



ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ НЕСЕКРЕТОРНОЙ ФОСФОЛИПАЗЫ A₂ В ЛЕГКИХ НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ ИНТОКСИКАЦИОННОГО СИНДРОМА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Д.И. Штырова, И.В. Саушев, Т.В. Тарасова

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева

Медицинский институт

Кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом медицины катастроф

Саранск

Исследована активность фосфолипазы A₂ на этапах коррекции интоксикационного синдрома на фоне деструктивного панкреатита. Авторами обнаружено наличие взаимосвязи интоксикационного синдрома и процессов активации несекреторной легочной фосфолипазы. Показан эффект применения неспецифических ингибиторов фосфолипазы A₂ на примере антиоксиданта (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината).

Ключевые слова: фосфолипаза A₂, ОРДС, фосфолипиды, эндотоксикоз, сурфактант, неспецифический ингибитор.

В исследованиях последних лет большое внимание уделяется механизмам структурно-функциональных и метаболических нарушений липидов легких, происходящих на клеточном и субклеточном уровнях, и их роли в патогенезе ОРДС [3]. Среди факторов, обладающих «высоким деструктивным потенциалом» внимание исследователей привлекает группа ферментов — фосфолипаз, активизация которых на фоне воздействия повреждающих агентов приводит к повреждению, как внутриклеточных структур, так и самих клеток путем необратимого нарушения структуры с накоплением токсичных лизопродных фосфолипидов и увеличением проницаемости мембран [2; 4]. Особый интерес представляет исследование активности несекреторной, или тканевой (легочной) фосфолипазы A₂ (ФЛА₂) в контексте патогенетической связки «ФЛА₂ — инактивация сурфактанта легких–ОРДС», а также поиск методов эффективного контроля ее активности [7; 8].

Цель работы: изучить изменение активности фосфолипазы A₂ на модели панкреатогенного эндотоксикоза и оценить эффективность применения неспецифических ингибиторов.

Материалы и методы. В основу работы положены экспериментальные исследования, проведенные в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (2004) и соблюдением требований этических и правовых

норм, на 20 взрослых беспородных половозрелых собаках обоего пола массой от 7,9 до 12,5 кг. В качестве модели хирургического эндотоксикоза принят острый деструктивный панкреатит, реализуемый по способу В.М. Буянова с соавт. (1989). Контрольную группу составили 9 животных, которым проводилась комплексная противопанкреатическая терапия. В опытной группе (11 животных), в комплексную терапию панкреатита включали ежедневное внутривенное введение 5% раствора мексидола (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината) из расчета 10 мг/кг массы. В контрольные сроки (1, 3, 5-е сутки) животным осуществляли забор артериальной и венозной крови, биопсию ткани легкого. Активность фосфолипазы A₂ в биоптатах ткани легкого исследовали в среде, содержащей 10 ммоль трис-HCL-буфер (рН 8,0), 150 ммоль тритон X-100, 10 ммоль CaCl₂ и 1,2 ммоль субстрата, в качестве которого использовали фосфатидилхолины яичного желтка.

Результаты. При эндотоксикозе, развившемся на фоне моделирования деструктивного панкреатита, изменения в легких экспериментальных животных подтверждались рядом морфологических изменений. При микроскопическом исследовании отмечалось утолщение межальвеолярных перегородок за счет их отека и лимфоцитарной инфильтрации. Регистрировалось полнокроевое микроциркуляторного русла, многочисленные кро-





воизлияния вокруг сосудов с проникновением эритроцитов в альвеолы. В просвете альвеол определялся экссудат со значительным количеством клеток, часть альвеол была в спавшемся состоянии.

Изучение активности ФЛА₂ показало значительное увеличение активности фермента на всех этапах динамического наблюдения, так данный показатель превышал исходные значения, условно принятые за норму, на 145% в первые сутки, с максимальным подъемом до 195% на третьи сутки. Считается, что образующиеся под ее влиянием лизофосфолипиды, накапливающиеся в мембранных структурах, способны усиливать деструктивный эффект эндотоксинов [5; 6]. Возникают условия для взаимодействия токсинов со структурами аэрогематического барьера, в частности с сурфактантом, повреждение которого в совокупности с нарушениями трансапиллярного обмена жидкости в легочной ткани может оказаться последним звеном в цепи формирования ОРДС [2; 9].

Результаты ферментативной активности в биоптатах легкого во второй группе животных подтвердили теоретические предпосылки эффективности антиоксидантов в отношении снижения активности ФЛА₂. Антиоксиданты проявляют потенциальную способность снижать избыточную активность фосфолипазы по типу неспецифического ингибирования [1; 7]. Так на данном этапе эксперимента зафиксировано достоверное снижение активности ФЛА₂ на 21—39%, причем максимальный эффект выявлен в первые — третьи сутки. Следует отметить, что применение антиоксидантов в комплексной терапии острого панкреатита способствовало уменьшению выраженности микроскопических изменений в ткани легкого уже после первого его введения.

Выводы

1. Эффект неспецифического ингибирования несекреторной фосфолипазы А₂ легких проявляется снижением интенсивности липолитического воздействия на мембранные структуры легких, что способствует сохранению структурной целостности аэрогематического барьера.

2. Следует ожидать положительного протекторного результата в отношении функционально-композиционного состояния сурфактанта, что в конечном итоге может снизить вероятность развития легочных осложнений и респираторного дистресс-синдрома при остром панкреатите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винник Ю.С. Коррекция нарушений перекисного гомеостаза у больных различными формами острого панкреатита / Ю.С. Винник, А.В. Савченко, О.В. Теплякова и др. // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. 2009. Т. 2. № 1. С. 8—13.
2. Владимиров Ю.А. Нарушение барьерных свойств внутренней и наружной мембран митохондрий, некроз и апоптоз // Биол. мембраны. 2002. Т. 19. № 5. С. 356—377.
3. Григорьев Е.В., Чурляев Ю.А., Шукевич Д.Л. и др. Диагностическая и прогностическая значимость биохимических маркеров острого повреждения легких // Общ. реаниматология. 2006. Т. II. № 4. С. 41—44.
4. Орлов Ю.П., Долгих В.Т. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия при критических состояниях // Вестн. интенсив. терапии. 2008. № 1. С. 73—77.
5. Таганович А.Д., Головач О.А. Изменение внутри- и внеклеточного пула фосфатидилхолинов и ферментативный гидролиз дипальмитоил-фосфатидилхолина // Медицинский журнал. 2005. № 4. С. 109—112.
6. Hite R.D. Lysophospholipid and fatty acid inhibition of pulmonary surfactant: non-enzymatic models of phospholipase A2 surfactant hydrolysis / R.D. Hite, M.C. Seeds, R.B. Jacinto, B.L. Grier, B.M. Waite, D.A. Bass // Biochim Biophys Acta. 2005. V. 1720. P. 1241—1248.
7. Hite R.D. Surfactant protein B inhibits secretory phospholipase A2 hydrolysis of surfactant phospholipids / R.D. Hite, B.L. Grier, B.M. Waite, R.A. Veldhuizen, F. Possmayer, L.J. Yao, M.C. Seeds // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2012. V. 302. P. 257—265.
8. Magrioti V. Phospholipase A2 inhibitors as potential therapeutic agents for the treatment of inflammatory diseases / V. Magrioti, G. Kokotos // Expert Opin. Ther. Pat. 2010. V. 20. P. 1241—1248.
9. Rozenberg, O.A. Lung Surfactant: Correlation between biophysical characteristics, composition, and therapeutic efficacy / O.A. Rozenberg, A.A. Seiliev // Liposome technology. Taylor and Francis. 2006. Vol. 3. Ch. 17. P. 317—345.





CHANGES OF THE NON-SECRETORY LUNG'S PHOSPHOLIPASE A₂ ACTIVITY DURING CORRECTION THE INTOXICATION SYNDROME IN THE EXPERIMENT

D.I. Shtyrova, I.V. Saushev, T.V. Tarasova

Ogarev Mordovia State University

Institute of Medicine

Department of the Anesthesiology & Reanimathology

Saransk

It was examine the activity of phospholipase A₂ during correction the intoxication syndrome at model of the destructive pancreatitis. The authors discovered close association between the intoxication syndrome and increase activity of the non-secretory phospholipase A₂. In this article was displayed the positive effect to inhibit the phospholipase A₂ activity by the antioxidant.

Key words: phospholipase A₂, ARDS, phospholipids, intoxication syndrome, surfactant, indirectly inhibitor.

REFERENCES

1. Vinnik Ju.S. Korrekcijam narushenij perekisnogo gomeostaza u bol'nykh razlichnymi formami ostrogo pankreatita / Ju.S. Vinnik, A.V. Savchenko, O.V. Tepljakova i dr., *Vestn. ehksperim. i klin, khirurgii*, 2009, vol. 2, no. 1, pp. 8—13.
2. Vladimirov Ju.A. Narushenie bar'ernykh svojstv vnutrennej i naruzhnoj membran mitokhondrij, nekroz i apoptoz, *Biol. membrany*, 2002, vol. 19, no. 5, pp. 356—377.
3. Grigor'ev E.V., Churljaev Ju.A., Shukevich D.L. i dr. Diagnosticheskaja i prognosticheskaja znachimost' biokhimicheskikh markerov ostrogo povrezhdenija legkikh, *Obshhaja reanimatologija*, 2006, vol. II, no. 4, pp. 41—44.
4. Orlov Ju.P., Dolgikh V.T. Svobodnoradikal'noe okislenie i antioksidantnaja terapija pri kriticheskikh sostojanijakh, *Vestn. intensiv. terapii*, 2008, no. 1, pp. 73—77.
5. Taganovich A.D., Golovach O.A. Izmenenie vnutri- i vnekletochnogo pula fosfatidilkholinov i fermentativnyj gidroliz dipal'mitoil-fosfatidilkholina, *Medicinskij zhurnal*, 2005, no. 4, pp. 109—112.
6. Hite R.D. Lysophospholipid and fatty acid inhibition of pulmonary surfactant: non-enzymatic models of phospholipase A₂ surfactant hydrolysis / R.D. Hite, M.C. Seeds, R.B. Jacinto, B.L. Grier, B.M. Waite, D.A. Bass, *Biochim Biophys Acta*, 2005, vol. 1720, pp. 1241—1248.
7. Hite R.D. Surfactant protein B inhibits secretory phospholipase A₂ hydrolysis of surfactant phospholipids / R.D. Hite, B.L. Grier, B.M. Waite, R.A. Veldhuizen, F. Possmayer, L.J. Yao, M.C. Seeds, *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, 2012, vol. 302, pp. 257—265.
8. Magrioti V. Phospholipase A₂ inhibitors as potential therapeutic agents for the treatment of inflammatory diseases / V. Magrioti, G. Kokotos, *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2010, vol. 20, pp. 1241—1248.
9. Rozenberg, O.A. Lung Surfactant: Correlation between biophysical characteristics, composition, and therapeutic efficacy / O.A. Rozenberg, A.A. Seiliev, *Liposome technology. Taylor and Francis*, 2006, vol. 3, ch. 17, pp. 317—345.