

# УСТОЙЧИВОСТЬ МИОКАРДА К ДЕФИЦИТУ КИСЛОРОДА И ГЛЮКОЗЫ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ (экспериментальное исследование)

В. В. Русаков, В. Т. Долгих

Омская государственная медицинская академия, Омск

## Myocardial Resistance to Oxygen and Glucose Deficiency in Severe Brain Injury: Experimental Study

V. V. Rusakov, V. T. Dolgikh

Omsk State Medical Academy, Omsk

*Целью* исследования явилось изучение сократимости сердца в различные сроки посттравматического периода и устойчивости миокарда к дефициту кислорода и глюкозы при тяжелой черепно-мозговой травме (ЧМТ). *Материалы и методы.* Эксперименты выполнены на 140 белых беспородных крысах-самцах с использованием методики изолированного изоволюметрически сокращающегося сердца по E. T. Fallen et al. через 1 ч, 1, 7, 30 суток после травмы. *Результаты.* Изменения сократительной функции сердца и его метаболизма регистрировались, начиная с 1 ч посттравматического периода, и в основном проявлялись на этапе реоксигенации после гипоксической пробы. Наиболее значительные нарушения выявлены через 1 сут после ЧМТ в группе животных с неблагоприятным течением посттравматического периода. Улучшение силовых и скоростных показателей сократимости изолированных сердец через 30 сут после травмы и их метаболизма сочеталось со снижением резистентности миокарда к гипоксии и дефициту глюкозы. *Заключение.* Тяжелая ЧМТ сопровождается депрессией сократимости сердца и возросшей зависимостью миокарда от обеспечения кислородом и глюкозой, что может быть связано с такими патогенетическими факторами, как гипоксия, нарушение биоэнергетики, окислительный стресс и нарушение баланса  $Ca^{2+}$ . *Ключевые слова:* черепно-мозговая травма, сердце, функционально-метаболические нарушения.

The purpose of the investigation was to study cardiac contractility in different periods of posttraumatic period and myocardial resistance to oxygen and glucose in severe brain injury (BI). *Materials and methods.* Experiments were made on 140 male albino rats, by using the isolated isovolumetrically contracted heart procedure, developed by E. T. Fallen et al., 1, 7, and 30 days after injury. *Results.* Changes in the contractile function of the heart and its metabolism were recorded since day 1 post-BI and they mainly appeared at the stage of reoxygenation after the hypoxic test. The most significant disorders were detected on day 1 after BI in the group of animals with a poor posttraumatic period. Improvement in contractility force and velocity of the isolated hearts following 30 days of injury and in their metabolism was attended by decreased myocardial resistance to hypoxia and glucose deficiency. *Conclusion.* Severe BI is accompanied by depressed cardiac contractility and an increased relationship of the myocardium to the supply with oxygen and glucose, which may be associated with pathogenetic factors, such as hypoxia, impaired bioenergetics, oxidative stress, and  $Ca^{2+}$  imbalance. *Key words:* brain injury, heart, functional and metabolic impairments.

Современный подход к трактовке изменений, возникающих в организме при черепно-мозговой травме (ЧМТ), основывается на следующем положении: патологическое воздействие на мозг в момент травмы не закончилось, а только началось [1]. Обусловлено это тем, что непосредственно после ЧМТ запускается комплекс саногенетических и патологических процессов, определяющих в дальнейшем восстановление или вторичное повреждение головного мозга. Важнейшими патогенетическими факторами, способствующими формированию названных вторичных повреждений, по мнению С. В. Царенко [1], являются гипоксемия и артериальная гипотония. В исследованиях [2, 3] показано значительное увеличение летальности среди пациентов с ЧМТ, имеющих нарушения кислородного баланса и системной гемодинамики.

Наряду с системой крови и аппаратом внешнего дыхания насыщение крови кислородом и его транспорт определяются состоянием сердечно-сосудистой системы. От состояния насосной функции сердца, в условиях нарушенной при ЧМТ ауторегуляции мозгового кровотока [3], может зависеть оксигенация и перфузия головного мозга и, следовательно, темпы восстановления его функций. В этой связи нами была поставлена цель — изучить сократимость сердца, в различные сроки посттравматического периода и устойчивость сердец крыс, перенесших тяжелую ЧМТ, к дефициту кислорода и глюкозы.

### Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 140 белых беспородных крысах-самцах массой 160–250 г. Опытные группы включали 119 животных, которым под эфирным наркозом наносилась

дозированная тяжелая ЧМТ по средней линии теменной области свободно падающим грузом определенной массы [4]. Контрольные группы в сериях, проведенных на целостном организме и изолированном сердце, включали соответственно 11 и 10 интактных крыс. Системную гемодинамику в течение 1 ч после травмы изучали с использованием метода тетраполярной реографии в модификации В. В. Карпицкого с соавт. [5]. ЭКГ регистрировали на электрокардиографе Schiller AT-1 (Германия), среднее артериальное давление (АДср.) измеряли в сонной артерии после ее катетеризации. Рассчитывали ударный объем (УО), ударный индекс (УИ), минутный объем крови (МОК), минутный индекс (МИ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). Через 1 ч, 1, 7 и 30 суток после ЧМТ изучали сократительную функцию сердца с использованием методики изолированного изолюмомически сокращающегося сердца по Е. Т. Fallen et al. [6]. При этом в сроки исследования через 1 и 7 суток перенесшие травму крысы, в зависимости от величины неврологического дефицита [7] и показателей сократимости миокарда, были разделены на подгруппы: I — с благоприятным (по 7 животных) и II — неблагоприятным (5 и 6 животных, соответственно) течением посттравматического периода. Неврологический дефицит у крыс с благоприятным течением посттравматического периода через 1 и 7 суток после ЧМТ составлял, соответственно,  $15,0 \pm 2,2$  и  $8,0 \pm 1,5$  балла, при неблагоприятном течении —  $28,0 \pm 4,1$  и  $19,0 \pm 3,6$  балла. Перфузию сердца осуществляли раствором Кребса-Хензеляйта, насыщенным карбогеном и содержащим (в ммоль/л): 120 NaCl, 4,8 KCl, 2,0 CaCl<sub>2</sub>, 1,2 MgSO<sub>4</sub>, 1,2 KН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub>, 20,0 NaHCO<sub>3</sub>, 10,0 глюкозы (температура раствора 37°C, рН=7,4).

После 30-минутной стабилизации работы сердца регистрировали диастолическое и систолическое давление в левом желудочке, рассчитывали развиваемое давление, скорости сокращения и расслабления миокарда левого желудочка. Устойчивость сердца травмированных крыс к дефициту кислорода и глюкозы оценивали во время 10-минутной их перфузии неоксигенированным раствором Кребса-Хензеляйта без глюкозы. Проба завершалась 20-минутной перфузией сердца исходным раствором [8].

После стабилизации работы сердца, по окончании гипоксической пробы и периода реоксигенации забирали перфузат, прошедший через коронарное русло, и определяли в нем концентрацию глюкозы, лактата и активность АсАТ с помощью реагентов фирмы «Hospitex» (Италия) на автоматическом биохимическом анализаторе «Марс» производства фирмы Medison (Корея). Потребление 1 граммом сухого миокарда за 1 мин глюкозы и выделение лактата рассчитывали на 1 мм рт. ст. развиваемого давления. Потерю кардиомиоцитами АсАТ вычисляли на единицу массы миокарда.

Биохимические исследования выполняли в Центральной научно-исследовательской лаборатории ОмГМА (зав. — профессор Т. И. Долгих). Статистическую обработку результатов проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Во время всего периода исследования (30 суток после травмы) погибло 39,3% животных, перенесших тяжелую ЧМТ. При этом основная часть крыс (36,4%) погибла непосредственно после травмы или в течение первого часа посттравматического периода. В эти сроки выявлялась нестабильность показателей системной гемодинамики с преобладанием у отдельных животных нарушений кровообращения по гиперкинетическому или гипокинетическому типу. Подобное различие гемодинамических нарушений трактуется большинст-

вом авторов как проявление разной локализации повреждений головного мозга [9, 10] и объясняется нарушением центральной регуляции функций сердечно-сосудистой системы при ЧМТ [11, 12].

Однако исследование сократительной функции сердца через 1 ч после травмы выявило изменения и в самом миокарде. Свидетельством этого было уменьшение скорости расслабления миокарда левого желудочка травмированных крыс уже на начальном этапе экспериментов на изолированных сердцах. Этот показатель в опытной группе составлял  $536 \pm 37$  мм рт. ст./с (в контроле —  $719 \pm 47$  мм рт. ст./с,  $p < 0,05$ ). Нарушение диастолической функции сердца животных, перенесших ЧМТ, сочеталось с увеличением на 41,8% ( $421 \pm 41,6$  МЕ/мин·кг по сравнению с  $297 \pm 27,5$  МЕ/мин·кг в контроле,  $p < 0,05$ ) потери кардиомиоцитами АсАТ и возрастанием на 29,8% ( $257 \pm 19,3$  нмоль/мин·г по сравнению с  $198 \pm 14,3$  нмоль/мин·г в контроле,  $p < 0,05$ ) потребления глюкозы на единицу выполняемой работы.

Создание условий дефицита кислорода и глюкозы вызывало значительные изменения сократимости изолированных сердец даже у контрольной группы животных. Уровень развиваемого левым желудочком давления к 10-й мин гипоксии снижался до 23,5% ( $p < 0,001$ ) исходных величин, а скорости сокращения и расслабления миокарда левого желудочка, соответственно, до 23,1% ( $p < 0,001$ ) и 18,5% ( $p < 0,001$ ) исходных значений. Нарушение функции основного потребителя энергии в клетке — сократительного аппарата — объясняется прекращением синтеза в митохондриях АТФ и быстрым снижением содержания в кардиомиоцитах креатинфосфата, а затем и АТФ [13]. Это закономерно приводит к уменьшению количества и скорости образования мостиков между актиновыми и миозиновыми нитями и, следовательно, снижению силы и скорости сокращения. Одновременно происходит формирование неразмыкающихся связей между некоторыми молекулами миозина и актина, приводящее к нарушению перемещения нитей в саркомере и возникновению контрактуры. По мере увеличения количества контрактур происходит нарушение растяжимости миокарда, затрудняющее наполнение сердца. В наших опытах это проявлялось устойчивым ростом уровня диастолического давления в левом желудочке. К окончанию гипоксической пробы оно увеличивалось с  $3,4 \pm 0,78$  мм рт. ст. до  $26,1 \pm 3,40$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ).

Через 10 мин гипоксии, сердца контрольных животных выделяли в коронарный проток  $143 \pm 12,9$  нмоль/мин·г лактата, что на 50,5% ( $p < 0,01$ ) больше, чем до начала пробы. В условиях дефицита кислорода в кардиомиоцитах нарушалось формирование пула молекул-акцепторов электронов (НАД<sup>+</sup> и НАДН<sup>+</sup>), а отсутствие последних приводило к остановке метаболизма

Динамика силовых и скоростных показателей изолированных сердец крыс через 1-е сутки после ЧМТ при проведении гипоксической пробы и последующей реоксигенации ( $M \pm m$ )

Показатель	Серии опытов	Исходные значения	Значения показателей на этапах исследований					Реоксигенация				
			Гипоксическая проба		Значения показателей на этапах исследований			Гипоксическая проба		Реоксигенация		
			30 с	3 мин	5 мин	10 мин	30 с	3 мин	5 мин	10 мин	20 мин	
Диастолическое давление, мм рт. ст.	K (n=10)	3,4±0,78	7,2±1,11#	12,9±1,93#	26,1±3,40#	19,4±1,62#	9,2±1,57#	7,7±1,56#	6,0±1,15	5,7±1,13		
	I (n=7)	3,6±0,30	9,2±0,75#	15,5±1,42#	25,9±2,63#	21,4±2,05#	12,4±1,16#	9,7±0,83#	8,1±0,87#	7,3±0,78#		
Систолическое давление, мм рт. ст.	II (n=5)	3,4±0,37	14,0±1,35#^*	21,8±1,93#^*	29,5±2,49#	26,2±2,97#	21,3±1,21#^*	19,1±1,75#^*	15,5±1,42#^*	15,2±1,34#^*		
	K (n=10)	47,4±2,16	34,5±2,4#	30,1±2,8#	29,4±2,7#	41,2±1,9	44,5±3,5	44,4±2,4	40,6±2,9	39,0±2,6#		
Развиваемое давление, мм рт. ст.	I (n=7)	43,2±3,4	27,1±2,6#	29,0±2,7#	31,1±2,6#	40,3±3,2	39,5±2,8	39,5±2,8	37,1±2,9	36,8±3,3		
	II (n=5)	32,3±2,8#^*	24,5±2,2^	26,1±2,1	34,8±2,8	35,4±3,4	38,6±2,5	36,2±3,1	34,7±2,7	33,9±2,5		
Скорость сокращения, мм рт. ст./с	K (n=10)	43,9±2,7	31,0±2,4#	22,9±1,3#	16,5±1,6#	21,7±2,2#	34,6±3,6	36,7±3,2	34,6±2,9#	33,3±2,3#		
	I (n=7)	39,6±3,5	21,7±1,9#^	19,8±1,5#	15,6±1,6#	18,9±2,0#	27,1±2,3#	29,8±2,5#	29,0±2,4#	29,5±2,1#		
Скорость расслабления, мм рт. ст./с	II (n=5)	28,9±2,4#^*	16,9±1,3#^	12,1±1,2#^*	7,9±0,8#^*	9,2±0,7#^*	17,3±1,6#^*	17,1±1,9#^*	19,2±1,6#^*	18,7±1,8#^*		
	K (n=10)	886±84	576±34#	447±28#	323±17#	375±41#	615±54#	696±60	663±45#	637±35#		
Скорость расслабления, мм рт. ст./с	I (n=7)	723±63	392±27#^	364±32#	308±29#	307±27#	492±38#	527±54#	543±47#	536±52#		
	II (n=5)	535±42#^*	327±31#^	240±20#^*	207±18#^*	205±19#^*	348±27#^*	403±36#^	396±31#^*	372±28#^*		
Скорость расслабления, мм рт. ст./с	K (n=10)	719±47	321±26#	289±23#	211±15#	208±25#	451±58#	522±57#	468±40#	462±30#		
	I (n=7)	509±44^	207±16#^	201±14#^	175±12#	156±10#	312±28#	361±29#^	372±35#	359±31#^		
II (n=5)	382±36^	148±17#^*	118±11#^*	96±11#^*	87±9#^*	248±21#^	240±18#^*	264±22#^*	220±25#^*			

**Примечание.** К — контроль; I и II — подгруппы животных с благоприятным и неблагоприятным течением посттравматического периода; # —  $p < 0,05$  по сравнению с исходными значениями; ^ — с контролем; \* — между подгруппами.

глюкозы на этапе анаэробного гликолиза. Накопление избытка лактата и, как следствие, формирование ацидоза, способствовало дальнейшему нарушению энергетических процессов и сократимости миокарда.

20-минутная перфузия изолированных сердец исходным раствором, насыщенным карбогеном, способствовала быстрому восстановлению показателей сократимости миокарда, которые, однако, не достигали исходных величин. Развиваемое левым желудочком давление было ниже исходного на 24,1% ( $p < 0,01$ ), а скорости сокращения и расслабления, соответственно, на 28,1% ( $p < 0,02$ ) и 35,7% ( $p < 0,001$ ). Быстрое восстановление сократительной функции перенесшего ишемию миокарда объясняется вымыванием при реперфузии из него метаболитов, ранее сдерживавших сократительную активность [13]. Одновременно, восстановление оксигенации сердца приводит к резкому увеличению образования в кардиомиоцитах активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [14]. Происходит накопление в клетках миокарда избытка  $Ca^{2+}$ , значительная часть которого фиксируется в митохондриях в виде комплекса с фосфатами и липидами и разобщает процессы окисления и фосфорилирования. Поэтому восстановление сократимости сердца после ишемии в наших опытах было неполным.

Сердца крыс после ЧМТ хуже переносят условия гипоксии и дефицита субстратов, что проявлялось более выраженной депрессией сократимости и большими нарушениями метаболизма. Указанные отличия были наибольшими в период реоксигенации после пробы. При этом развиваемое левым желудочком давление в опыте было снижено на 25,2% ( $p < 0,05$ ), а скорости сокращения и расслабления миокарда левого желудочка, соответственно, составляли 79,0% ( $p < 0,05$ ) и 65,6% ( $p < 0,001$ ) от значений в контроле. Гипоксические и реоксигенационные повреждения мембран кардиомиоцитов способствовали увеличению потери опытными сердцами АсАТ на 36,1% ( $p < 0,02$ ) по сравнению с контролем. Миокард травмированных крыс на 33,3% ( $p < 0,05$ ) больше потреблял глюкозы и на 43,7% ( $p < 0,05$ ) больше выделял лактата, чем в контроле.

Увеличение показателей сократимости миокарда после периода гипоксии сопровождается быстрым использованием запасов креатинфосфата и АТФ. Степень дальнейшего восстановления функций сердца, по мнению В. И. Капелько [13], зависит от состояния митохондрий. Наличие поврежде-

ний электронно-транспортной цепи даже в части митохондрий способствует отставанию скорости ресинтеза АТФ от потребностей сократительного аппарата. Формирующиеся в посттравматическом периоде повреждения этих органелл могут способствовать возрастанию чувствительности сердца к дефициту кислорода и глюкозы, что проявлялось в нашем исследовании изменением их сократимости и метаболизма.

Через 1 сутки после ЧМТ показатели сократительной функции изолированных сердец крыс с благоприятным (I группа) и неблагоприятным (II группа) течением посттравматического периода существенно отличались (см. таблицу). Систолическое и развиваемое давления в левом желудочке сердец животных II группы, соответственно, на 25,2% ( $p<0,05$ ) и 27,0% ( $p<0,05$ ) были ниже, чем у крыс I группы. На 26,0% ( $p<0,05$ ) и 25,0% различались скорости сокращения и расслабления миокарда левого желудочка. Причем, если в группе животных с благоприятным течением посттравматического периода от контрольных значений отличалась лишь скорость расслабления миокарда (она была меньше на 29,2%,  $p<0,01$ ), то в группе крыс с неблагоприятным течением все силовые и скоростные показатели были снижены по отношению к контролю. Показатели сократимости сердец животных II группы, этого срока наблюдения были самыми низкими в посттравматическом периоде. Систолическое и развиваемое давления составляли, соответственно, 68,1 и 65,8%, а скорости сокращения и расслабления — 60,4 и 53,1% от контрольных значений.

Проведение гипоксической пробы выявило более значительную депрессию сократимости сердец I группы по отношению к контролю в первые 3 мин бескислородной перфузии. Изменения включали более выраженный рост диастолического давления, снижение развиваемого давления и скоростей сокращения и расслабления миокарда. Последующая гипоксическая перфузия и реоксигенация сердец животных из группы с благоприятным течением посттравматического периода обнаружили нарушение восстановления после пробы скорости расслабления миокарда. К 20-й мин реоксигенации этот показатель на 22,3% ( $p<0,05$ ) был ниже значений в контроле.

Значительно большее повреждающее действие дефицит кислорода и глюкозы оказал на сердца животных с неблагоприятным течением посттравматического периода. Силовые и скоростные показатели сократимости миокарда травмированных крыс существенно отставали не только от контрольных величин, но и от значений в группе крыс с благоприятным течением. Степень восстановления после пробы сократительной способности сердец животных в этой группе была наименьшей. К окончанию экспери-

мента уровень диастолического давления в левом желудочке перенесших ЧМТ крыс в 4,5 раза ( $p<0,001$ ) превышал исходные величины. Развиваемое давление составляло 64,7% ( $p<0,01$ ), а скорости сокращения и расслабления, соответственно, 69,5% ( $p<0,02$ ) и 57,6% ( $p<0,01$ ) от исходных значений.

Через 7 суток после травмы показатели сократимости сердец крыс с благоприятным течением посттравматического периода практически не отличались от контрольных величин. Различия с контролем этих же показателей сердец животных II группы были менее выражены, чем через 1 сутки после ЧМТ, но, тем не менее, величина развиваемого давления была меньше, чем в контроле на 20,7% ( $p<0,05$ ), скорость сокращения — на 28,3% ( $p<0,05$ ), скорость расслабления — на 29,9%.

Прекращение оксигенации перфузионного раствора и удаление из него глюкозы выявили значительные различия в динамике показателей сократимости сердец животных, перенесших ЧМТ, с благоприятным и неблагоприятным течением посттравматического периода. Больше отличались значения диастолического давления и скорости расслабления миокарда левого желудочка. Диастолическое давление к окончанию периода восстановления после пробы во II группе животных было в 2 раза выше, чем в I группе ( $14,6\pm 1,4$  мм рт. ст. по сравнению с  $7,3\pm 0,8$  мм рт. ст.,  $p<0,001$ ). Различия между группами в скорости расслабления достигали 98%. Выявленные нарушения могут быть связаны со значительными повреждениями в кардиомиоцитах сердец крыс II группы  $\text{Ca}^{2+}$ -насоса саркоплазматического ретикулума и  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменного механизма, ответственных за быстрое удаление избытка  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазмы и обеспечение диастолического расслабления миокарда.

При благоприятном течении посттравматического периода устойчивость сердец крыс к гипоксии к 7 сут после ЧМТ практически не отличалась от контроля. В группе травмированных животных с неблагоприятным течением в ответ на дефицит кислорода и глюкозы отмечалась более выраженная по отношению к контролю депрессия сократимости.

К 30-м суткам посттравматического периода сократительная функция сердец крыс, перенесших ЧМТ, значительно улучшалась. Сохранялось лишь нарушение диастолической функции, проявлявшееся депрессией скорости расслабления миокарда левого желудочка ( $521\pm 43$  мм рт. ст./с по сравнению с  $719\pm 47$  мм рт. ст./с в контроле,  $p<0,01$ ). Биохимические исследования перфузата, прошедшего через коронарные сосуды, в этот срок после травмы не обнаружили достоверных отличий от контроля.

Однако, гипоксическая перфузия без глюкозы выявляла снижение компенсаторно-приспособительных способностей сердец крыс и в этот пе-

риод после травмы. Через 30 с от начала гипоксической пробы диастолическое давление в опытной группе было на 72,2% ( $p < 0,001$ ) выше, чем в контроле, а развиваемое давление, скорости сокращения и расслабления, соответственно, на 25,5% ( $p < 0,05$ ), 18,6% ( $p < 0,05$ ) и 34,0% ( $p < 0,01$ ) ниже. Депрессия силовых и скоростных показателей к концу периода реоксигенации после гипоксической пробы была также значительной, чем в контроле, но степень была наименьшей за весь период наблюдения.

Гипоксия вызывала большее, чем в контроле, выделение опытными сердцами в коронарный проток лактата ( $179,0 \pm 10,8$  нмоль/мин·г по сравнению с  $143,0 \pm 12,9$  нмоль/мин·г в контроле,  $p < 0,05$ ) и АсАТ ( $487,0 \pm 32,3$  МЕ/мин·кг по сравнению с  $365,0 \pm 34,7$  МЕ/мин·кг в контроле,  $p < 0,05$ ). Последующая реоксигенация к признакам повреждения митохондрий и сарколеммы добавляла низкую эффективность использования субстратов сердцами травмированных животных. Потребление глюкозы на 1 мм рт. ст. развиваемого давления было на 36,2% больше, чем в контроле ( $282,0 \pm 19,9$  нмоль/мин·г по сравнению с  $207,0 \pm 19,1$  нмоль/мин·г в контроле,  $p < 0,02$ ).

Можно предположить, что в основе депрессии сократимости миокарда в посттравматическом периоде и снижении устойчивости его к дефициту кислорода и глюкозы лежит повреждающее действие на сердце следующих патогенетических факторов, участвующих в формировании травматической болезни, — гипоксии, нарушений биоэнергетики, окислительного стресса, нарушения гомеостаза  $Ca^{2+}$  [1, 15–17].

ЧМТ, начиная с первых часов посттравматического периода, способствует формированию тяжелой степени тканевой (биоэнергетической) гипоксии, одним из проявлений которой является развитие окислительного стресса [16]. При дефиците кислорода нарушение работы дыхательной цепи митохондрий сопровождается увеличением продукции супероксида. Он реагирует с железосодержащими центрами с высвобождением  $Fe^{2+}$ , либо взаимодействует с оксидом азота, образуя пероксинитрит [18]. Оба процесса способствуют индукции ПОЛ [19].

Одной из основных мишеней при ПОЛ являются тиоловые группы белков. Окисление тиоловых групп АДФ/АТФ обменника способствует набуханию матрикса митохондрий, разрыву внешней мембраны или образованию в ней больших белковых пор и выходу из митохондрий цитохрома *c*. Потеря митохондриями цитохрома *c* вызывает торможение дыхательной цепи и усиление образования супероксида, что формирует порочный круг [12]. Ингибирование дыхательной цепи в результате ПОЛ может быть связано не только с набуханием матрикса митохондрий и потерей ими цитохрома *c*, но также с прямым

действием продуктов липопероксидации на перенос электронов.

Интенсивные процессы ПОЛ приводят к модификации мембранных фосфолипидов, что сопровождается уменьшением текучести мембраны, мембранного потенциала, увеличением проницаемости мембраны для различных ионов [20]. Увеличение проницаемости внутренней мембраны митохондрий способствует входу в них катионов, прежде всего  $K^+$ , который является основным катионом цитоплазмы. Наряду с одновременным входом фосфата через специальный переносчик во внутренней мембране это приводит к увеличению осмотического давления в матриксе и его набуханию [18].

Изменение проницаемости сарколеммы приводит к увеличению внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ . Возрастание содержания  $Ca^{2+}$  в клетке может иметь и другой генез. В условиях дефицита кислорода концентрация ионов  $Na^+$  в кардиомиоцитах быстро увеличивается за счет активации  $Na^+/H^+$ -обмена под действием внутриклеточного ацидоза и снижения выведения  $Na^+$  посредством АТФ-зависимого  $Na^+/K^+$ -насоса [21]. Последующий выход ионов  $Na^+$  с помощью  $Na^+/Ca^{2+}$ -обменника приводит к перегрузке клетки ионами  $Ca^{2+}$ . Последний вызывает активацию  $Ca^{2+}$ -зависимых протеаз и фосфолипазы  $A_2$  [22]. Формирующийся неконтролируемый протеолиз может стать причиной острого повреждения кардиомиоцитов. Кроме этого, при повышении содержания  $Ca^{2+}$  в саркоплазме он начинает поглощаться митохондриями, аккумулироваться в их матриксе и разобщать окисление с фосфорилированием, нарушая биоэнергетику кардиомиоцитов.

## Заключение

Таким образом, в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы отмечалось снижение сократимости миокарда и устойчивости сердец крыс к дефициту кислорода и глюкозы. Названные нарушения регистрировались, начиная с 1 ч посттравматического периода, когда изменение насосной функции миокарда и его метаболизма в основном проявлялись на этапе реоксигенации после гипоксической пробы и включали, прежде всего, изменения скорости расслабления миокарда левого желудочка. Наиболее значительные нарушения сократимости миокарда и его реакции на гипоксию выявлялись спустя 1 сут после травмы в группе животных с неблагоприятным течением посттравматического периода. Через 7 суток после ЧМТ сохранялось снижение устойчивости сердец к дефициту кислорода, преимущественно проявлявшееся нарушением диастолической функции сердец животных II группы. Улучшение силовых и скоростных пока-

зателей сократимости изолированных сердец травмированных крыс через 30 сут после ЧМТ и их метаболизма сочеталось, тем не менее, со снижением резистентности к гипоксии и дефициту нутриентов. По нашему мнению, формирование

в острейшем периоде тяжелой ЧМТ выявленных нарушений может быть связано с такими патогенетическими факторами как гипоксия, нарушение биоэнергетики, окислительный стресс, нарушение баланса  $\text{Ca}^{2+}$ .

#### Литература

1. Царенко С. В. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы. М.: ОАО Издательство Медицина; 2005.
2. Gentleman D. Causes and effects of systemic complications among severely head injured patients transferred to a neurosurgical unit. *Int. Surg.* 1992; 77: 297–302.
3. Prough D. S. Perioperative management of head trauma. In.: Pap. 72nd Clin. and sci. congr. int. anesth. res. soc. Orlando; 1998. 91–99.
4. Соколова Т. Ф. Иммунореактивность организма при тяжелой черепно-мозговой травме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск; 1986.
5. Карпицкий В. В., Словеснов С. В., Перих Р. А. Определение сердечного выброса у мелких лабораторных животных методом тетраполярной реографии. *Патол. физиология и эксперим. терапия.* 1986; 1: 74–77.
6. Fallen E. T., Elliott W. G., Gorlin R. Apparatus for study of ventricular function and metabolism in the isolated rat. *J. Appl. Physiol.* 1967; 22 (4): 836–839.
7. Лысенков С. П., Корпачев В. Г., Тель Л. З. Балльная оценка общего состояния крыс, перенесших клиническую смерть. В кн.: Клиника, патогенез и лечение неотложных состояний. Новосибирск; 1982. 8–13.
8. Долгих В. Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск; 1987.
9. Драгушкин Ю. В. Автоматизированная диагностика и коррекция волевических, метаболических и гемодинамических нарушений у больных хирургического профиля: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рязань; 1996.
10. Мадорский С. В., Пясецкая М. В., Ильичева Р. Ф. Нарушения системной гемодинамики в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. *Вопр. нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко* 1988; 6: 25–29.
11. Молчанов И. В. Принципы интенсивной терапии изолированной черепно-мозговой травмы. *Анестезиология и реаниматология* 2002; 3: 12–17.
12. Садчиков Д. В., Колесов В. Н., Лежнев А. Г. Нарушение компонентов церебрального гомеостаза у больных в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. *Анестезиология и реаниматология* 2003; 2: 49–51.
13. Капелько В. И. Эволюция концепций и метаболическая основа ишемической дисфункции миокарда. *Кардиология* 2005; 9: 55–61.
14. Литвицкий П. Ф. Патогенные и адаптивные изменения в сердце при его регионарной ишемии и последующем возобновлении коронарного кровотока. *Патол. физиология и эксперим. терапия* 2002; 2: 2–12.
15. Зяблицев С. В. Патогенез нарушений функционирования нейроморальных регуляторных систем в остром периоде травматической болезни при черепно-мозговой травме: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Донецк; 2005.
16. Кармен Н. Б. К механизму нейропротекторного действия клонидина. *Анестезиология и реаниматология* 2005; 3: 53–57.
17. DeWitt D. S., Jenkins L. W., Prough D. S. Enhanced vulnerability to secondary ischemic insults after experimental traumatic brain injury. *N. Horizons* 1995; 3: 376–383.
18. Владимиров Ю. А. Дизрегуляция проницаемости мембран митохондрий, некроз и апоптоз. В кн.: Крыжановский Г. Н. (ред.) *Дизрегуляторная патология: Руководство для врачей и биологов.* М.: Медицина; 2002. 127–156.
19. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Медицина; 1972.
20. Slater T. F. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem. J.* 1984; 222: 1–15.
21. Писаренко О. И., Студнева И. М., Серебрякова Л. И. и др. Защита миокарда крыс селективным ингибитором  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмена и ишемическим preconditionированием. *Кардиология* 2005; 2: 37–44.
22. Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина; 1989.

Поступила 18.03.06

### Уважаемые коллеги!

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии РАМН, Национальный Совет по реанимации и фирма «Chigana» с эксклюзивным представителем в России фирмой «Соло» с 01 по 08 июля 2007 года проводят V ежегодный симпозиум с международным участием на тему: «**Острое повреждение легких, острый респираторный дистресс синдром, пневмонии при критических состояниях**». На симпозиуме планируется обсуждение механизмов развития, структурных изменений в легких, вопросов ранней диагностики, клиники и лечения ОПЛ, ОРДС и пневмоний. Симпозиум будет проходить в Праге.

Статьи участников симпозиума публикуются в журнале «Общая реаниматология» №3 за 2007 год (подробные «Правила для авторов» смотри в журнале «Общая реаниматология» №5–6 за 2006 год и на сайте института: [www.niioramr.ru](http://www.niioramr.ru) и сайте [www.critical.ru](http://www.critical.ru)). В связи с участием в работе симпозиума иностранных ученых планируется публикация статей на английском языке. Статьи для публикации на русском и английском языках просьба направлять в редакцию Журнала до 1 марта 2007 года.

Просим подтвердить Ваше согласие в работе симпозиума до 1 марта 2007 года в оргкомитет профессору Голубеву Аркадию Михайловичу по адресу: 107031, г. Москва, ул. Петровка, дом 25, строение 2, ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, с указанием числа участников, контактного телефона, факса и электронного адреса.

**Контактные телефон/факс: 650-96-77; телефон: 694-69-84.**

**E-mail: [niioramr@mediann.ru](mailto:niioramr@mediann.ru).**

Стоимость участия в симпозиуме — 916 евро на одного человека при размещении в двухместном номере; — 1096 евро на одного человека при размещении в одноместном номере, включая авиаперелет Москва — Пардубице — Москва, трансфер Пардубице — Прага — Пардубице, проживание в отеле, оформление виз, мед. страховку, экскурсионную Программу.

**Оргкомитет симпозиума**