

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ФОРМИРОВАНИИ КАРДИОДЕПРЕССИИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ИЗОЛИРОВАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ (экспериментальное исследование)

В. В. Русаков, В. Т. Долгих, В. И. Чесноков, Н. Н. Солодников

ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия,
Кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии

Role of Oxidative Stress in the Development of Cardiac Depression in Severe Isolated Brain Injury (Experimental Study)

V. V. Rusakov, V. T. Dolgikh, V. I. Chesnokov, N. N. Solodnikov

Department of Pathophysiology with a Course of Clinical Pathophysiology,
Omsk State Medical Academy

Цель исследования – изучение роли окислительного стресса в формировании структурно-метаболических нарушений сердца при тяжелой изолированной черепно-мозговой травме (ЧМТ). **Материал и методы.** В экспериментах на 66 белых беспородных крысах-самцах изучено влияние ЧМТ на показатели хемилюминесценции сыворотки крови и сократимость изолированных сердец крыс по E. T. Fallen et al. Процессы липопероксидации ингибировали путем применения внутривентрикулярно за 24 и 1 ч до травмы или непосредственно после ЧМТ антиоксиданта карнозина (100 мг/кг). **Результаты.** Через 1 ч после тяжелой изолированной ЧМТ возрастала интенсивность свободнорадикальных процессов, что сочеталось с косвенными признаками повреждений мембран кардиомиоцитов, депрессией сократимости сердец крыс и снижением их устойчивости к гипоксии, реоксигенации и нагрузке ритмом высокой частоты. Введение животным карнозина способствовало нормализации показателей хемилюминесцентного анализа на фоне высокой общей антиоксидантной способности сыворотки крови. Эффект препарата зависел от сроков его применения и был большим при использовании карнозина за 24 и 1 ч до травмы. На этапе реоксигенации после гипоксической пробы было отмечено достоверное увеличение, по отношению к группе сравнения, развиваемого давления, скорости сокращения и расслабления миокарда левого желудочка, а также снижение активности АсАТ во всех пробах коронарного протока. Была выявлена отрицательная корреляционная зависимость между амплитудой вспышки и скоростью расслабления миокарда получавших препарат животных. **Заключение.** Улучшение сократительной функции сердец травмированных крыс и увеличение мощности механизмов, ответственных за транспорт Ca^{2+} , при использовании антиоксиданта карнозина позволяет утверждать, что окислительный стресс является одним из патогенетических факторов кардиодепрессии при тяжелой изолированной ЧМТ. **Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, сердце, окислительный стресс, карнозин.

Objective: to study the role of oxidative stress in the development of cardiac structural and metabolic disorders in severe isolated brain injury (BI). **Materials and methods.** The impact of BI on the parameters of serum chemiluminescence and the contractility of isolated rat hearts were studied in experiments on 66 outbred male albino rats, as described by E. T. Fallen et al. Lipid peroxidation processes were inhibited, by intraperitoneally injecting the antioxidant carnosine (100 mg/kg) 1 and 24 hours before or just after BI. **Results.** The rate of free radical processes rose an hour after severe isolated BI, which was associated with the indirect signs of cardiomyocytic membrane damages, depressed rat heart contractility, and their diminished resistance to hypoxia, reoxygenation, and exercise by high rhythm. Administration of carnosine to the animals favored the normalization of chemiluminescent values with the high overall antioxidative capacity of serum. The effect of the agent depended on the time of its use and it was high when carnosine was injected 1 and 24 hours before injury. At the stage of reoxygenation after the hypoxic test, there was a significant increase in evolving pressure, the rate of left ventricular myocardial contraction and relaxation, and a reduction in AsAT activity in all coronary duct tests, as compared with the controls. A negative correlation was found between the burst amplitude and the myocardial relaxation rate in the animals receiving the agent. **Conclusion.** Improved cardiac contractility and increased capacities of the mechanisms responsible for Ca^{2+} transport due to the use of the antioxidant carnosine allow one to state that oxidative stress is one of the pathogenetic factors of cardiac depression in severe isolated BI. **Key words:** brain injury, heart, oxidative stress, carnosine.

Имеются данные, что уже в первые часы посттравматического периода происходит формирование тяжелой степени тканевой (биоэнергетической) гипоксии [1]. При этом в условиях снижения доставки кислорода к клетке формируется сложный многоступенчатый процесс, заключительным этапом которого является нарушение электронтранспортной функции терминального участка дыхательной цепи [2]. Одним из проявлений указанных нарушений является активация свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1]. Это происходит на фоне быстрого истощения активности ферментативной и, особенно, низкомолекулярной антиоксидантных систем, что приводит к развитию тяжелого окислительного стресса в ранние сроки после травмы [3]. В избытке образующиеся свободные радикалы могут вызывать окислительную модификацию различных структур клеток организма: фосфолипидов мембран, ДНК, клеточных белков с последующей утратой их биологической активности [4].

В ранее проведенных исследованиях нами выявлено формирование депрессии сократительной способности сердец крыс при тяжелой черепно-мозговой травме (ЧМТ) и существенное увеличение зависимости изолированных сердец травмированных крыс от насыщения перфузионного раствора кислородом и глюкозой, содержания в нем кальция, натрия, значений рН и частоты стимуляции [5, 6]. В этой связи, цель работы — изучить роль активации процессов липопероксидации и свободнорадикального повреждения мембран кардиомиоцитов в формировании структурно-метаболических нарушений сердца при тяжелой изолированной ЧМТ.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 66 белых беспородных крысах-самцах массой 170–240 г. Животные были разделены на четыре группы. Контрольная группа составила 10 интактных крыс. Группа сравнения включала 29 животных, у которых под эфирным наркозом моделировалась тяжелая изолированная ЧМТ посредством удара по средней линии теменной области головы свободно падающим грузом рассчитанной массы [7]. О тяжести наносимой, таким образом, травмы может свидетельствовать характерная клиническая картина посттравматического периода и патоморфологические изменения головного мозга [7]. В 2 опытные группы вошли крысы, которым непосредственно после ЧМТ ($n=14$) или за 24 и 1 ч до травмы ($n=13$) внутривенно вводили карнозин в дозе 100 мг/кг (препарат предоставлен проф. А. А. Болдыревым).

Через 1 ч после травмы у наркотизированных нембуталом (25 мг/кг) крыс опытных групп и группы сравнения, а также у интактных животных забирали сердце и изучали его сократимость, используя модель изолированного изоволюмически сокращающегося сердца по Е. Т. Fallen et al. [8]. Проточную нормоксическую перфузию сердца осуществляли насыщенным карбогеном (95% O_2 и 5% CO_2) раствором Кребса-Хензелята (рН=7,4) под давлением 70 мм рт. ст. при температуре 37°C, обеспечиваемой ультраатермостатом VT-8 (Россия). Работа сердца с частотой 240 мин⁻¹ достигалась посредством подачи прямоугольных импульсов длительностью 3 мс и напряжением на 10% выше порогового от электростимулятора ЭС-50-1 (Россия). Через 30 мин стабилизации работы сердца и после завершения последующих этапов эксперимента на изолированном

сердце записывали кривую давления в левом желудочке. Рассчитывали диастолическое, систолическое, развиваемое давление, максимальные скорости сокращения и расслабления миокарда левого желудочка. Функциональные резервы сердца после ЧМТ оценивали с использованием следующих приемов: 1) гипоксическая проба, при которой в течение 10 мин перфузия сердца осуществлялась раствором с меньшим напряжением кислорода в перфузате (вместо 600 — 150 мм рт. ст.) и без глюкозы с последующей 20-минутной реоксигенацией; 2) нагрузка ритмом высокой частоты, при которой частота стимуляции сердца внезапно увеличивалась с 240 до 300, 400 и 500 мин⁻¹.

Одновременно с забором у животных сердца собирали кровь, которую для получения сыворотки центрифугировали при 2700 г в течение 30 мин на центрифуге Элекон ЦЛМН-Р10-01 (Россия). Активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) определяли кинетическим методом. Активность процессов свободнорадикального окисления оценивали методом хемилюминесценции сыворотки крови при добавлении сернокислого железа. Измерения проводили на хемилюминометре «ХЛ-003» с пакетом программ. Настройку и стабильность прибора проверяли по свечению вторичного эталона СФХМ-1 (ЖС-19; ГОСТ 9411-81). Эталон прокалиброван по стандартному радиоломинесцентному источнику Гастинга-Вебера. Максимальная интенсивность излучения эталона лежит в диапазоне 500–550 нм. Регистрировали следующие показатели в условных единицах (у. е. $1,01 \times 10^5$ квант/с 4π) по отношению к эталону свечения: амплитуду быстрой вспышки, характеризующую концентрацию предсуществующих гидроперекисей липидов, образовавшихся в системе до введения Fe^{2+} , а также интенсивность медленного свечения (светосумму) как показатель интенсивности свободнорадикальных реакций, протекающих в гидрофобной фазе мембран или липопротендов, и способности ингибиторов к перехвату липидных радикалов. Общую антиоксидантную способность сыворотки крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-системы Labor Diagnostika Nord GmbH and Co. KG. Для расчета значений общей антиоксидантной способности использовали компьютерную программу для иммуноферментного анализа «Genesis».

Перфузат, прошедший через коронарное русло изолированных сердец, собирали после стабилизации работы сердца, по окончании гипоксической пробы и периода реоксигенации. В коронарном протоке определяли концентрацию глюкозы, лактата и активность АсАТ ранее описанными методами [5]. Потребление сердцем за 1 мин глюкозы и выделение лактата рассчитывали на 1 мм рт. ст. развиваемого давления и 1 г сухого миокарда. Потерю кардиомиоцитами АсАТ вычисляли на 1 кг сухого миокарда за 1 мин. Биохимические исследования выполняли в Центральной научно-исследовательской лаборатории ОмГМА (зав. — д. м. н., профессор Т. И. Долгих, зав. биохимическим отделом ЦНИЛ — к. м. н. Т. В. Притыкина). Статистическую обработку выполняли, используя *t*-критерий Стьюдента и коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

Изменение соотношения активности прооксидантных и антиоксидантных ферментов сыворотки крови через 1 ч после тяжелой изолированной ЧМТ свидетельствовало об интенсификации свободнорадикальных процессов. Это проявлялось возрастанием в 3,6 раза ($p<0,001$) амплитуды быстрой вспышки и увеличением в 2,2 раза ($p<0,001$) величины светосуммы (табл. 1). Если в норме в организме процессы ПОЛ и активность антиоксидантной системы представляют динамическую систему, находящуюся в равновесии [9], то увеличение интенсивности свободнорадикальных процессов при

Влияние карнозина на показатели хемилюминесценции сыворотки крови крыс, перенесших тяжелую ЧМТ ($M \pm m$)

Показатель	Значения показателей по группам			
	Контроль (n=10)	ЧМТ (n=21)	ЧМТ+карнозин (n=11)	Карнозин+ЧМТ (n=10)
Светосумма, у. е. • мин	1,28±0,12	2,82±0,17*	1,93±0,22*,**	1,26±0,17**
Вспышка, у. е.	0,69±0,04	2,49±0,37*	0,85±0,15**	0,70±0,07**

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: * — $p < 0,05$ — достоверное различие по сравнению с контролем; ** — $p < 0,05$ — достоверное различие по сравнению со значениями показателей в группе животных, перенесших ЧМТ и не получавших карнозин.

ЧМТ сочеталось в нашем исследовании с уменьшением на 14,5% ($p < 0,05$) общей антиоксидантной способности сыворотки крови травмированных крыс.

Активация процессов ПОЛ приводит к модификации мембранных фосфолипидов клеток, следствием чего является уменьшение текучести мембран, мембранного потенциала, увеличение проницаемости мембран для различных ионов [10]. Вероятно, следствием описанных процессов в остром периоде тяжелой ЧМТ явилось повышение активности в сыворотке крови травмированных крыс ферментов, имеющих определенную органоспецифичность. Через 1 ч после травмы была выявлена тенденция к росту активности в крови фермента с невысокой кардиоспецифичностью — АсАТ ($205 \pm 21,5$ МЕ/л по сравнению с $144 \pm 16,7$ МЕ/л в контроле, $p > 0,05$). Одновременно статистически значимо повышалась активность более органоспецифичного фермента [11] — КФК-МВ. Его активность возрастала на 37,7% ($230 \pm 16,7$ МЕ/л по сравнению с $167 \pm 8,3$ МЕ/л в контроле, $p < 0,02$), а через 3 ч после травмы — в 2,3 раза (до $378 \pm 17,2$ МЕ/л, $p < 0,001$). Последнее может косвенно свидетельствовать о гибели кардиомиоцитов или о существенном повышении проницаемости сарколеммальной мембраны, т. е. являться следствием серьезных, но обратимых нарушений в миокарде. Однако, по мнению В. А. Амелюшкиной с соавт. [11], истечение из клеток таких больших белковых молекул, какими являются КФК-МВ, может происходить только при нарушении целостности плазматической мембраны миоцитов в результате их гибели.

Депрессия сократительной способности сердец травмированных крыс, выявленная нами ранее [5, 6], проявлялась изменениями скоростных и силовых показателей сократимости, более выраженными на этапе реоксигенации после нагрузочных проб. Для выявления значимости активации процессов липопероксидации и свободнорадикального повреждения мембран кардиомиоцитов в формировании посттравматических изменений функций сердца с профилактической и лечебной целями травмированным животным внутрибрюшинно вводился антиоксидант карнозин, являющийся специфическим компонентом возбудимых тканей позвоночных и обладающий выраженными антиоксидантными свойствами [12]. Имеются данные о снижении продукции активных форм кислорода под действием препарата в условиях гиперактивации глутаматных рецепторов *in vitro*, что препятствует апоптозу нейронов [13]. Уста-

новлено, что, ингибируя ПОЛ мембранных структур мозга, карнозин способствует эффективной защите головного мозга в постишемическом периоде [12, 14]. Описано торможение дипептидом процессов ПОЛ и увеличение общей антиоксидантной активности на модели острой аминокликозидной ототоксичности и в условиях острой акустической травмы [15].

В нашем исследовании применение карнозина после тяжелой ЧМТ сопровождалось смещением соотношения между прооксидантами и антиоксидантами в сторону последних (табл. 1). Это проявлялось уменьшением на 31,6% ($p < 0,01$) светосуммы и снижением на 65,9% ($p < 0,001$) амплитуды быстрой вспышки. Более значительным был эффект карнозина, вводимого крысам за 24 и 1 ч до травмы. В этой группе животных показатели хемилюминесцентного анализа практически не отличались от контрольных на фоне увеличенной до $1,469 \pm 0,198$ ммоль/л общей антиоксидантной способности сыворотки крови (в группе сравнения — $0,955 \pm 0,041$ ммоль/л, $p < 0,01$).

В сыворотке крови крыс, получавших препарат до травмы, на 28,3% меньше, по отношению к группе сравнения, была активность АсАТ ($147 \pm 7,4$ МЕ/л по сравнению с $205 \pm 21,5$ МЕ/л в группе сравнения, $p < 0,05$). Уменьшение уровня ферментемии, вероятно, является отражением снижения интенсивности процессов липопероксидации мембран, в том числе, кардиомиоцитов и следствием мембраностабилизирующего действия карнозина.

Уменьшение интенсивности свободнорадикальных процессов под влиянием карнозина сочеталось с улучшением сократительной функции сердец животных, получавших антиоксидант (табл. 2). Скорость расслабления миокарда в группе с профилактическим введением препарата в начале эксперимента на 23,9% ($p < 0,05$) превышала аналогичный показатель группы сравнения. При этом отмечалась отрицательная корреляционная зависимость между амплитудой вспышки и скоростью расслабления миокарда получавших препарат животных ($r = -0,76$, $p < 0,02$).

Анализ перфузата, прошедшего через коронарные сосуды изолированных сердец крыс, получавших карнозин, выявил меньшую, по отношению к группе сравнения, потерю кардиомиоцитами ферментов (см. табл. 3). Активность АсАТ в группе животных с введением препарата после травмы была меньше на 24,0% ($p < 0,05$), а в группе крыс, получавших карнозин до ЧМТ — на 27,1%

Таблица 2

Влияние карнозина на динамику силовых и скоростных показателей изолированных сердец крыс, перенесших ЧМТ, при проведении гипоксической пробы и последующей реоксигенации ($M \pm m$)

Показатель	Серия опытов	Значения показателей на этапах эксперимента					реоксигенация	
		исходные значения	30 с	5 мин	10 мин	5 мин	10 мин	20 мин
Диастолическое давление, мм рт. ст.	К (n=10)	3,4±0,78	3,6±0,33	12,9±1,93*	26,1±3,40*	7,7±1,56*	6,0±1,15	5,7±1,13
	I (n=13)	3,1±0,42	4,9±0,73	14,3±2,02*	22,7±2,14*	8,9±2,09*	7,6±1,89*	6,6±1,62
	II (n=11)	3,3±0,31	4,1±0,38	13,5±1,03*	25,3±1,98*	8,5±0,76*	7,2±1,09*	6,5±1,58
Систолическое давление, мм рт. ст.	III (n=10)	3,2±0,34	4,3±0,45	13,7±1,45*	24,2±2,12*	8,1±0,85*	6,6±0,93*	6,1±1,35
	К	47,4±2,6	34,5±2,4*	29,4±2,7*	36,4±2,6*	44,4±2,4	40,6±2,9	39,0±2,6*
	I	41,2±2,0	30,7±1,7*	29,1±2,7*	32,8±2,2*	35,4±2,8*	35,0±2,7	31,5±2,2**
Развиваемое давление, мм рт. ст.	II	43,9±2,5	31,9±1,7*	28,7±2,3*	35,4±2,1*	38,2±2,5	38,6±2,2	36,5±1,9*
	III	45,0±2,8	32,8±2,2*	29,6±1,9*	34,7±2,5*	41,2±2,7	39,4±2,5	37,9±2,2
	К	43,9±2,7	31,0±2,4*	16,5±1,6*	10,3±1,3*	36,7±3,2	34,6±2,9*	33,3±2,3*
Скорость расслабления, мм рт. ст./с	I	38,1±2,1	25,9±1,7*	14,8±1,4*	10,2±1,3*	26,5±2,3***	27,4±2,9*	24,9±2,2***
	II	40,6±2,4	27,8±1,8*	15,2±1,6*	10,1±0,9*	29,7±2,4*	31,4±2,6*	30,0±2,1*
	III	41,8±2,9	28,5±2,3*	15,9±1,2*	10,5±1,3*	33,1±2,1*	32,8±2,0*	31,8±2,4*#
Скорость сокращения, мм рт. ст./с	К	886±84	576±34*	323±17*	205±20*	696±60	663±45	637±35*
	I	721±46	504±33*	311±38*	229±18*	530±49***	536±38***	503±43***
	II	790±54	550±28*	328±27*	229±15*	590±33*	600±28*	586±33*
Скорость расслабления, мм рт. ст./с	III	823±48	536±31*	328±21*	220±13*	634±29*	645±31*#	628±35*#
	К	719±47	321±26*	211±15*	133±10*	522±57*	468±40*	462±30*
	I	536±37*	294±23*	189±17*	129±17*	368±35***	359±29***	303±23***
Дефекта диастолы	II	609±34	298±18*	207±16*	132±9*	434±27*#	443±27*#	407±26*#
	III	664±39#	309±21*	202±12*	130±14*	471±29*#	460±31*#	442±28*#

Примечание. К — контроль; I — группа сравнения; II и III — основные группы (травмированные животные, получающие карнозин соответственно после и до ЧМТ); * — $p < 0,05$ — достоверное различие по сравнению с контролем; ** — $p < 0,05$ — достоверное различие по сравнению с исходными значениями; # — $p < 0,05$ — достоверное различие по сравнению с данными в группе сравнения.

($p < 0,05$), что косвенно свидетельствует о структурной и функциональной сохранности сарколеммы.

На этапе реоксигенации после гипоксической пробы в группе животных с профилактическим введением антиоксиданта было отмечено достоверное увеличение, по отношению к группе сравнения, развиваемого давления, скорости сокращения и расслабления (см. табл. 2). Более значительно при этом изменялись скоростные показатели сократимости.

Улучшению параметров сократительной функции сопутствовало снижение активности АсАТ во всех пробах коронарного протока (см. табл. 3). Необходимо отметить, что на этапе стабилизации работы сердца статистически достоверные отличия в потреблении глюкозы миокардом получавших препарат животных, по отношению к группе сравнения, были лишь в группе с профилактическим введением карнозина, а по уровню лактата отличий между группами не было. Однако после гипоксической пробы сердца крыс, получавших карнозин до травмы, выделяли в проток меньше молочной кислоты, а по окончании периода реоксигенации отличия между группами леченных животных и группой сравнения были статистически значимыми и по выделению лактата, и по потреблению глюкозы на единицу выполняемой сердцем работы. Таким образом, введение крысам карнозина до или после ЧМТ уменьшало выраженность метаболических нарушений в миокарде, подвергнутом воздействию ишемии и последующей реперфузии.

Защита мембран и ферментов кардиомиоцитов антиоксидантом определяла большую сохранность в посттравматическом периоде механизмов, ответственных за транспорт Ca^{2+} . При частоте стимуляции 300 $мин^{-1}$ диастолическое давление в группах животных, получавших препарат до или после травмы, было меньше, по отношению к группе сравнения, соответственно на 25,5% ($3,5 \pm 0,29$ мм рт. ст., в группе сравнения — $4,7 \pm 0,23$ мм рт. ст., $p < 0,01$) и 19,1% ($3,8 \pm 0,32$ мм рт. ст., $p < 0,05$). Дефекта диастолы в группах лече-

Таблица 3

Влияние карнозина на потребление глюкозы, выделение лактата и АсАТ изолированными сердцами травмированных крыс при проведении гипоксической пробы ($M \pm m$)

Показатель	Серии опытов	Значения показателей на этапах эксперимента		
		стабилизация	гипоксическая проба	реоксигенация
АсАТ, МЕ/мин·кг	Контроль ($n=10$)	297±27,5	365±34,7	319±28,7
	ЧМТ ($n=13$)	421±41,6*	479±38,5*	434±29,5*
	ЧМТ+карнозин ($n=11$)	320±17,5**	379±23,1**	342±25,3**
	Карнозин+ЧМТ ($n=10$)	307±22,7**	371±28,5**	327±30,7**
Глюкоза, ммоль/мин·г	Контроль	198±14,3	—	207±19,1
	ЧМТ	257±19,3*	—	276±21,3*
	ЧМТ+карнозин	219±10,4	—	220±12,7**
	Карнозин+ЧМТ	200±9,6**	—	211±20,4**
Лактат, ммоль/мин·г	Контроль	95±6,3	143±12,9	103±9,7
	ЧМТ	121±10,3	189±15,3*	148±16,7*
	ЧМТ+карнозин	109±5,7	156±10,9	106±6,4**
	Карнозин+ЧМТ	105±8,6	147±9,4**	104±7,3**

Таблица 4

Влияние ЧМТ и карнозина на величины развиваемого левым желудочком давления и дефекта диастолы при нагрузке ритмом высокой частоты через 1 ч после травм ($M \pm m$)

Частота стимуляции	Серии опытов	Значения изучаемых показателей	
		развиваемое давление, мм рт. ст.	дефект диастолы, мм рт. ст. · с
240 мин ⁻¹	Контроль ($n=10$)	43,9±2,7	—
	ЧМТ ($n=13$)	38,1±2,1	—
	ЧМТ+карнозин ($n=11$)	40,6±2,4	—
	Карнозин+ЧМТ ($n=10$)	41,8±2,9	—
300 мин ⁻¹	Контроль	49,8±2,9	—
	ЧМТ	39,8±2,5*	2,2±0,16
	ЧМТ+карнозин	44,1±2,5	—
400 мин ⁻¹	Карнозин+ЧМТ	46,3±3,2	—
	Контроль	48,3±3,6	3,4±0,59
	ЧМТ	42,3±2,3	9,6±1,72*
	ЧМТ+карнозин	46,3±3,2	5,5±0,53*,**
	Карнозин+ЧМТ	47,9±2,9	3,8±0,46*

ных крыс при этой частоте сердечных сокращений выявлено не было (табл. 4).

Стимуляция сердец крыс, получавших препарат, с частотой 400 мин⁻¹ сопровождалась формированием меньшего дефекта диастолы. При профилактическом введении препарата он был меньше, чем в группе сравнения в 2,5 раза ($p < 0,01$), при лечебном применении карнозина — в 1,7 раза ($p < 0,05$). Положительные корреляционные связи между интенсивностью медленного свечения сыворотки крови получавших до травмы антиоксидант животных и величиной дефекта диастолы ($r = 0,84$, $p < 0,01$), а также между амплитудой быстрой вспышки и дефектом диастолы ($r = 0,69$, $p < 0,05$) свидетельствуют о значимости угнетения ПОЛ для нормального функционирования механизмов, ответственных за транспорт в кардиомиоцитах Ca^{2+} в посттравматическом периоде.

В своих исследованиях нами не было выявлено нового эффекта хорошо известного антиоксиданта. Данные о протекторном действии карнозина на ферментную систему транспорта Ca^{2+} давно известны [16]. Важным является то, что антиоксидант способен уменьшать повреждения, формирующиеся в сердце при тяжелой ЧМТ. Последнее может свидетельствовать о значимости окис-

лительного стресса в изменении сократимости и метаболизма сердца в посттравматическом периоде.

Характеризуя механизм лечебного действия препарата, можно предположить, что экзогенный карнозин компенсирует дефицит тканевых антиоксидантных систем миокарда, уменьшая темпы истощения активности низкомолекулярной антиоксидантной системы [3] в остром периоде тяжелой ЧМТ. Мембранопротекторный эффект карнозина, как правило, опосредован тушением свободных радикалов и хелатированием металлов с переменной валентностью [13, 17].

Результаты наших исследований показали, что применение препарата в дозе 100 мг/кг непосредственно после травмы, несмотря на существенное ограничение интенсивности свободнорадикальных процессов в сыворотке крови, сопровождалось достоверным улучшением лишь одного показателя сократительной функции изолированных сердец на этапе реоксигенации после гипоксии. Возможно, это свидетельствует об участии в повреждении кардиомиоцитов при травматической болезни уже на ранних ее этапах иных патогенетических факторов, не являющихся точкой приложения действия антиоксиданта карнозина, например, нарушения энергетического обмена, гипоксии. Ведь из-

вестно, что выявленная нами при тяжелой ЧМТ интенсификация процессов ПОЛ является неспецифическим маркером дефицита кислорода [18], закономерно формирующегося в посттравматическом периоде.

Выводы

1. Активация свободнорадикальных процессов в остром периоде тяжелой ЧМТ сочетается с признаками депрессии сократимости изолированных сердец травми-

рованных крыс, снижением их устойчивости к гипоксии и реоксигенации, а также нарушением функционирования механизмов транспорта Ca^{2+} в кардиомиоцитах.

2. Роль окислительного стресса в патогенезе посттравматической кардиодепрессии подтверждается улучшением сократительной функции сердец крыс и увеличением мощности механизмов, ответственных за транспорт Ca^{2+} , при использовании до или непосредственно после ЧМТ препарата с антиоксидантной активностью карнозина. Более значителен эффект препарата, вводимого животным за 24 и 1 ч до травмы.

Литература

1. Кармен Н. Б. К механизму нейропротекторного действия клонидина. *Анестезиология и реаниматология* 2005; 3: 53–57.
2. Лукьянова Л. Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии. *Патол. физиология и эксперим. терапия* 2004; 2: 2–11.
3. Кармен Н. Б. Состояние процессов ПОЛ и антирадикальной защиты в ликворе пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 2005; 139 (4): 403–405.
4. Fatoohi A. A., Norrocks L. A. Lipid peroxides in the free radical pathophysiology of brain diseases. *Cell. Mol. Neurobiol.* 1998; 18 (6): 599–608.
5. Русаков В. В., Долгих В. Т. Чувствительность сердца к гипоксии, ацидозу и электролитным сдвигам в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы. *Вестн. интенс. терапии* 2006; 5: 329–332.
6. Русаков В. В., Долгих В. Т. Нарушение механизмов, ответственных за транспорт Ca^{2+} в кардиомиоцитах крыс, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму. *Политравма* 2006; 1: 75–78.
7. Соколова Т. Ф. Иммунореактивность организма при тяжелой черепно-мозговой травме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск; 1986.
8. 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.
9. Кривохижина Л. В., Кантоков С. А., Ермолаева Е. Н., Марышева Е. Ф. Динамика перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы в процессе агрегации тромбоцитов. *Казанский медицинский журнал* 2002; 83 (4): 273–274.
10. Betteridge D. J. What is oxidative stress? *Metabolism* 2000; 49 (1): 3–8.
11. Амелюшкина В. А., Коткина Т. И., Титов В. Н. Биохимические маркеры пораженного миокарда (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика* 1999; 7: 25–32.
12. Стволинский С. Л., Доброта Д. Противоишемическая активность карнозина. *Биохимия* 2000; 65 (7): 998–1005.
13. Болдырев А. А. Дискриминация между апоптозом и некрозом нейронов под влиянием окислительного стресса. *Биохимия* 2000; 65 (7): 981–990.
14. Федорова Т. Н., Стволинский С. Л., Доброта Д., Болдырев А. А. Терапевтическое действие карнозина при экспериментальной ишемии мозга. *Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии* 2002; 1: 41–44.
15. Журавский С. Г., Александрова Л. А., Сирот В. С., Иванов С. А. Природный антиоксидант L-карнозин тормозит интенсификацию ПОЛ в структурах слухового анализатора в условиях хронической экспозиции аминогликозидных антибиотиков. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 2004; 138 (10): 408–411.
16. Дутин А. М., Болдырев А. А., Архипенко Ю. В., Казан В. Е. Защита карнозином транспорта Ca^{2+} от повреждений, вызываемых перекисным окислением липидов. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1984; 97 (8): 186–188.
17. Begum G., Cunliffe A., Leveritt M. Physiological role of carnosine in contracting muscle. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2005; 15 (5): 493–514.
18. Лукьянова Л. Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1997; 124 (9): 244–254.

Поступила 30.10.08