© Коллектив авторов, 2014
УДК 616-018.74-089:54652:546.41
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2014.09006>
ISSN – 2073-8137

МАГНИЙ-КАЛЬЦИЕВОЕ РАВНОВЕСИЕ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ОПЕРАЦИОННОМ СТРЕССЕ

В. А. Батурин, В. В. Фишер, С. А. Сергеев, И. В. Яцук

Ставропольский государственный медицинский университет

В период оперативного вмешательства на организм больного воздействует чрезвычайно большое количество факторов, которые в отдельности являются в той или иной степени стрессорами. При этом наибольшее стрессорное действие на организм оказывают операционная травма и наркоз [2]. Несмотря на явные достижения в изучении механизмов развития операционного стресса, изучение адаптации организма к стресс-повреждениям при хирургических вмешательствах остаётся актуальным. Интенсивная боль является одним из факторов реализации катаболического гормонального ответа на травму, за счет гиперсекреции кортизола и адреналина, усиления выведения магния из организма [9]. Гипомагниемия вызывает повышение внутриклеточного уровня кальция, образование свободных радикалов и провоспалительных цитокинов [12]. При этом защитные реакции приобретают характер повреждающих факторов, способствуя активному накоплению кальция внутри клетки, опосредуя клеточную, а затем органную дисфункцию [3]. Однако взаимосвязь происходящих изменений при развертывании стресс-реакции изучена недостаточно. Не ясна последовательность развертывания событий и не выявлены моменты наибольшего риска возможности развития стресс-повреждения.

Цель работы – изучение последовательных изменений концентрации внутриклеточного магния, кальция и количества циркулирующих эндотелиальных клеток у больных, перенесших хирургическое вмешательство в челюстно-лицевой области.

Материал и методы. Обследовано 50 пациентов отделения челюстно-лицевой хирургии МУЗ ГKB № 4 г. Ставрополя, прооперированных в плановом порядке и представивших информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был согласован локальным этическим комитетом. Средний возраст больных составил $38,5 \pm 14,5$ лет (распределение по полу 50/50 %). Наличие значимой сопутствующей патологии и прием дополнительных лекарственных средств рассматривался как критерий исключения.

Все пациенты были прооперированы в условиях общей анестезии с ИВЛ в условиях тотальной миоплегии по эндотрахеальной методике. В состав премедикации (за 30 минут до начала оперативного вмешательства внутривенно «на операционном столе») входили: холинолитик (0,1 % раствор атропина сульфата $0,007 \pm 0,001$ мг/кг), блокатор H1 рецепторов (1 % раствор димедрола $0,11 \pm 0,02$ мг/кг), бензодиазепиновый транквилизатор (0,5 % раствор диазепамы $0,11 \pm 0,02$ мг/кг). Индукция осуществлялась 1 % раствором пропофола $2 \pm 0,5$ мг/кг. Оротрахеальная интубация производилась на фоне миоплегии 2 % раствором суксаметония $2 \pm 0,5$ мг/кг. Основная анестезия: дробное введение 1 % раствора пропофола 8 ± 1 мг/кг/час в сочетании с 0,005 % раствором фентанила $6,67 \pm 1,39$ мкг/кг/час. Тотальная миоплегия обеспечивалась однократным введением раствора пипекурония бромидом $0,027 \pm 0,005$ мг/кг. Во всех случаях объем оперативного вмешательства существенно не отличался, период операции протекал без осложнений.

Пациенты обследовались за сутки до операции, после операции, а также на 3 и 5 сутки (в утренние часы) после оперативного вмешательства. Забор крови для исследования осуществлялся из локтевой вены.

Батурин Владимир Александрович,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой клинической фармакологии, аллергологии
и иммунологии с курсом ДПО Ставропольского
государственного медицинского университета;
тел.: 9614650167

Фишер Василий Владимирович,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии,
реаниматологии и СМП Ставропольского
государственного медицинского университета;
тел.: (8652)724313

Сергеев Сергей Александрович,
ассистент кафедры клинической фармакологии,
аллергологии и иммунологии с курсом ДПО Ставропольского
государственного медицинского университета;
тел.: (8652)713366

Яцук Иван Викторович,
ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии
и СМП Ставропольского государственного
медицинского университета;
тел.: (8652)724313

Содержание ионизированного кальция определяли по методу Лилли с щавелевой кислотой, определение магния проводилось по Д. Глику, Е. Фрейеру, М. Оксу [8], с последующей оценкой концентрации методом цитоспектрофотометрии, основанным на степени поглощения оптического пучка в зависимости от концентрации определяемого вещества. На основании данных полученной оптической плотности судили о концентрации вещества, выраженной в цитоспектрофотометрических единицах (ЦФЕ). Ранее адекватность методики оценки уровня внутриклеточного кальция и магния проводилась в сравнительных исследованиях [5].

Количество циркулирующих эндотелиальных клеток определяли по методу, который основан на изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов с помощью аденозиндифосфата (АДФ) [4].

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows, программы статистического анализа «BIOSTAT» (1998) и модуля Excel пакета Office 2007. При этом различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Было обнаружено, что в послеоперационном периоде происходит увеличение содержания внутриклеточного кальция по сравнению с исходными величинами ($1,1 \pm 0,1$ ЦФЕ). При этом его значения на третьи сутки послеоперационного периода были максимальными и превышали дооперационные значения на 23 %. На пятые сутки послеоперационные сутки намечалась тенденция к снижению данного показателя. Важно подчеркнуть, что уровень внутриклеточного кальция на протяжении всего послеоперационного периода был достоверно выше исходных значений ($p < 0,05$) (рис. 1).

Уровень внутриклеточного магния до оперативного вмешательства был оценен в $1,01 \pm 0,04$ ЦФЕ. Максимальное увеличение данного показателя на 13 % происходило после оперативного вмешательства ($p < 0,05$). На третьи сутки по-

сле операции наметилась тенденция к снижению концентрации внутриклеточного магния, хотя средние его значения по-прежнему были выше, чем до операции. На пятые сутки послеоперационного периода содержание внутриклеточного магния снижалось ниже исходного уровня на 6 % (рис. 1).

Рис. 1. Динамика уровня внутриклеточного магния и кальция у прооперированных больных.

Черные столбики – концентрация внутриклеточного магния, белые столбики – концентрация кальция относительно исходного дооперационного уровня, принятого за 100 %

Количество циркулирующих эндотелиальных клеток в предоперационном периоде в среднем составляло $7,37 \pm 2,9 \times 10^4$. После оперативного вмешательства происходило достоверное увеличение данного показателя до $12,75 \pm 1,46 \times 10^4$ ($p < 0,05$). Дальнейшее нарастание количества циркулирующих эндотелиальных клеток происходило на протяжении всего послеоперационного периода, достигая своего максимума на пятые сутки $22,7 \pm 1,9 \times 10^4$ ($p < 0,001$) (рис. 2).

Рис. 2. Изменение количества циркулирующих эндотелиальных клеток.

По вертикальной оси количество циркулирующих эндотелиальных клеток $\times 10^4$

Таким образом, операционный стресс приводит к изменению внутриклеточного содержания кальция и магния. При этом уровень кальция увеличивается, а содержание магния вслед за повышением, напротив, снижается, особенно выражено к 5 суткам после операции.

Впервые феномен гипермагниевой пост-стрессорной мочи описал И.С. Чекман у крыс после экспериментального плавательного теста [7]. Позднее было показано, что острый стресс приводит к выведению магния из организма [10,11]. Полагают, что на фоне стресса под действием катехоламинов происходит цАМФ-зависимая активация обменных процессов, что приводит к высвобождению магния из комплексов с внутриклеточными лигандами. В результате уровень свободного магния в клетке значительно повышается. Это приводит к ограничению входа магния через ионные каналы. В то же время, под влиянием цАМФ и протеинкиназы А, активируемых катехоламинами, чувствительность к ионам магния ещё более возрастает, что дополнительно препятствует входу магния в клетку [6].

Снижение уровня внутриклеточного магния, как известно, вызывает неконтролируемое повышение активности ионных каналов, при этом кальциевый ток нелинейно возрастает и значительно превышает магниевый, вызывая срыв компенсаторных

реакций [1]. В нашем исследовании концентрация внутриклеточного кальция нарастала, превышая исходные значения, и достигла максимума на третьи послеоперационные сутки, что даёт основание предположить активизацию механизма кальциевого повреждения клетки.

Известно, что одним из маркеров повреждения эндотелия является степень его десквамации. Как показало выполненное исследование, именно на пятые сутки после операции количество циркулирующих эндотелиальных клеток достигало максимума. Возможно, что дисбаланс соотношения кальция и магния увеличивает активность тромбосана A_2 , что, в свою очередь ведет к увеличению числа поврежденных эндотелиальных клеток и их десквамации в системный кровоток [6].

Заключение. Уровень внутриклеточного кальция прогрессивно нарастал на протяжении послеоперационного периода с максимумом на третьи сутки после операции. Концентрация внутриклеточного магния умеренно повышалась после хирургического вмешательства, а затем снижалась, достигая на 5 сутки послеоперационного периода своего минимума. Количество циркулирующих эндотелиальных клеток увеличивалось с максимумом на пятые сутки после хирургического вмешательства, что свидетельствует о нарастании эндотелиальной дисфункции в послеоперационном периоде.

Литература

1. Владимиров, Ю. А. Кальциевые насосы живой клетки / Ю. А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 1998. – № 3. – С. 20–27.
2. Меерсон, Ф. З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
3. Павлов, О. Б. Нарушения водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния. Инфузионная терапия: учеб.-метод. пособие / О. Б. Павлов, В. М. Смирнов. – Мн.: БГМУ, 2003. – 45 с.
4. Петрищев, Н. Н. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н. Н. Петрищев, О. А. Беркович, Т. Д. Власов и др. // Клини. лаб. диагностика. – 2001. – № 1. – С. 50–52.
5. Сергеев, С. А. Сравнительная оценка методов определения внутриклеточного магния в крови крыс / С. А. Сергеев // Материалы 12-й итоговой (межвузовской) научной конференции студентов молодых ученых. – Ставрополь: Изд-во СтГМА, 2005. – С. 691–692.
6. Спасов, А. А. Магний в медицинской практике / А. А. Спасов. – Волгоград, 2000. – 268 с.
7. Чекман, И. С. Магний в медицине / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Л. Николай. – Кишинев, 1982. – 101 с.
8. Ягода, А. В. Клиническая цитохимия / под ред. проф. А. В. Ягоды, проф. Н. А. Локтева. – Ставрополь, 2005. – 485 с.
9. Kehlet, H. Surgical stress: the role of pain and analgesia / H. Kehlet // Br. J. Anaesth. – 1989. – Vol. 63. – P. 189–195.
10. Mocci, F. The effect of noise on serum and urinary magnesium and catecholamines in humans / F. Mocci, P. Canalis, P. A. Tomasi [et al.] // Occup. Med. – 2001. – Vol. 5 – P. 55–61.
11. Poleszak, E. Immobility stress induces depression-like behavior in the forced swim test in mice effect of magnesium and imipramine / E. Poleszak, P. Wlaz, E. Kedzierska, D. Nieoczym, E. Wyska, J. Szymura-Oleksiak, S. Fidecka [et al.] // Pharmacol. Rep. – 2006. – Sep.-Oct.; 58(5). – P. 746–752.
12. Ueshima, K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental and clinical evidences / K. Ueshima // Magnes. Res. – 2005. – Dec; 18:4. – P. 275–284.

References

1. Vladimirov Yu. A. *Sorosovsky obrazovatelny zhurnal. – Soros Educational Journal.* 1998; 3:20-27.
2. Meyerson F. Z., Pshennikova M. G. *Adaptatsiya k stressornym situatsiyam i fizicheskim nagruzkam.* M. : Meditsina; 1988. 256 p.
3. Pavlov O. B. Smirnov V. M. *Narusheniya vodno-elektrolitnogo obmena i kislotno-osnovnogo sostoyaniya infuzionnaya terapiya.* Mn. : BGMU; 2003. 45 p.
4. Petrishchev N. N., Berkovich O. A., Vlasov T. D. *Klin. lab. Diagnostika. – Clinical Laboratory Services.* 2001;1:50-52.
5. Sergeev S. A. *Sravnitel'naya otsenka metodov opredeleniya vnutrikletchnogo magniya v krovi krys.* Stavropol. Izd.: StGMA; 2005. P. 691–692.
6. Spasov A.A. *Magny v meditsinskoj praktike.* Volgograd; 2000. 268 p.
7. Chekman I. S., Gorchakova N. A., Nikolay S. L.. *Magny v meditsine.* Kishinev; 1982. 101 p.
8. Yagoda A. V., Loktev N. A. *Klinicheskaya tsitokhimiya.* Stavropol; 2005. 485 p.
9. Kehlet H. *Br. J. Anaesth.* 1989;63:189-195.
10. Mocci F., Canalis P., Tomasi P.A. *Occup. Med.* 2001;5:55-61.
11. Poleszak E., Poleszak E., Wlaz P., Kedzierska E., Nieoczym D., Wyska E., Szymura-Oleksiak J., Fidecka S. *Pharmacol. Rep.* 2006;8(5):746-752.
12. Ueshima K. *Magnes Res.* 2005;18(4):275-284.

МАГНИЙ-КАЛЬЦИЕВОЕ РАВНОВЕСИЕ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ОПЕРАЦИОННОМ СТРЕССЕ

В. А. БАТУРИН, В. В. ФИШЕР,
С. А. СЕРГЕЕВ, И. В. ЯЦУК

Рассмотрено влияние операционного стресса на содержание ионизированного кальция и магния в эритроцитах крови больных, подвергнутых оперативному вмешательству в челюстно-лицевой области. Цитохимическим методом оценивали внутриклеточную концентрацию кальция и магния до операции, сразу же после её завершения, на 3 и 5 сутки после хирургического вмешательства. Сразу после операции внутриклеточное содержание кальция и магния увеличилось по сравнению с дооперационным периодом. Однако уровень магния начинал снижаться, а содержание кальция в эритроцитах продолжало нарастать. На 5 сутки концентрация магния в эритроцитах снизилась ниже исходного уровня, а уровень кальция оставался существенно повышенным. Определяли также количество циркулирующих эндотелиальных клеток в крови у оперированных больных. Их количество увеличивалось сразу после операции и продолжало прогрессивно нарастать в послеоперационном периоде, достигая максимального уровня на 5 день после вмешательства.

Ключевые слова: операционный стресс, внутриклеточный кальций, внутриклеточный магний, эндотелиальные клетки

MAGNESIUM-CALCIUM BALANCE AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN OPERATIVE STRESS

BATURIN V. A., FISHER V. V.,
SERGEEV S. A., YATSUK I. V.

The study was performed to investigate the concentration of the ionized calcium and magnesium in red blood cells of patients after oral surgery. The intracellular concentration of calcium and magnesium was measured using cytochemical analysis before surgery, immediately after and also three and five days later. Immediately after the surgery the above levels were raised in comparison with preoperative period. However in the early postoperative period magnesium levels began to decline, and the calcium content in erythrocytes continued to grow. In five days magnesium concentration in red blood cells went back to the starting point, but calcium amount kept raising level. The quantity of the circulating endothelium cells in blood of operated patients was progressively growing during post-operative period until the maximal level on the 5th day.

Key words: operative stress, intracellular calcium, intracellular magnesium, endothelial cells