ТОКСИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА И НАРУШЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ПРОПРАНОЛОЛОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Б. Б. Яцинюк

ГОУ ВПО Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск

Toxic Damage to the Myocardium and Systemic Hemodynamic Disorders in Acute Propranolol Poisoning in the Experiment

B. B. Yatsinyuk

Khanty-Mansi State Medical Academy, Khanty-Mansiysk

Цель исследования — выяснение механизмов, лежащих в формировании нарушений системной гемодинамики при остром отравлении пропранололом, и возможные способы их коррекции. **Материал и методы.** Эксперименты выполнены на 40 крысах-самцах в четырех группах: I группа — интактные животные ($n=10$); II группа — животные, которым вводили пропранолол в дозе 1 мг/100 г массы ($n=10$); III группа — животные с вводимой дозой 2 мг/100 г массы ($n=10$). В IV группе ($n=10$) на 20-й мин острого отравления пропранололом (2 мг/100 г массы) однократно вводился норадреналин в дозе 0,006 мг/100 г массы животного. После введения калипсола в дозе 100 мг/кг массы катетеризовали сонную артерию для измерения АД (мм рт. ст.) и яремную вену для измерения ЦВД, см вод. ст. В течение 60-и мин регистрировали интегральную реограмму и рассчитывали — УО (мкл), МОК (мл/мин), ОПСС ($10^3 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$). Регистрировали ЭКГ. Для определения уровня метаболических изменений на 60-й мин отравления забирали кровь и определяли уровень глюкозы, лактата, пирувата, мочевой кислоты. В сыворотке крови оценивали активность ферментов: АсАТ, ЛДГ, КК-МВ фракцию. Интенсивность процессов свободнорадикального окисления оценивали методом хемилюминесценции плазмы крови. После окончания эксперимента крыс умерщвляли гильотинированием под калипсоловым наркозом. Сердце извлекали и фиксировали в 10% нейтральном формалине. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, исследовали на микроскопе с системой цифровой видеофиксации Axio Cam MRcS. **Результаты.** Введение пропранолола дозозависимо угнетает кардиогемодинамику и вызывает депрессию дыхания. При этом компенсаторные механизмы направлены на устранение гемодинамических нарушений и гипоксии. Увеличение дозы пропранолола приводит к быстрому развитию декомпенсации кровообращения, о чем свидетельствуют изменения ЧСС, АД, ОПСС, ЦВД, МОК. При меньших дозах пропранолола (II группа) АД поддерживается за счет менее выраженного снижения ОПСС. Ухудшение обеспечения тканей O_2 и субстратами окисления вызывает нарушение обмена веществ в тканях и генерализованное повреждение клеток — изменение уровня метаболитов углеводного обмена, ферментов и показателей хемилюминесценции. Стимуляция норадреналином α_1 -адренорецепторов сердца стабилизирует гемодинамику и анализируемые биохимические показатели. **Заключение.** Пропранолол при однократном внутрибрюшинном введении в дозе 1 и 2 мг/100 г массы животного вызывает дозозависимые изменения системной гемодинамики, дыхания, метаболитов углеводного обмена, уровня ферментов крови крыс, активности прооксидантной и антиоксидантной систем. Стимуляция норадреналином α_1 -адренорецепторов сердца стабилизировала системную гемодинамику, показатели хемилюминесценции плазмы крови, активность ферментов и уровень метаболитов углеводного обмена. **Ключевые слова:** отравление, эксперимент, пропранолол, миокард, системная гемодинамика.

Objective: to clarify the mechanisms underlying the development of systemic hemodynamic disorders in acute propranolol poisoning and possible ways of their correction. **Materials and methods.** The experiments were carried out on 40 male rats in 4 groups: 1) intact animals ($n=10$); 2) animals receiving propranolol in a dose of 1 mg/100 g body weight ($n=10$); 3) those receiving the drug in a dose of 2 mg/100 g body weight ($n=10$); 4) animals given noradrenaline in a single dose of 0.006 mg/100 g body weight 20 min after acute poisoning by propranolol (2 mg/100 g body weight) ($n=10$). After administration of calypsol in a dose of 100 mg/kg body weight, the investigator catheterized the carotid artery to measure blood pressure (BP) (mm Hg) and the jugular vein to estimate central venous pressure (CVP) (cm H_2O). An integral rheogram was recorded and stroke output (μl), cardiac output (CO) (ml/min), and total peripheral vascular resistance (TPVR) ($10^3 \text{ din} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) were calculated during 60 min. ECG was recorded. At min 60 of poisoning, blood samples were taken and estimated for the levels of glucose, lactate, pyruvate, and uric acid to determine the level of metabolic changes. The serum activity of enzymes, such as aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, and creatine kinase MB fraction, was evaluated. The rate of free radical oxidation processes was estimated by the plasma chemiluminescence technique. After the end of the experiment, the rats were killed by decapitation under calypsol anesthesia. The hearts were removed and fixed in 10% neutral buffered formalin. 5- μm -thick hematoxylin and eosin-stained paraffin-embedded sections were examined on an Axio Cam MRcS digital video fixation microscope. **Results.** The administration of propranolol suppresses cardiac hemodynamics and causes respiratory depression in a dose-dependent manner. At the same time compensatory mechanisms are aimed at eliminating hemodynamic disorders and hypoxia. To increase the dose of propranolol results in rapid circulatory decompensation, as suggested by the changes in heart rate, BP, TPVR, CVP, and CO. With smaller propranolol

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Яцинюк Борис Борисович
E-mail: tocsboris@mail.ru

With smaller propranolol

doses (Group 2), BP is maintained by a less pronounced decrease in TPVR. Worse provision of O_2 and oxidation substrates to tissues causes their metabolic disturbances and generalized cell damage — a change in the levels of carbohydrate metabolites, enzymes, and chemiluminescence values. Noradrenaline-induced stimulation of α_1 -adrenoceptors in the heart stabilizes hemodynamics and the analyzed biochemical parameters. **Conclusion.** When injected intraabdominally in a single dose of 1 and 2 mg/100 animal body weight, propranolol causes dose-dependent changes in systemic hemodynamics, respiration, carbohydrate metabolites, blood enzyme levels, and the activity of prooxidant and antioxidant systems. Noradrenaline-induced stimulation of α_1 -adrenoceptors in the heart stabilized systemic hemodynamics, the values of plasma chemiluminescence, the activity of enzymes, and the level of carbohydrate metabolites. **Key words:** poisoning, experiment, propranolol, myocardium, systemic hemodynamics.

Кардиогемодинамические нарушения, возникающие при наличии токсических концентраций β -адреноблокаторов в организме человека, нередко приводят к тяжелым осложнениям и смертельным исходам [1]. В литературе нам не встретились работы, отражающие состояние кардио- и гемодинамики и изменений энергетического метаболизма у пациентов с острыми отравлениями блокаторами β -адренергических рецепторов в зависимости от дозы принятого препарата [1–3].

Экспериментально выполненными ранее исследованиями показано, что ведущими нарушениями центральной гемодинамики при остром отравлении пропранололом являются артериальная гипотензия и снижение сократительной функции сердца [4]. Основой данных изменений могут быть токсические и гипоксические повреждения сердца [2, 5]. Кардиомиопатии токсической и метаболической природы изучены пока недостаточно, что связано с трудностями исследования процессов клеточного метаболизма [5].

Несмотря на достаточно длительное обсуждение, в литературе нет единого мнения об эффективности различных препаратов, используемых для лечения острого отравления блокаторами β -адренорецепторов [1, 2]. В частности, обсуждается применение атропина, изопроterenолола, адреналина, глюкогона, амринона [1, 3]. Проведение дальнейших исследований механизмов, лежащих в формировании гемодинамических нарушений при острых отравлениях β -адреноблокаторами, будут интересны как для специалистов фундаментальной медицины, так и для практикующих врачей.

Поэтому целью дальнейшего исследования является выяснение механизмов, лежащих в формировании нарушений системной гемодинамики при остром отравлении пропранололом, и возможные способы их коррекции с помощью фармакологического препарата с известной точкой приложения. Для оценки системных нарушений гемодинамики использовали норадреналин. Стимуляция норадреналином α_1 -адренорецепторов сердца [6] способна вызвать гиперфункцию миокарда, хотя этот эффект — кардиотоническое действие — обычно обусловлен влиянием на β_1 -адренорецепторы [7]. Эффективные дозы норадреналина весьма различны [8], и при глубоких (рефрактерных) шоках вазоконстрикции достичь не удается [6].

Материал и методы

Комплекс экспериментов выполнен на 40 белых беспородных крысах-самцах массой $214 \pm 12,0$ г в 4-х группах: I группа — контрольные животные, не получавшие пропранолол ($n=10$); II группа — животные, которым вводили пропранолол в дозе 1 мг/100 г массы ($n=10$); III группа — животные с вводимой дозой 2 мг/100 г массы ($n=10$). В IV группе ($n=10$) на 20-й мин острого отравления пропранололом (2 мг/100 г массы) однократно вводился норадреналин в дозе 0,006 мг/100 г массы животного [6, 8,

9]. После введения калипсола в дозе 100 мг/кг массы катетеризировали сонную артерию для измерения артериального давления (АД, мм рт. ст.) и яремную вену (ЦВД, см вод. ст.) по разработанной ранее методике [10]. До моделирования отравления и после однократного внутривенного введения пропранолола в течение 60-и минут регистрировали гемодинамические показатели и частоту дыхания (ЧД). Одновременно регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении (регистратор Н-338-6П) и контролировали частоту сердечных сокращений (ЧСС, мин⁻¹), а для оценки параметров системной гемодинамики — интегральную реограмму и первую производную реограммы [11] с использованием реоплетизмографа РПГ2-02. При этом рассчитывали следующие показатели: ударный (УО, мл), минутный объем крови (МОК, мл/мин) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, 10^3 дин•с•см⁻⁵). Вводимые дозы пропранолола были исследованы нами на доэкспериментальном этапе с одной стороны, а с другой — взяты из различных литературных источников [1–3]. В эксперименте учитывалась способность данных доз вызывать при острых отравлениях значимые нарушения кардио- и гемодинамики.

Для определения уровня метаболических изменений на 60-й мин отравления осуществляли забор крови и определяли уровень глюкозы — глюкозооксидазным методом, лактата — энзиматическим методом, пирувата — по методу П. М. Бабаскина, мочевой кислоты — энзиматическим методом без депротеинизации. В сыворотке крови оценивали активность ферментов: АсАТ, ЛДГ методом каталитической активности, а КК-МВ фракцию — энзиматическим методом.

Интенсивность процессов свободнорадикального окисления оценивали методом хемилюминесценции плазмы крови при добавлении сернокислого железа. Измерения проводили на хемилюминометре «ХЛ-003». Свечение индуцировали добавлением 1 мл 50 мМ раствора $FeSO_4 \cdot 7H_2O$, ускоряющего процессы перекисного окисления липидов. Запись свечения осуществляли также в течение 10 мин. При этом регистрировали значение таких параметров, как спонтанная светимость (у. е.), вспышка (у. е.) и светосумма (у. е.×мин) [12].

После окончания эксперимента крыс умерщвляли гильотинированием под калипсоловым наркозом. Проводили срединную торакотомию, сердце извлекали и фиксировали в 10% нейтральном формалине. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином, исследовали на микроскопе с системой цифровой видеофиксации Axio Cam MRcS с помощью анализатора изображений Axio Vision. (Carl Zeiss, Германия) при увеличении микрообъектов в 200 и 1000 раз (окуляр 10, объектив 20 и 100).

Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики, с определением средней арифметической (M), ее ошибки (m) и достоверности различий между средними и относительными величинами по критерию Стьюдента (t) в программе Microsoft Excel. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 [13].

Результаты и обсуждение

Анализ частоты дыхания при остром отравлении пропранололом выявил в III группе животных достоверное уменьшение частоты дыхания с 40-й мин с последующим его уменьшением к концу эксперимента в 1,4 раза по отношению к контролю (табл. 1).

Таблица 1

Изменение частоты дыхания, параметров электрокардиограммы при остром отравлении пропранололом и отравлении с медикаментозной коррекцией на этапах эксперимента ($M \pm m$)

Этап	Группа	Частота дыхания, мин ⁻¹	Показатели электрокардиограммы			
			PQ, мс	QT, мс	P, мВ	R, мВ
Исходное	I	89,0±0,4	42,8±1,1	77,4±1,7	0,15±0,01	0,34±0,03
	II	87,0±2,5	41,8±1,1	73,8±2,5	0,1±0,01	0,34±0,05
	III	87,0±1,8	40,2±0,3	74,8±2,2	0,13±0,001	0,35±0,01
	IV	88,0±1,8	42,2±0,9	75,0±2,3	0,13±0,002	0,37±0,01
Динамика острого отравления						
5 мин	I	88,0±1,2	41,2±0,8	76,8±1,8	0,15±0,1	0,36±0,02
	II	88,0±3,3	42,0±1,0	68,6±2,3	0,12±0,01*	0,35±0,04
	III	86,0±1,8	41,0±0,3	81,2±2,0*#	0,13±0,002	0,36±0,01
	IV	86,0±1,8	42,6±0,7***	81,6±2,0#	0,13±0,002#	0,37±0,01
20 мин	I	84,0±1,7	42,8±1,9	77,6±1,2	0,15±0,01	0,37±0,02
	II	72,0±4,2#	44,0±1,0	84,6±1,5*#	0,09±0,001*#	0,38±0,03
	III	76,0±1,2*#	45,8±0,6#	88,0±0,6*#	0,09±0,003*#	0,42±0,01**
	IV	78,0±1,6	46,0±0,9#	88,0±2,3#	0,09±0,004#	0,42±0,02#
40 мин	I	82,0±2,1	43,6±1,3	75,2±2,5	0,15±0,01	0,38±0,02
	II	77,0±4,8#	47,6±1,1*#	86,6±1,5*#	0,09±0,002*#	0,44±0,03**
	III	64,0±1,6*#	49,2±0,5*#	90±0,7*#	0,09±0,002*#	0,47±0,01**
	IV	64,0±1,6*#	46,6±1,2***	86,2±2,4#	0,10±0,004***	0,42±0,02***
60 мин	I	84,0±1,6	43,2±1,3	75,2±2,5	0,17±0,01	0,35±0,02
	II	79,0±4,0#	51,0±1,0*#	89,4±1,6*#	0,08±0,002*#	0,48±0,03**
	III	60,0±1,2*#	53,0±0,6*#	91,4±0,6*#	0,07±0,003*#	0,51±0,008*#
	IV	62,0±1,8*#	46,0±1,3***	85,4±2,2***	0,10±0,003***	0,44±0,01***

Примечание. Здесь и далее — группы животных: I — контроль ($n=10$); II — доза пропранолола 1 мг/100 г ($n=10$); III — 2 мг ($n=10$); IV — пропранолол+норадреналин ($n=10$); * — $p<0,05$ по отношению к контролю; # — $p<0,05$ по отношению к исходным; ** — $p<0,05$ по отношению к III группе.

Таблица 2

Изменение показателей, характеризующих системную гемодинамику, при остром отравлении пропранололом и отравлении с медикаментозной коррекцией ($M \pm m$)

Этап	Группа	ЧСС, мин ⁻¹	АД, мм рт. ст.	ЦВД, см вод. ст.	УО, мкл	МОК, мл/мин	ОПСС, 10 ³ дин • с • см ⁻⁵
Исходное	I	38,02±4,0	128,0±1,0	6,5±0,1	145,1±2,7	55,4±0,7	185,6±2,2
	II	390,0±10,7	128,0±2,7	6,3±0,2	146,0±3,7	56,7±0,7	181,0±3,7
	III	389,0±9,2	126,0±1,9	6,2±0,2	145,1±3,4	56,3±1,0	179,4±2,7
	IV	389,0±4,2	125,0±1,2	6,3±0,2	141,7±1,8	55,1±0,7	181,4±3,3
Динамика острого отравления							
5 мин	I	377,0±6,0	126,0±0,6	6,2±0,08	146,8±2,8	55,3±0,7	183,0±2,1
	II	364,0±8,8*#	73,0±4,5*#	3,4±0,2*#	122,6±6,3*#	42,3±2,4*#	145,1±5,5*#
	III	353,0±11,5*#	70,0±3,3*#	2,8±0,2*#	121,6±2,1*#	42,8±1,3*#	131,4±7,3*#
	IV	354,0±9,9#	69,0±1,4#	2,8±0,2#	120,0±2,0#	42,5±1,3#	132,0±5,5#
20 мин	I	364,0±8,3	119,0±1,7	6,0±0,1	144,6±3,0	52,5±0,8	182,4±2,5
	II	316,0±8,2*#	70,0±3,4*#	2,8±0,2*#	121,7±5,7*#	38,7±1,8*#	146,3±6,1*#
	III	301,0±13,7*#	64,0±1,8*#	2,2±0,1*#	120,1±0,8*#	36,1±1,5*#	143,1±7,2*#
	IV	302,0±10,4#	64,0±1,4#	2,2±0,1#	121,0±1,8#	36,5±1,4#	143,1±7,1#
40 мин	I	365,0±3,5	120,0±2,7	5,6±0,1	145,3±1,6	53,1±0,6	181,8±3,0
	II	309,0±8,7*#	67,0±2,6*#	2,3±0,1*#	123,0±2,0*#	38,1±1,0*#	143,7±5,3*#
	III	287,0±15,0*#	62,0±1,6*#	1,8±0,1*#	126,2±3,6*#	36,3±2,5*#	141,7±10,0*#
	IV	316,0±10,2***	80,0±1,5***	3,1±0,2***	128,0±1,8#	40,5±1,6#	159,8±7,4#
60 мин	I	348±12,8	122±1,8	6,0±0,2	145,0±2,2	54,1±0,9	181,1±2,1
	II	294±11,6*#	65±2,3*#	1,9±0,1*#	128,5±1,7*#	37,7±1,5*#	146,8±6,6*#
	III	261±13,4*#	59±1,5*#	1,3±0,1*#	133,1±1,8*#	34,7±1,5*#	139,0±7,8*#
	IV	320±8,9***	83±2,0***	3,8±0,2***	126,7±1,8***	40,7±1,5***	165,0±7,4***

Изменения показателей ЭКГ при остром отравлении пропранололом наблюдались во II и в III группе животных (табл. 1). Об удлинении электрической систолы желудочков свидетельствовало удлинение интервала QT. В опытных группах отмечалось удлинение интервала PQ по отношению к исходным данным. Начиная с 40-й мин

эксперимента, во II и III группе наблюдалось значимое удлинение интервала PQ по отношению к исходному. Нарушение процессов возбуждения предсердий отражалось снижением вольтажа зубца P. На 60-й мин во II и III группе снижение вольтажа зубца P было меньше по сравнению с исходными данными. Изменение вольтажа зубца R,

Таблица 3

Влияние пропранолола и отравления с медикаментозной коррекцией
на динамику биохимических показателей в артериальной крови крыс ($M \pm m$)

Показатель	Группа животных	60 мин отравления
Глюкоза, ммоль/л	I	5,3±0,4
	II	6,2±0,1*
	III	3,7±0,2*
	IV	3,8±0,2
Лактат, ммоль/л	I	1,8±0,05
	II	2,2±0,1*
	III	3,8±0,1*
	IV	3,7±0,2
Пируват, ммоль/л	I	0,17±0,008
	II	0,20±0,01*
	III	0,25±0,007*
	IV	0,24±0,01
Мочевая кислота, мкмоль/л	I	49,8±3,7
	II	82,5±2,5*
	III	108,4±2,5*
	IV	84,0±1,6*
АсАТ, мкат/л	I	0,02±0,001
	II	0,10±0,004*
	III	0,18±0,005*
	IV	0,16±0,002*
ЛДГ, мкат/л	I	2,0±0,1
	II	6,7±0,4*
	III	9,2±0,3*
	IV	8,9±0,2
КК-МВ, МЕ/л	I	16,5±1,7
	II	19,1±0,4
	III	24,3±0,6*
	IV	22,2±0,4*

Примечание. * — $p < 0,05$ по отношению к I группе.

Таблица 4

Показатели хемилюминесценции плазмы крови на 60-й мин острого отравления пропранололом
и отравлении с медикаментозной коррекцией ($M \pm m$)

Показатель	Значения показателей в группах			
	I	II	III	IV
Спонтанная светимость, у. е.	0,29±0,01	0,09±0,004*	0,03±0,005*	0,10±0,004#
Вспышка, у. е.	1,28±0,06	1,95±0,06*	2,25±0,04*	1,84±0,09#
Светосумма плазмы, у. е.×мин	0,71±0,02	0,36±0,01*	0,28±0,01*	0,38±0,01#

Примечание. * — $p < 0,05$ по отношению к I группе; # — $p < 0,05$ по отношению к III группе.

свидетельствующее о снижении сократительной функции левого желудочка, отмечалось также во всех опытных группах, значимо изменяясь по отношению к контрольным и исходным данным.

В группах животных, получивших пропранолол, в течение 60 мин отравления выявлена значимая тенденция к снижению частоты сердечных сокращений и уровня АД. Наблюдалось снижение УО, МОК и ОПСС (табл. 2), что свидетельствовало о нарушении системного кровообращения. Повышение УО в группе животных, получивших пропранолол в дозе 2 мг, обусловлено нарастающей брадикардией. ЦВД с 5-й мин понижалось по отношению к исходным величинам и к 60-й мин было меньше исходного значения во II и III группе на 69,8 и 79%, соответственно.

Таким образом, введение пропранолола дозозависимо угнетает кардиогемодинамические показатели и

вызывает депрессию дыхания. При этом компенсаторные механизмы направлены на устранение гемодинамических нарушений и гипоксии. Увеличение дозы пропранолола приводит к быстрому развитию декомпенсации кровообращения, о чем свидетельствуют изменения ЧСС, АД, ОПСС, ЦВД, МОК. При меньших дозах пропранолола (II группа) АД поддерживается за счет менее выраженного снижения ОПСС.

Угнетение под действием пропранолола сократительной функции миокарда и гемодинамические нарушения сопровождаются резким ухудшением обеспечения тканей O_2 и субстратами окисления, что в свою очередь вызывает нарушение обмена веществ в тканях, прежде всего — в сердце [14]. Как видно из табл. 3, к 60-й мин острого отравления во II и III группах отмечалось нарушение метаболизма. Так, уровень глюкозы в крови возрастал во II группе по отношению к контролю, а в III

группе был ниже контрольного в 1,4 раза. Способность пропранолола подавлять секрецию и освобождение инсулина описана в литературе [15].

По сравнению с контролем уровень пирувата повышался во II и III группе, что может быть обусловлено нарушением гемодинамики, гипоксией и повреждением митохондрий. Максимальное увеличение содержания лактата отмечалось в III группе (на 52,6% по сравнению с контролем), что, видимо, имеет место за счет восстановления накапливающегося в условиях дефицита O_2 пирувата. Увеличение содержания мочевой кислоты, являющейся конечным продуктом катаболизма адениловых нуклеотидов пуриновых и пиримидиновых оснований, наблюдалось во II группе (на 49,6%) и в III группе (на 54%), что может быть косвенным доказательством отставания синтеза АТФ от его расходования.

После часового отравления пропранололом во II группе уровень активности КК-МВ, АсАт, ЛДГ возрос по сравнению с контролем. С увеличением дозы пропранолола (III группа) наблюдалась более выраженная гиперферментемия, свидетельствуя о генерализованном повреждении клеток и повышении проницаемости клеточных мембран.

При исследовании параметров хемилюминесценции (табл. 4) видно, что на фоне введения пропранолола отмечалось повышение активности прооксидантной системы (повышение вспышки) и снижение активности антиоксидантной системы (снижение светосуммы). Наглядно выявлялась интенсификация процессов свободнорадикального окисления, что могло послужить поводом для повреждения мембран кардиомиоцитов и дисбалансу в прооксидантной и антиоксидантной системах.

Гемодинамические нарушения, возникающие после введения пропранолола, и нарастающая гипоксия вызывали структурные нарушения в миокарде. Так, во II группе животных на 60-й минуте в миокарде определялось полнокровие сосудов с образованием эритроцитарных агрегатов, имел место умеренный интерстициальный отек и признаки очаговой деструкции кардиомиоцитов в виде мелкоглыбчатого распада.

В III группе животных полученный гистологический материал выявил полнокровие сосудов с образованием эритроцитарных агрегатов, прилипание форменных элементов к стенке сосуда, выраженный периваскулярный и перицелюлярный отек.

В группе животных, получавших норадrenalин с лечебной целью (IV группа), на 60-й мин отмечалось меньшее удлинение интервала PQ и QT по сравнению с животными III группы. Достоверные изменения амплитуды зубцов P и R наблюдались с 40-й мин эксперимента (табл. 1)

На 40-й мин отмечалось повышение АД на 18% по сравнению с III группой (табл. 2). ЧСС превышала контрольные значения начиная с 40-й мин, а ЦВД на 40-й мин повышалось по отношению к III группе и на 60-й мин было больше значения III группы на 65,7%. При анализе динамики показателей УО и МОК (табл. 2) видно, что к 60-й мин эксперимента УО оставался низ-

ким как к исходному, так и контрольному уровню, а МОК был стабилен с 40-й мин эксперимента. Наблюдалось повышение ОПСС, которое на 60-й мин было больше показателей III группы на 15,7%. Стабилизация гемодинамических показателей у животных IV группы уменьшала уровень метаболитов углеводного обмена и активность ферментов крови по сравнению с одноименными показателями животных III группы.

Введение норадrenalина на 20-й мин отравления приводило к изменению параметров хемилюминесценции (табл. 4). Отмечалось снижение активности прооксидантной системы и повышение активности антиоксидантной системы.

При микроскопическом исследовании миокарда животных, получавших норадrenalин, отмечалось умеренное полнокровие субэпикардальных сосудов, слабо выраженный интерстициальный отек, неравномерное окрашивание мышечных волокон. В среднем слое миокарда, ближе к эндокарду, кардиомиоциты были дистрофически изменены. Большинство мышечных волокон сохраняло поперечную исчерченность.

Введение токсических доз пропранолола животным приводит к недостаточности кровообращения, что выражается в изменении параметров центральной гемодинамики (ЧСС, АД, ЦВД, УО, МОК и ОПСС) и электрокардиограммы (удлинение интервалов QT и PQ, снижение вольтажа зубца P и R). Удлинение интервала PQ может свидетельствовать о замедлении проводимости импульса из синусового узла через атриовентрикулярный узел, то есть о развитии атриовентрикулярной блокады I степени, а изменение интервала QT может говорить об удлинении электрической систолы желудочков, что может повышать риск возникновения фибрилляции желудочков [18], отражая тяжесть отравления [19]. Нарушение процессов возбуждения предсердий отражалось снижением вольтажа зубца P. Тенденция уменьшения вольтажа зубца R может свидетельствовать о снижении сократительной функции левого желудочка и диффузных изменениях в миокарде [20].

Формирование депрессорного сдвига кардио- и гемодинамики отражено в клинической литературе [1, 2] и подтверждено нашими дозозависимыми экспериментальными исследованиями. Депрессорный сдвиг происходит за счет как изменения деятельности сердца (брадикардия, уменьшение УО, МОС), так и дилатации сосудов большого круга кровообращения (уменьшение ОПСС, ЦВД).

Токсические концентрации препарата, гипоксия и возникающая декомпенсация кровообращения приводят к выраженной активации процессов свободнорадикального окисления [21], что еще более усиливает деструкцию мембран и митохондриальную дисфункцию кардиомиоцитов, приводя к разобщению окисления и фосфорилирования и, несомненно, влияет на состояние сердечно-сосудистой системы и миокарда в частности [22].

Нарушение баланса между функциональной активностью ФАД- и НАД-зависимых звеньев дыхательной цепи митохондрий, возникающего стремительно [23–25] в

результате действия токсических доз пропранолола, и, как следствие, дисфункция системы энергопродукции кардиомиоцитов на фоне выраженных гемодинамических нарушений [16, 17] проявлялось функциональными, биохимическими и структурными изменениями.

Результаты данной серии экспериментов и описанное нами ранее [4], сопровождающиеся снижением сократительной и нарушением диастолической функции миокарда (изолированное изоволюмически сокращающееся сердце), увеличение в коронарном протоке уровня ферментов АсАТ, ЛДГ и КК-МВ, может свидетельствовать о деструкции мембран и митохондриальной дисфункции кардиомиоцитов [16, 17], что говорит о значимости сердца в формировании недостаточности кровообращения, которое и определяет выживаемость пациента при данной форме химической болезни [2].

Проведенные исследования с введением стимулятора α_1 -адренорецепторов сердца — норадреналина, позволяют предположить, что при остром отравлении пропранололом вводимый препарат может быть одним из средств специфической фармакотерапии при данной форме химической болезни, действие которого на фоне токсических концентраций пропранолола направлено на уменьшение депрессорного сдвига системной гемодинамики (Мартынов А. И., Desjars P.), улучшение сократительной, диастолической функции

миокарда и, как следствие, — уменьшение вторично-гипоксических повреждений сердца и связанного с ним нарушения энергетического метаболизма, выражающегося в снижении активности ферментов как маркеров его повреждения.

Заключение

Таким образом, определяющим нарушением системной гемодинамики при остром отравлении пропранололом является артериальная гипотензия, в основе которой лежит низкий сердечный выброс как результат снижения УО и брадикардии. Дополнительный вклад в формирование артериальной гипотензии вносит снижение ОПСС. Основой нарушения системной гемодинамики является недостаточность производительной функции сердца как результат токсико-гипоксического повреждения миокарда и связанного с ним нарушения энергетического метаболизма. Ответная реакция сердечно-сосудистой системы на стимуляцию α_1 -адренорецепторов сердца и прессорное действие на сосуды, имеющаяся тенденция к изменению активности соответствующих ферментов, по-видимому, может являться патогенетически обоснованным подходом при наличии токсических концентраций пропранолола.

Литература

1. Эллехорн М. Дж. Медицинская токсикология. Диагностика и лечение отравлений у человека. М.: Медицина; 2003.
2. Лужников Е. А., Суходолова Г. И. Клиническая токсикология. М.: Медицина; 2008.
3. Snook C. P., Sigvaldason K., Kristinsson J. Severe atenolol and diltiazem overdose. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 2000; 38 (6): 661–665.
4. Яцинюк Б. Б., Сенцов В. Г., Долгих В. Т. Экспериментальные исследования изолированного сердца после острого отравления обзиданом (сократимость и метаболизм). Тез. Росс. науч. конф. «Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействий». Екатеринбург; 2008. 65–71.
5. Моисеев В. С., Киякбаев Г. К. Проблема классификации кардиомиопатий. Кардиология 2009; 49 (1): 65–70.
6. Мартынов А. И. Интенсивная терапия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 1998.
7. Стародубцев А. К., Архипова Д. Е., Сычев Д. А. Функциональные изменения β -адренорецепторов миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью. Эксперим. и клин. фармакология 2005; 68 (6): 59–66.
8. Desjars P., Pinaud M., Potel G. et al. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. Crit. Care Med. 1987; 15 (2): 134–137.
9. Yuan T. M., Kerns W. P., Tomaszewski C. A. et al. Insulin-glucose as adjunctive therapy for severe calcium channel antagonist poisoning. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1999; 37 (4): 463–474.
10. Яцинюк Б. Б. Методика катетеризации яремной вены и техника измерения центрального венозного давления у крыс. В кн.: Фундаментальные науки — практике здравоохранения. Омск; 2001.
11. Карпицкий В. В., Словеснов С. В., Рерих Р. А. Определение сердечного выброса у мелких лабораторных животных методом тетрополярной реографии. Патол. физиология и эксперим. терапия 1986; 1: 74–77.
12. Фархутдинов Р. Р., Лиховских В. А. Хемилюминесцентные методы исследования свободно-радикального окисления в биологии и медицине. Уфа; 1998.
13. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.; 1998.
14. Архипенко Ю. В. Повышение резистентности мембранных структур сердца, печени и мозга при адаптации к периодическому действию гипоксии и гипероксии. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2005; 140 (9): 257–260.
15. Афанасьев В. В. Неотложная токсикология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
16. Долгих В. Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. Бюл. СО РАМН 2001; 1: 73–81.
17. Корпачева О. В., Долгих В. Т. Изменение основного энергетического субстрата как способ защиты миокарда от ишемического повреждения при экспериментальной механической травме сердца. Патол. физиология и эксперим. терапия 2008; 4: 16–18.
18. Шейх-Заде Ю. Р., Галенко-Ярошевский П. А., Чередник И. Л. Фибрилляция предсердий: новое объяснение старого явления. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2002; 134 (7): 4–8.
19. Pereska Z. QT-marker of poisoning severity after acute exposure to anticholinesterase insecticides. [EUROTOX 2001, Istanbul, 13-16 Sept., 2001]. Toxicol. Lett. 2001; 123 (1): 96.
20. Кечкер М. И. Руководство по клинической кардиографии. М.; 2000.
21. Сазонтова Т. Г., Архипенко Ю. В. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов — равнозначных участников метаболизма. Патол. физиология и эксперим. терапия 2007; 3: 2–18.
22. Garbe T. R., Yukawa H. Common solvent toxicity: autoxidation of respiratory redox-cyclers enforced by membrane derangement. Z. Naturforsch. C. 2001; 56 (7–8): 483–491.
23. Ласукова Т. В., Арбузов А. Г., Маслов Л. Н. и соавт. Экстракт *Ganoderma lucidum* при диастолической дисфункции сердца и возникновение необратимых повреждений кардиомиоцитов в условиях ишемии и реперфузии изолированного сердца. Патол. физиология и эксперим. терапия 2008; 1: 22–25.
24. Афанасьев С. А., Розовская Ю. В., Фалалеева Л. П. и соавт. Сравнительная оценка ремоделирования сердца крысы после экспериментального стеноза коронарной артерии и криодеструкции. Бюл. эксперим. биологии и медицины 2009; 147 (6): 631–634.
25. Бояринов Г. А., Григорьев Е. В., Плотноков Г. П. и соавт. Медикаментозная профилактика реперфузионных повреждений при тромболитической терапии инфаркта миокарда. Общая реаниматология 2010; VI (1): 64–68.

Поступила 06.09.11