989). Под наркозом (тиопентал-натрий в дозе 0,04 мг/кг) животным производили срединную

лапаротомию, введение желчи, взятой из желчного пузыря, в паренхиму поджелудочной железы в объеме 0,5 мл в 7 точках. Перед моделированием выполняли ЭКГ, забор венозной крови.

Животным после моделирования острого панкреатита выполняли инфузионную терапию (50 мл/кг), включающую внутривенные капельные вливания 5% раствора глюкозы и 0,89% раствора хлорида натрия.

Через 1, 2 или 3 суток под наркозом производили ЭКГ-исследование, релапаротомию, макроскопическую оценку выраженности острого панкреатита, забор венозной крови. Затем выполняли торакотомию, измеряли редокс-потенциал и диффузионную способность тканей миокарда для кислорода по методике Л.А. Труфанова (1991), пункцию большой вены сердца, забор крови из нее, затем биопсию тканей миокарда в 5 участках. После этого животное выводилось из опыта путем внутривенного введения летальной дозы тиопентал-натрия.

Во II и III группах производили внутрисосудистое лазерное облучение крови двухканальным аппаратом лазерной терапии «Матрикс», использовались головка КЛ-ВЛОК (длина волны 635 нм), одноразовые стерильные световоды КИВЛ-1, мощность излучения на выходе 2 мВт, временем воздействия 15 мин. В III группе в терапию включали внутривенные введения ремаксолола (15 мл/кг). Объем инфузий других средств в этой группе уменьшали на 15мл/кг.

Исследованные показатели, принятые за норму (референтные значения), изучены у 10 здоровых беспородных половозрелых собак обоего пола.

Исследования проведены в НИЛ кафедры факультетской хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ имени Н. П. Огарева» в соответствии с этическими требованиями к работе с экспериментальными животными и одобрением локального этического комитета.

В работе оценены следующие показатели: электрокардиографические показатели регистрировали на электрокардиографе ЭК ЭТ-01-«Р-Д»; уровень молекул средней массы; содержание общего и эффективного альбумина (затем расчет резерва связывания альбумина (РСА) = ЭКА/ОКА и индекса токсичности (ИТ) =ОКА/ЭКА-1 (Грызунов Ю. А., Добрецов Г. Е., 1998); показатели гемостаза: время свертывания крови по Lee R.J. и White P.D. (1913), время рекальцификации по Bergerhof и Roka (1954), протромбиновое время по Quick A.J. (1966), тромбиновое время по R.M.Biggs и R.G.Macfarlane (1962), антитромбин III по Hensen A., Loeliger E.A. (модификация К.М. Бишевского (1963), эуглобулиновая фибринолитическая активность крови по Н. Kowarzyk, L. Buluck (1954); экстракт тканей миокарда известным способом (Скипетров В.П., 1969; Скипетров В.П.,

Николенко К.К., 1970); определение диеновых и триеновых конъюгатов малонового диальдегида (МДА) (Егоров Д. Ю., Козлов А. В., 1988), активности фосфолипазы А₂ и супероксиддисмутазы (Гуревич В. С. и др., 1990), содержания молочной кислоты и пировиноградной кислот в плазме крови и тканях миокарда (Трофимов В.А. и др., 1999); определение редокс-потенциала и коэффициента диффузии кислорода (КДК) тканей миокарда (Труфанов Л.А., 1991); определение гистогематической проницаемости микрососудов миокарда по способу Лендиса (Чернух А.М. и др., 1977).

Математические методы оценки цифрового материала: метод вариационной статистики с применением критерия Стьюдента; оценка взаимосвязи посредством расчета коэффициента корреляции r . Для проверки выборок на нормальность распределения использовали критерий Лиллиефорса.

Результаты исследования и их обсуждение

В первой экспериментальной группе при остром панкреатите нами изучено функционально-метаболическое состояние сердца на фоне инфузионной терапии (контроль). Установлено, что при остром панкреатите отмечаются существенные изменения ряда гомеостатических показателей как на организменном уровне, так и в тканевых структурах сердца.

Оказалось, что на организменном уровне этот период отмечаются выраженные оксидативно-токсическое явления: активность перекисного окисления мембранных липидов в плазме крови возрастала более чем на 45 % ($p < 0,05$) (рис. 1), индекс токсичности плазмы повышался более чем на 78 % ($p < 0,05$) (рис. 2), фосфолипазная активность увеличивалась более чем в 10 раз ($p < 0,05$). В этот период зарегистрированы и выраженные расстройства в системе гуморального компонента гемостаза в виде гиперкоагулемии и угнетения фибринолитической способности.

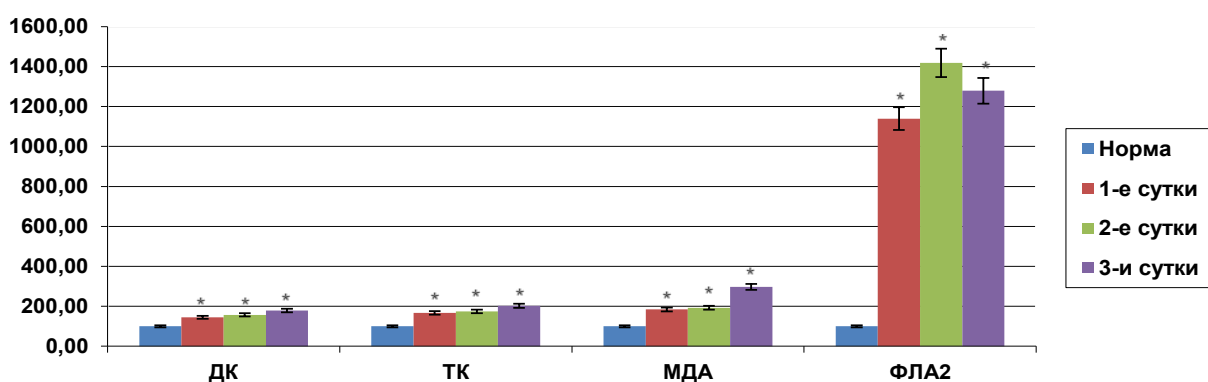


Рисунок 1. Показатели оксидативного стресса и активности фосфолипазы А₂ в плазме крови при остром панкреатите

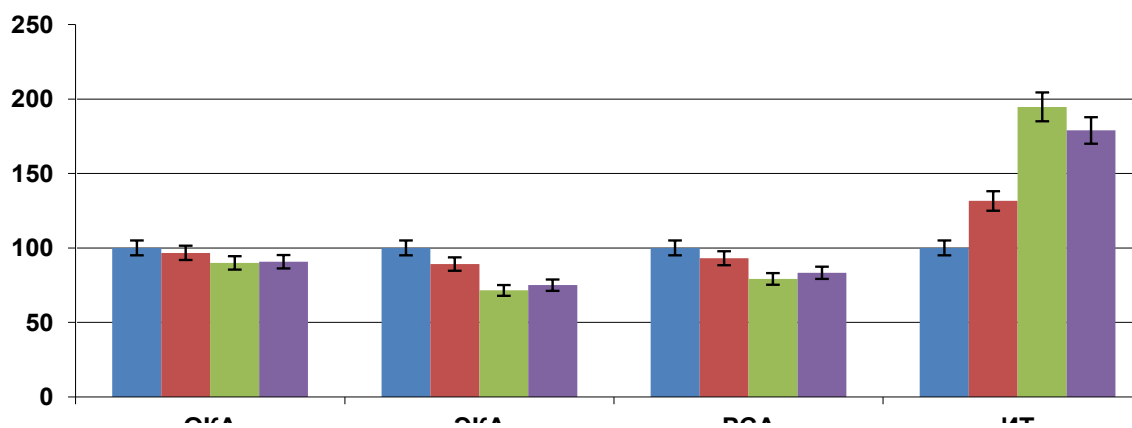


Рисунок 2. Показатели токсических продуктов гидрофобной природы при остром панкреатите

Указанный спектр расстройств не мог не отразиться на функционально-метаболическом состоянии сердечной мышцы. Так, через сутки после моделирования острого панкреатита при ЭКГ-исследовании ЧСС превышала норму более чем на 28 % ($p < 0,05$), регистрировалось снижение вольтажа зубцов R, S и T на 26,3; 32,4 и 42,0 % ($p < 0,05$) соответственно. Амплитуда зубца Q повышалась более чем на 120 % ($p < 0,05$). Выявлено укорочение интервалов RR, QT и PQ на 25,4, 16,7 и 24,3 % ($p < 0,05$) соответственно (рис. 3).

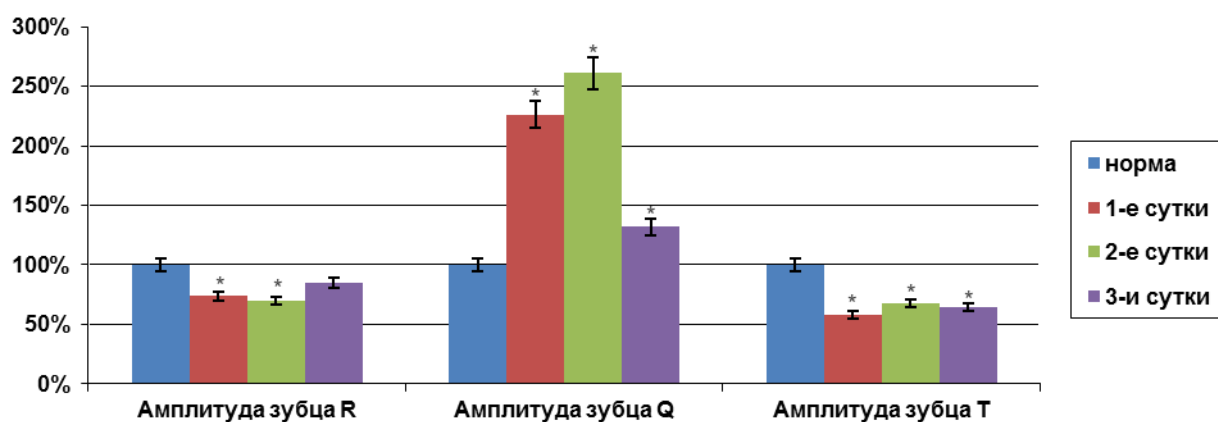


Рисунок 3. Динамика изменений амплитуды зубцов R, Q и T на ЭКГ при остром панкреатите

Существенные изменения регистрируемых электрофизиологических параметров сердца отмечались и на третьи сутки. Так, вольтаж зубцов S и T был ниже нормы на 27,6 и 35,8 % ($p < 0,05$) соответственно. Амплитуда зубца Q была выше нормы на 31,7 % ($p < 0,05$). Интервалы RR и PQ были меньше нормы на 10,2 и 22,4 % ($p < 0,05$) соответственно.

Диагностировано увеличение эктопической активности сердечной мышцы: у

8 (66,7 %) собак установлены нарушения ритма, в основном частые наджелудочковые экстрасистолы, в том числе у 2 (16,7 %) были эпизоды желудочковой бигемии. В 4 (33,3 %) случаях на ЭКГ отмечены ишемические явления в виде депрессии сегмента ST ($>1\text{мВ}$).

Целенаправленные исследования показали, что изменения биоэлектрической активности сердца сопровождаются выраженными нарушениями транскапиллярного обмена в миокарде. Так, продукция капиллярного фильтрата на 2-е и 3-и сутки увеличивалась по сравнению с нормой на 85,2 и 76,2 % ($p<0,05$) соответственно, потеря белка – на 240,2 и 203,9 % ($p<0,05$) соответственно. Это приводило к возникновению отека, к ухудшению диффузионной способности тканей для кислорода (коэффициент диффузии кислорода снижался на 1-е, 2-е и 3-и сутки на 33,4, 38,0 и 37,3 % ($p<0,05$) соответственно) и, как следствие, падению окислительно-восстановительного потенциала на 25,8 и 22,6 % ($p<0,05$) на 2-е и 3-и сутки соответственно.

Проявлением гипоксии тканей миокарда явилось и повышение в них на 2-е и 3-и сутки недоокисленных продуктов: молочной соответственно на 95,8 и 81,7 % ($p<0,05$) и пировиноградной – на 52,4 и 47,6 % ($p<0,05$) кислот.

Немаловажное патогенетическое значение в этом процессе имели существенные изменения состояния коагуляционно-литической системы тканей сердца в виде повышенной коагуляционной активности и пониженной фибринолитической способности.

При проведении корреляционной зависимости установлено, что между нарушением функционально-метаболического состояния миокарда и оксидативно-токсическими проявлениями на организменном уровне существует достоверная корреляционная зависимость ($r=0,721\div 0,934$, $p<0,05$).

Таким образом доказана взаимосвязь функционально-метаболических расстройств со стороны сердца с нарушением гомеостаза, в частности оксидативно-токсическими явлениями.

Полученные сведения, с одной стороны, расширяют знания по патогенезу поражения при остром панкреатите миокарда – одного из объектов полиорганной недостаточности, с другой – являются фундаментом для разработки обоснованных схем патогенетической терапии.

Итак, проведенные исследования в контрольной группе животных установили четкую взаимосвязь поражений миокарда при остром панкреатите с оксидативно-токсическими явлениями, возникающими при этой патологии на организменном уровне. В этой связи нами осуществлен поиск наиболее адекватных патогенетических схем

коррекции. На первом этапе изучены эффекты влияния лазерной терапии.

Оказалось, что **лазерная терапия** обладает способностью корригировать явления эндотоксемии при остром панкреатите, о чем свидетельствовало уменьшение концентрации токсических метаболитов: через двое суток ИТ по сравнению с контролем снижался на 12,2 %, через трое – на 14,7 % ($p < 0,05$).

При изучении изменений показателей гуморального компонента системы гемостаза на фоне лазерной терапии при остром панкреатите установлено уменьшение патологических явлений в свертывающей системе крови: через двое суток после моделирования время свертывания крови, время рекальцификации плазмы и протромбиновое время на фоне лазерного облучения были достоверно выше контроля на 11,9, 20,6 и 26,6% ($p < 0,05$) соответственно, а через трое суток – на 12,8, 37,2 и 23,9 % ($p < 0,05$) соответственно.

В процессе лабораторных исследований было выявлено, что введение в традиционную схему терапии острого панкреатита внутрисосудистого лазерного облучения снижает патологические изменения микроциркуляции и биоэнергетики (табл. 1).

Таблица 1 – Показатели микроциркуляции и биоэнергетики миокарда при остром панкреатите на фоне лазерной терапии

	Группа	Референтные значения	Этапы наблюдения (сутки)		
			1	2	3
Капиллярный фильтрат (CF), мл	I	2,23±0,13	2,87±0,22	4,13±0,22*	3,93±0,32*
	II		2,89±0,23	3,63±0,12*	3,07±0,18*
Потеря белка (PL), %	I	1,27±0,07	2,09±0,19	4,32±0,29*	3,86±0,20*
	II		2,19±0,20	3,10±0,21*	3,03±0,11*
Редокс-потенциал (RP), мВ	I	-30,31±1,42	-32,19±2,17	-38,14±2,33*	-37,16±2,32*
	II		-30,58±2,30	-33,98±1,48	-33,11±1,17
Коэффициент диффузии кислорода (DCO), см ² /с × 10 ⁻³	I	2,87±0,17	1,91±0,06*	1,78±0,08*	1,80±0,06*
	II		1,85±0,02*	2,12±0,06*	2,21±0,09*

Примечание: I - контрольная группа; II – экспериментальная группа на фоне применения лазерной терапии; * - достоверность отличия по отношению к норме при $p < 0,05$.

Интересным представились результаты корригирующего воздействия лазерного облучения на свободнорадикальные процессы и фосфолипазную активность плазмы

крови.

В первые сутки после начала терапии значимого снижения концентрации начальных и вторичных продуктов ПОЛ данная схема лечения не показала. Однако уже со вторых суток была зафиксирована положительная динамика: содержание диеновых конъюгатов, триеновых конъюгатов и малонового диальдегида снижалось на 12,1, 18 и 5,3 % ($p<0,05$) соответственно. Максимальное воздействие лазерного обучения на свободнорадикальное окисление липидов отмечалось на третьи сутки эксперимента: содержание указанных молекулярных продуктов ПОЛ было на 25,3, 29,6 и 12,5 % ($p<0,05$) соответственно ниже аналогичных данных в контрольной группе (рис. 4).

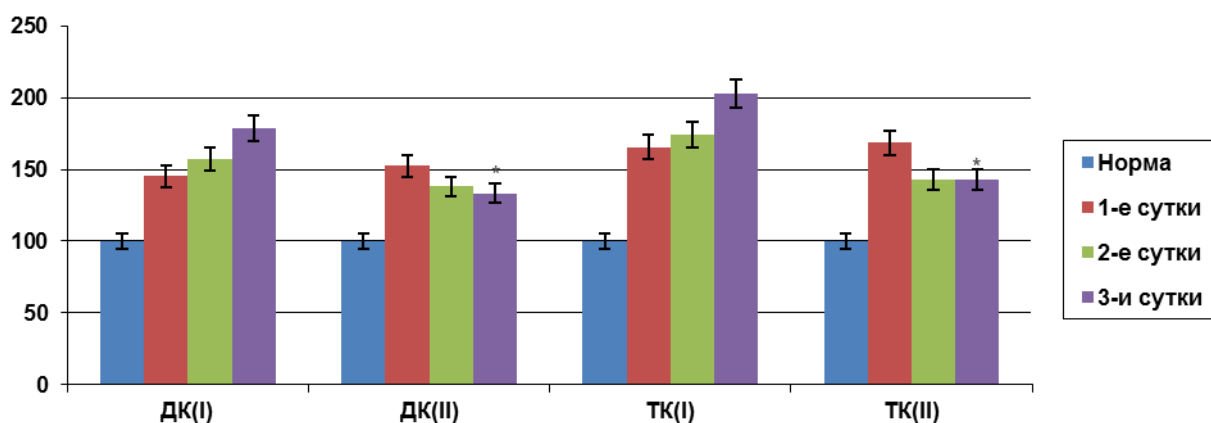


Рисунок 4. Показатели перекисного окисления мембранных липидов в тканях сердца при остром панкреатите на фоне лазерной терапии

Падение активности фосфолипазы A_2 (на 21,3% ($p<0,05$) ниже контрольного показателя) под действием лазерной терапии тоже начиналось со вторых суток. К третьим суткам положительный эффект продолжал нарастать – активность энзима была на 30,9 % ($p<0,05$) ниже значения таковой контрольной группы.

Анализируя полученные результаты, можно утверждать, что лазерная терапия обладает способностью корригировать интенсификацию процессов ПОЛ в клетках сердечной мышцы. Однако эффект наступает замедленно. При анализе признаков гипоксии в тканях сердца было зарегистрировано, что при панкреатогенном эндотоксикозе на фоне лазерной терапии содержание молочной кислоты и пировиноградной кислоты в первые сутки экспериментального наблюдения по сравнению с контрольными измерениями изменялось незначительно; однако со вторых суток концентрация метаболитов относительно аналогичных данных в группе с традиционной терапией заметно снижалась на вторые сутки на 19,9 и 18,8 % ($p<0,05$), на третьи сутки – на 23,3 и 12,9 % ($p<0,05$) соответственно.

Лабораторный анализ зафиксировал уменьшение патологических явлений

транскапиллярного обмена уже со вторых суток лазерной терапии – продукция капиллярного фильтрата уменьшалась в сравнении с контрольными измерениями на 12,1 % ($p < 0,05$), потеря белка – на 28,2 % ($p < 0,05$). На последнем контрольном периоде проницаемость тканей для воды стала ниже относительно данных контрольной группы уже на 21,9 % ($p < 0,05$), для белка – на 21,5 % ($p < 0,05$). Однако полученные результаты оставались достоверно выше нормы – на 37,7 и 138,6 % ($p < 0,05$) соответственно (рис. 5).

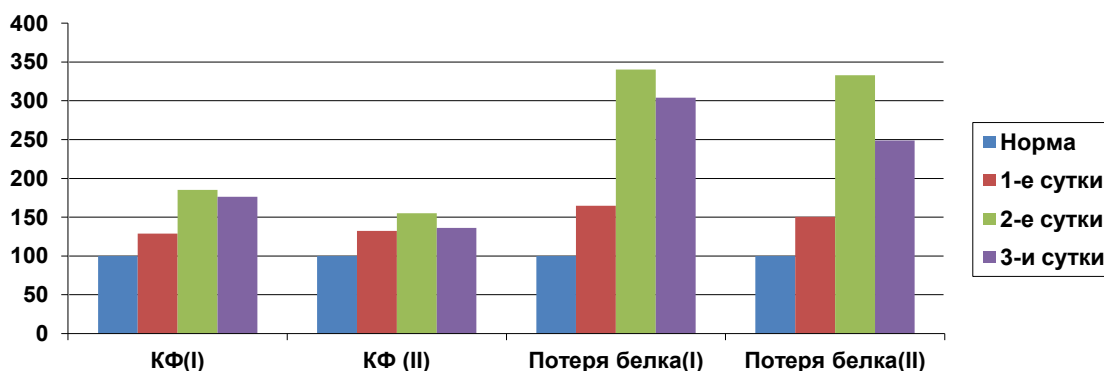


Рисунок 5. Динамика показателей транскапиллярного обмена в тканях сердца при остром панкреатите на фоне лазерной терапии

Установлено, что при панкреатогенном эндотоксикозе лазерная терапия оказывала положительный эффект и на электрогенез тканей сердечной мышцы: редокс-потенциал на вторые сутки был выше контроля на 10,9 % ($p < 0,05$), на третьи сутки – на 10,9 % ($p < 0,05$).

Отмеченный спектр положительных эффектов гелий-неонового лазерного воздействия на организменном и органном уровнях отразился и на электрокардиографических показателях сердца. Зарегистрировано положительное (восстановительное) действие на многие показатели ЭКГ (вольтаж зубца Т на 3-и сутки был выше контроля на 18,5% ($p < 0,05$), амплитуда зубца Q была ниже контрольных значений на 2-е и 3-и сутки соответственно на 106,2 и 16,8 % ($p < 0,05$), интервал PQ в эти сроки был выше соответственно на 21,5 и 20,5 % ($p < 0,05$). Зарегистрировано уменьшение (на 19,9%) и частоты сердечных сокращений. Однако следует подчеркнуть, что эффективность такого рода лечения проявляется только через двое суток. Следовательно, полученные данные по влиянию лазерной терапии на метаболические и биофизические изменения миокарда при остром панкреатите показывают достаточно высокую эффективность такого рода воздействия на организм. Отмечены положительные влияния фактически на все исследованные показатели. Однако заметный (достоверный) эффект влияния установлен только через двое суток терапии. Безусловно, для современной

медицины, которая базируется на достижениях патологической физиологии, такой эффект не может удовлетворить исследователей.

С другой стороны, анализируя полученные результаты следует указать, что наименее значимое действие лазерное излучение на самых ранних этапах терапии оказывает на оксидативно-токсические процессы. Поэтому общая стратегия в совершенствовании патогенетической кардиопротекторной терапии и должна базироваться на повышении своевременной эффективности влияния именно на эти процессы, которые с патогенетической точки зрения являются ведущими в развитии и прогрессировании самого рассматриваемого заболевания – острого панкреатита.

Указанное и легло в основу поиска наиболее целесообразного способа патогенетической терапии, который бы обладал способностью уменьшать выраженность оксидативного стресса и эндотоксемии. Выбор остановили на отечественном препарате ремаксоле, который в своем составе содержит янтарную кислоту, N-метилглюкамин, рибоксин (инозин), метионин и никотинамид. Препарат, с одной стороны, является гепатопротектором с выраженным детоксикационным эффектом, с другой – обладает антигипоксантным и антиоксидантным действием.

В ходе анализа полученных данных был отмечен положительный эффект **сочетанной лазерной терапии и ремаксола** на эксплицитность панкреатогенного эндотоксикоза.

Зарегистрировано, что сочетание ремаксола и лазерного облучения достоверно снижает выраженность эндотоксикоза через двое суток с начала эксперимента: ОКА, ЭКА и РСА повысились относительно контроля на 9,5, 24,1 и 14,0 % ($p < 0,05$) соответственно. К третьим суткам наблюдения исследованные показатели плазмы крови приближались к референтным значениям и на 7,4, 15,3 и 8,3 % ($p < 0,05$) соответственно превышали аналогичные данные в контрольной группе. Под влиянием комбинированной лазерной и антиоксидантной терапии падал ИТ: в первые сутки динамического наблюдения по сравнению с контрольной группой ИТ снижался на 28 %, на вторые – на 27 %, на третьи – на 17,6 % ($p < 0,05$), однако оставался достоверно выше нормы на 42,1 и 47,4 % ($p < 0,05$) соответственно во вторые и третьи сутки.

Во многом аналогичная динамика прослежена и по отношению токсических продуктов гидрофильной природы (рис. 6).

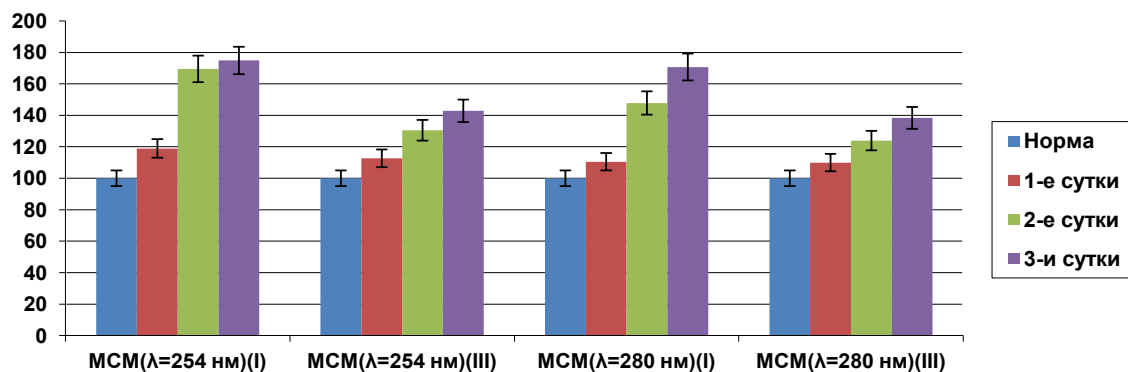


Рисунок 6. Показатели ЭИ гидрофильной группы плазмы крови при остром панкреатите на фоне применения комбинированной терапии

Отмечен существенный эффект и по отношению свертывающей системы крови. Анализ показателей гуморального компонента системы гемостаза при остром панкреатите на фоне комбинированной терапии показал регрессию патологических изменений в свертывающей системе крови по сравнению с традиционной терапией.

В ходе экспериментального наблюдения было обнаружено, что включение в традиционную схему лечения острого панкреатита внутрисосудистого лазерного облучения крови в комбинации с внутривенным введением ремаксолола уменьшает патологические сдвиги коагуляционно-литического состояния самих тканей миокарда. Положительный эффект комбинированной лазерной и антиоксидантной терапии отмечен и на фибринолитическую активность тканях сердечной мышцы.

Весьма значимым был положительный эффект комбинированной терапии по отношению к свободнорадикальным процессам при остром панкреатите. Существенный эффект такого рода терапии регистрировался на всем протяжении периода наблюдения. Так, содержание диеновых конъюгатов, триеновых конъюгатов и малонового диальдегида в плазме крови снижалось в сравнении с контролем на 21,3; 19 и 12,8 % ($p < 0,05$) соответственно в первые сутки, на 15,2, 18, 12,2 % ($p < 0,05$) соответственно – во вторые сутки.

Отметим важный установленный следующий факт: выявлено снижение активности липопероксидных процессов при остром панкреатите на фоне ремаксолола и лазерной терапии и в тканях сердечной мышцы. Подчеркнем, что достоверный эффект отмечен уже через сутки терапии.

Изучение процессов гипоксии в тканях миокарда показало достоверное изменение содержания метаболитов на фоне комбинированной терапии со вторых суток лабораторного наблюдения. Снижение концентрации метаболитов в сердечной мышце

свидетельствовало об ослаблении транзиторных ишемических воздействий на орган, улучшении биоэнергетики в кардиомиоцитах (рис. 7).

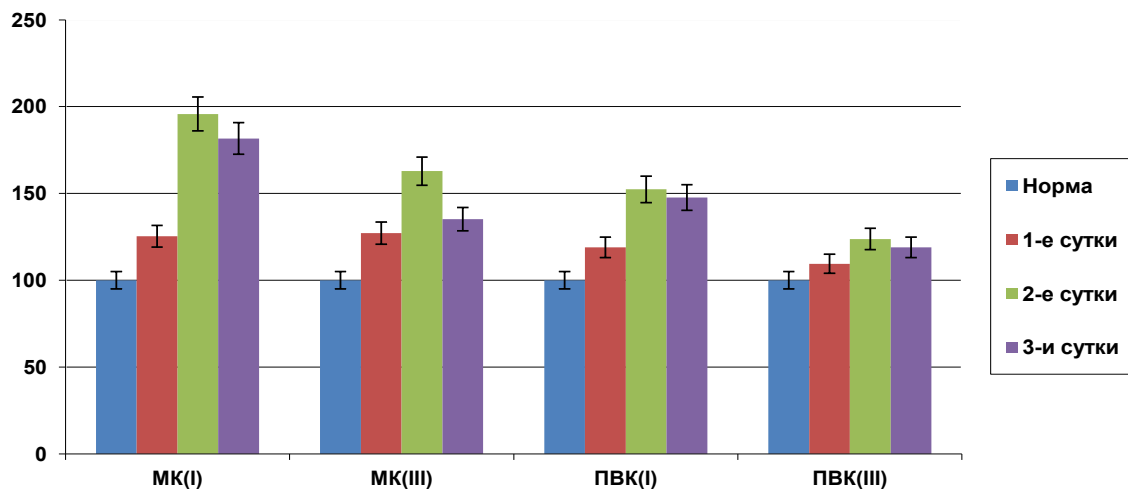


Рисунок 7. Показатели гипоксии в тканях сердца при остром панкреатите на фоне комбинированной терапии

Сочетание лазерной терапии и ремаксола благоприятно воздействует на транскапиллярный обмен миокарда при остром панкреатите. Сочетание лазерного облучения и терапии ремаксолом при остром панкреатите положительно влияет на коэффициент диффузии кислорода в миокарде. Отметим, что заметные эффекты такого рода терапии отмечаются через сутки.

Нами установлено повышение окислительно-восстановительного потенциала тканей миокарда на фоне комбинированной терапии по сравнению с контролем со вторых суток.

Следовательно, сочетание внутрисосудистого лазерного облучения крови и инфузии ремаксола в лечении острого панкреатита снижает нарушения микроциркуляции и трофики ткани миокарда.

Это неминуемо отразилось на функциональных характеристиках работы сердца. Судя по динамике электрокардиологических показателей, отмечен существенный эффект комбинированной терапии, причем по ряду показателей уже с первых суток.

По сравнению с результатами контрольной группы нами зафиксировано, что ЧСС в 1-е и 2-е сутки понизилась на 13,1 и 21,6 % ($p < 0,05$) соответственно (рис. 8).

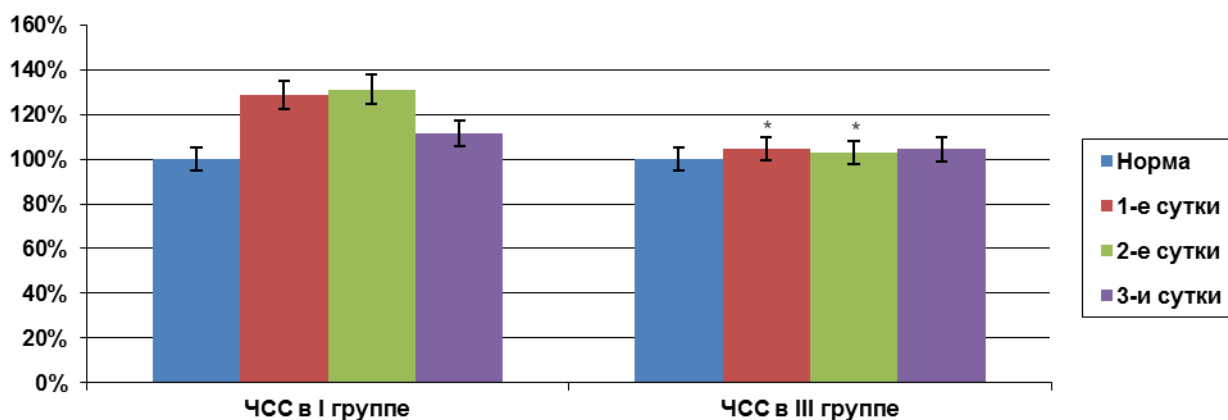


Рисунок 8. Динамика изменений ЧСС на ЭКГ при остром панкреатите на фоне лазерной терапии и ремаксола

Амплитуда зубца R на 2-е и на 3-и сутки была выше на 35,0 и 17,7 % ($p < 0,05$) соответственно. Амплитуда зубца S на 2-е и на 3-и сутки была повышена по сравнению с контролем на 29,4 и 36,6 % ($p < 0,05$) соответственно. Амплитуда зубца T повысилась относительно контроля на 1-е, 2-е и 3-и сутки на 44,7; 29,1 и 51,9 % ($p < 0,05$) соответственно. Амплитуда зубца Q на 1-е, 2-е и 3-и сутки была ниже контроля на 44,8; 55,5 и 18,9 % ($p < 0,05$) соответственно (рис. 9).

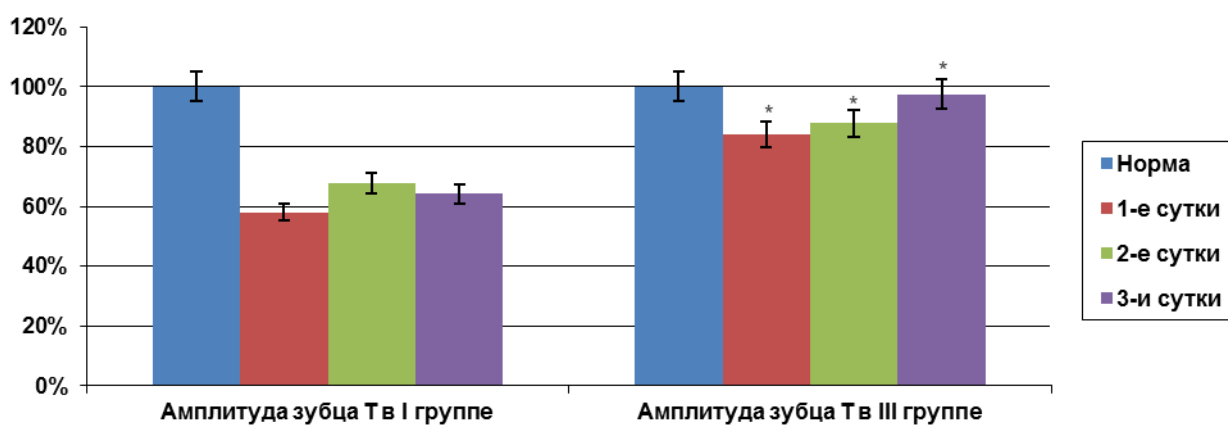


Рисунок 9. Динамика изменений амплитуды зубца Т на ЭКГ при остром панкреатите на фоне лазерной терапии и ремаксола

Интервал RR удлинился по сравнению с контролем в 1-е и 2-е сутки на 20,1 и 31,6 % соответственно. Интервал PQ на всех сроках наблюдения увеличился относительно контроля на 18,5 40,5 и 31,3 % ($p < 0,05$) соответственно. Интервал QT в первые 2 дня наблюдения был выше контроля на 11,1 и 27,0 % ($p < 0,05$) соответственно.

Таким образом, резюмируя в целом полученные результаты, выделим ряд

положений, которые, на наш взгляд, имеют важное значение для патологической физиологии.

Во-первых, нами установлено, что ухудшение функциональных характеристик сердца при остром панкреатите возникают очень быстро и сопряжены с существенной активизацией процессов (в первую очередь перекисного окисления мембранных липидов, активизации фосфолипазных систем), приводящих к мембранодестабилизирующим явлениям. Последние, безусловно, становятся триггерами для запуска других патологических явлений, в частности активизации тканевой системы свертывания крови, повышения транскапиллярного обмена, угнетения биоэнергетики.

Во-вторых, доказано, что в развитии функционально-метаболических явлений со стороны миокарда, как проявления синдрома системного воспалительного ответа при остром панкреатите, важную роль играет оксидативный стресс, повышенная активность фосфолипаз и эндогенная интоксикация. Указанные патологические явления – важнейший атрибут патогенеза этой тяжелой болезни.

В-третьих, установлено, что гелий-неоновое облучение крови при остром панкреатите обладает способностью предотвращать прогрессирование кардиодепрессивных явлений. Однако его эффект влияния на основные триггерные механизмы патологии – оксидативный стресс, избыточную активность фосфолипаз, эндогенную интоксикацию – проявляется замедленно. Включение же в лечебную программу и ремаксола приводит не только к более значимому влиянию на основные звенья патогенеза поражений сердца при остром панкреатите, но и к сравнительно быстрому эффекту влияния на них.

В целом полученные результаты имеют не только академическое значение, устанавливая некоторые механизмы развития полиорганной недостаточности – итога синдрома системного воспалительного ответа, но и прикладную роль, нацеливая клиницистов на поиск наиболее целесообразных схем терапии, вернее, профилактики ее прогрессирования.

Выводы

1. При остром панкреатите в тканевых структурах миокарда уже в первые сутки возникают существенные нарушения липидного метаболизма (активизация перекисного окисления мембранных липидов на 77,5 %, фосфолипазы A_2 – на 154,3 %) и коагуляционно-литические расстройства (активизация свертывания крови на фоне применения экстракта тканей миокарда на 16,7 %, угнетение фибринолиза – на 26,1 %), а позже (через 2 суток) – расстройства микроциркуляции, биоэнергетики. Это сопровождается существенными изменениями электрокардиографических показателей.

2. Изменения гомеостатических констант в тканях миокарда коррелируют с расстройствами оксидативно-токсического характера на организменном уровне. Через одни сутки после моделирования в крови превалируют явления оксидативного стресса (рост интенсивности липопероксидации на 64,3 %) и высокой фосфолипазной активности (рост в 10,3 раза), в более поздние сроки – и токсические явления (через 2 суток индекс токсичности плазмы повышается на 94,7 %).

3. Включение в терапию острого панкреатита лазерного облучения крови на начальном этапе (одни сутки) не приводит к существенным положительным эффектам со стороны функционально-метаболических нарушений миокарда и сопряжено с сравнительно низкой способностью корректировать расстройства гомеостаза на организменном уровне. В последующие этапы эффективность заметно возрастает и в большей степени проявляется в коррекции микроциркуляции и биоэнергетики миокарда: продукция капиллярного фильтрата уменьшается на 12,1 %, редокс-потенциал повышается на 10,1 %, коэффициент диффузии кислорода – на 19,1 %, что сопровождается положительной динамикой показателей ЭКГ.

4. При комбинированном применении ремаксолола и лазерной терапии отмечается наиболее значимый эффект в коррекции (предупреждении прогрессирования) функционально-метаболических нарушений миокарда. Уже через сутки такого рода терапии отмечается снижение коагуляционной активности тканей миокарда на 19,3 %, уменьшение интенсивности в них перекисного окисления мембранных липидов на 22,1 %, фосфолипазной активности – на 11,9 %, повышение коэффициента диффузии кислорода на 14,6 %. В последующие этапы отмечена более значимая положительная динамика исследованных показателей, в том числе и ЭКГ.

5. Эффективность комбинации гелий-неонового лазерного облучения крови и ремаксолола в коррекции кардиомиопатии сопряжена с их способностью уменьшать расстройства гомеостаза оксидативно-токсического характера на организменном уровне: через сутки индекс токсичности плазмы крови уменьшается на 28,0 %, интенсивность оксидативного стресса – на 18,2 %, фосфолипазной активности – на 36,7 %.

Практические рекомендации

С целью коррекции функционально-метаболических нарушений сердца при остром панкреатите в комплекс лечебных мероприятий патогенетически обосновано включение лазерной терапии и ремаксолола, который обладает антигипоксантным и антиоксидантным эффектом. Такого рода терапия позволит быстро скорректировать расстройства гомеостаза на организменном уровне.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Наиболее эффективным направлением с целью уменьшения выраженности поражений миокарда при оксидативно-токсическом воздействии, является дальнейшее изучение патогенетических механизмов функционально-метаболических нарушений сердца, применение патогенетически обоснованных схем терапии, направленных на коррекцию основных кардиодепрессивных агентов и повышения толерантности миокарда.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ежова, О.А. Функционально-метаболические расстройства миокарда при токсическом поражении и их коррекция / О.А.Ежова, А.В. Рузавина, Ю.П. Елисеева, О.Н. Немечкина, Н.А. Власова // Актуальные проблемы патофизиологии. Материалы XVII межвузовской конференции молодых ученых. СПб. : СПбГМУ, 2011. – С. 53-54.

2. Власова (Мышкина), Н.А. Новые аспекты патогенеза энтеральной недостаточности / Н.А. Власова, А.Е. Кормишкин, Д.А. Зыбин, Б.В. Аброськин, О.Н. Немечкина // Актуальные проблемы патофизиологии : XVIII межгородской конференции молодых ученых. СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2012. – С. 33-35.

3. Власова, Т.И. Возможности уменьшения токсического поражения миокарда при эндотоксикозе / Т.И. Власова, Н.Ю. Лещанкина, А.П. Власов, Э.И. Полозова, Н.А. Власова, О.А. Ежова // **Фундаментальные исследования.** – 2012. – № 5. (2). – С. 261-265.

4. Кульченко, Н.Г. Метаболические дисрегуляционные явления при хирургическом эндотоксикозе / Н.Г. Кульченко, Т.И. Власова, С.В. Катков, И.В. Потянова, Н.А. Власова // **Вестник Российского государственного медицинского университета.** – 2012. – № 1. **Специальный выпуск.** – С. 16-17.

5. Власова, Т.И. Превентивная фармакотерапия функционально-метаболических изменений в сердце и легких при эндотоксикозе / Т.И. Власова, Н.Ю. Лещанкина, Э.И. Начкина, О.А. Ежова, Н.А. Власова, А.Л. Сернова // Материалы IV съезда фармакологов России «Инновации в современной фармакологии». Москва, 2012. – С. 37.

6. Власова, Т.И. Коррекции функционально-метаболических нарушений сердца при остром панкреатите/ Т.И. Власова, О.А. Сатыбалдин, О.А. Ежова, Н.А. Власова, Т.Ю. Паршкова // XXXIX сессия «Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам». М., 2013. – С. 86-87.

7. Власова, Н.А. Нарушения коагуляционно-литического состояния миокарда в патогенезе кардиальных расстройств / Н.А. Власова, О.А. Сатыбалдин, О.А. Ежова //

Сборник материалов 87-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященная 155-летию со дня рождения Л.О. Даркшевича. Казань, 21-22 марта 2013 г. Казань, 2013. – С. 162.

8. Власова, Н.А. Эффективность радиочастотной абляции при мерцательной аритмии/ Н.А. Власова, Н.Ю. Лещанкина // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием молодых ученых, аспирантов, студентов «Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин» Саранск : Изд-во Мордов. ун-та, 2014. – С. 134-136.

9. Полозова, Э.И. Кардиопротекторный и липидрегулирующий эффект антиоксидантной терапии при эндотоксикозе / Э.И. Полозова, О.Г. Радайкина, Т.И. Власова, Н.Ю. Лещанкина, В.В. Васильев, Н.А. Власова // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4. – С. 153-157.

10. Власова, Н.А. Совершенствование кардиопротекторной терапии при эндотоксикозе / Н.А. Власова, Т.Ю. Паршкова, В.В. Ярусова, А.М. Азисова // Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием в рамках «Дней молодежной медицинской науки». Оренбург : Изд-во ОрГМУ, 2015. – С. 165.

11. Власов, А.П. Фармакологические возможности коррекции эндотоксикоза / А.П. Власов, А.Е. Кормишкин, Н.А. Власова, Т.А. Кочеткова, М.М. Морозова, Ш.С. Алькубайси, А.В. Мелешкин // Альманах института хирургии имени А.В. Вишневского. Тезисы XII Съезда хирургов России. Ростов-на Дону, 2015. – С. 816-817.

12. Власова, Н.А. Коррекция кардиотоксических явлений / Н.А. Власова, В.В. Ярусова, Т.Ю. Паршкова // «Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2015». Сборник тезисов докладов 69-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. Минск : БГМУ, 2015. – С. 336.

13. Мышкина, Н.А. Эффективность квантово-метаболической терапии в повышении толерантности сердца к оксидативно-токсическому повреждению / Н.А. Мышкина, Т.И. Власова, Н.Ю. Лещанкина, П.А. Власов, О.Г. Радайкина, Э.И. Полозова, М.А. Спирина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/129-23161> (дата обращения: 26.11.2015).

14. Мышкина, Н.А. Кардиоэнтеральная протекция квантово-метаболической терапии при остром панкреатите/ Н.А. Мышкина, Э.И. Полозова, Т.И. Власова, Т.А. Муратова, В.С. Гераськин, В.О. Гринкевич // Современные проблемы науки и

образования. – 2016. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=25123> (дата обращения: 09.09.2016).

15. Мышкина, Н.А. Функционально-метаболическое кардиопротекторное действие лазеротерапии при синдроме эндогенной интоксикации / Н.А. Мышкина, Т.И. Власова, Э.И. Полозова, Н.Ю. Лещанкина, М.А. Спирина // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20. - № 3. – С. 96-97.

16. Балыкова, Л.А. Лазерная терапия в комплексной кардиопротекции при панкреатогенной токсемии / Л.А. Балыкова, Н.А. Мышкина, Е.С. Ларькова, В.В. Аброськин, О.А. Сайгина // Огаревские чтения. Материалы конференции. Саранск, 2019. – С. 44-49.

Список сокращений

ДК (DK) – диеновые конъюгаты

ИТ (IT) – индекс токсичности

ИК (IG) – коэффициент гипоксии

КДК (DCO) – коэффициент диффузии кислорода

МДА (MDA) – малоновый диальдегид

МК (MC) – молочная кислота

МСМ (MSM) – молекулы средней массы

ОВП (RP) – окислительно-восстановительный потенциал (редокс-потенциал)

ОКА (OKA) – общая концентрация альбумина

ПВК (PVC) – пировиноградная кислота

ПОЛ – перекисное окисление липидов

PL – потеря белка

СОД (SOD) – супероксиддисмутаза

CF – капиллярный фильтр

ТАТ III – антитромбин III

ТБК – тиобарбитуровая кислота

ТК (TK) – триеновые конъюгаты

TS – время свертывания крови

TR – время рекальцификации

TP – протромбиновое время

ФлА₂ (AFA₂) – фосфолипаза А₂

FE – эуглобулиновый фибринолиз

ЭКА (EKA) – эффективная концентрация альбумина

РСА (RSA) – резерв связывающей способности альбумина

ТОП – тяжелый острый панкреатит

TNF – фактор некроза опухоли