

Цвирко И.А.

ассистент кафедры патологической физиологии

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ НАРУШЕНИЯ ТОНУСА КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ ВО ВРЕМЯ ПОЗДНЕЙ И РАННЕЙ ФАЗЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПОЛИМИКРОБНОГО СЕПСИСА

В последние годы для моделирования септического шока всё чаще используется модель полимикробного сепсиса - «cecal ligation and puncture» (CLP). Данная модель более адекватно отражает характер и динамику нарушений функции органов и тканей у пациентов с септическим шоком [1], по сравнению с экспериментальным сепсисом, вызываемым посредством внутривенного или внутрибрюшинного введения бактериального липополисахарида. В течении CLP-сепсиса принято выделять раннюю (2-10 часов) и позднюю (16-24 часа) фазы [2]. Патофизиологические механизмы нарушения функции различных органов и тканей, в том числе и сердца, при данной модели септического шока пока ещё плохо изучены. Особый интерес представляет выявление роли NO в нарушении регуляции тонуса коронарных сосудов при CLP-сепсисе. **Цель исследования** - изучить характер нарушения тонуса коронарных сосудов при CLP-сепсисе у крыс.

### **Материалы и методы исследования.**

Для моделирования CLP-сепсиса производили разрез передней брюшной стенки, через который извлекали слепую кишку. Затем, ниже илео-цекального клапана на нее накладывали лигатуру и дважды пунктировали иглой [3]. Выполнены две серии экспериментов на 94 крысах-самках линии Вистар (200-250 граммов) под нембуталовым наркозом. В первой серии экспериментов сердце извлекали через 8 часов после оперативного вмешательства, во второй серии экспериментов - через 24 часа. Крысы были разделены на три группы: контрольная (сердце извлекали через 8 или 24 часа после однократного в/брюшинного введения 0,154 М раствора NaCl); ложная операция (слепую кишку не пунктировали); CLP-сепсис.

Изолированное по методу Лангендорфа сердце крысы перфузировали в условиях постоянной объемной скорости потока (4 мл/мин) стандартным раствором Кребса-Хензеляйта, азрированным карбо-

геном (рН 7,3 - 7,4). После стабилизации коронарного перфузионного давления (КПД) перфузию сердца переключали на гиперкалиевый раствор (34 мМ KCl), что приводило к значительному приросту КПД. Для ингибирования NO-синтазы в перфузионный раствор добавляли метиловый эфир N-( $\alpha$ -нитро-L-аргинаина (L-NAME, 60 мкМ). Коронарное перфузионное давление измеряли при помощи датчика EMT-34 электроманометра EMT-311 («Мингограф-81»), соединенного с системой перфузии сердца вблизи аорты. Непосредственно перед извлечением сердца измеряли среднее артериальное давление (САД) в левой сонной артерии и регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС). Содержание нитратов/нитритов определяли в плазме крови спектрофотометрически с использованием реактива Грисса. Содержание МДА и ДК в ткани сердца определяли с помощью традиционных методов. Полученный цифровой материал обрабатывали по общепринятым методам вариационной статистики.

### **Результаты и их обсуждение**

Во время ранней фазы CLP-сепсиса САД не отличалось от значений в контроле и группе «операция», а ЧСС была существенно выше. Через 24 часа после проведения оперативного вмешательства отмечалось значительное снижение САД. При 24-часовом CLP-сепсисе погибало 24% крыс, смертность крыс при CLP-сепсисе в течение 8 часов отсутствовала.

Исходное коронарное перфузионное давление при CLP-сепсисе было существенно меньше, чем в контроле, как через 8, так и через 24 часа (Таблица на стр.38).

Перфузия изолированного сердца гиперкалиевым раствором приводила к значительному приросту КПД вследствие деполяризации мембран гладкомышечных клеток коронарных сосудов. В условиях интактной NO-синтазы величины КПД при 8-часовом CLP-сепсисе были выше, чем в контроле и при 24 часовом CLP-сепсисе (табл.). При перфузии сердца гиперкалиевым раствором на фоне введения L-NAME абсолютные величины КПД в группах «CLP-сепсис 8 часов» и «операция» были практически одинаковыми с таковыми в контроле. Однако максимальная величина КПД при CLP-сепсисе через 24 часа после оперативного вмешательства была достоверно меньше, чем в контроле и при ранней фазе CLP-сепсиса (табл.). Вероятно, в условиях поздней фазы CLP-сепсиса нарушаются механизмы поступления кальция в гладкомышечные клетки коронарных сосудов через потенциалзависимые кальциевые каналы или нарушается сократительная активность этих клеток. При 24-часовом CLP-шоке, также, возникает окислительный стресс в ткани миокарда. Действительно, содержание ДК увеличивалось в ткани сердца на 130%, а содержание МДА - на 95%, по сравнению с контролем. Содержание нитратов/

Таблица. Изменение КПД при перфузии изолированного сердца крыс гиперкалиевым раствором (34 мМ KCl).

№ груп-пы	Экспериментальные условия	Исходное КПД (мм рт. ст.)	КПД (мм рт. ст.) после KCl (34 мМ)
1	Контроль (интактная NO-синтаза), n=12	19,6±0,5	108,8±2,8
2	Контроль (ингибирование NO-синтазы), n=10	20,3±1,2	153,9±6,2
3	CLP-сепсис 8 часов (интактная NO-синтаза), n=7	14,3±1,8*	136,8±4,2*
4	CLP-сепсис 8 часов (ингибирование NO-синтазы), n=8	13,6±0,6	150,9±5,1
5	Операция 8 часов (интактная NO-синтаза), n=8	16,9±1,9	118,5±5,1
6	Операция 8 часов (ингибирование NO-синтазы), n=8	17,4±2,6	142,0±6,8
7	CLP-сепсис 24 часа (интактная NO-синтаза), n=8	13,3±1,0	106,3±4,7
8	CLP-сепсис 24 часа (ингибирование NO-синтазы), n=10	15,9±1,2	127,4±5,3**
9	Операция 24 часа (интактная NO-синтаза), n=8	18,6±1,9	103,5±4,9
10	Операция 24 часа (ингибирование NO-синтазы), n=10	19,2±1,2	139,8±3,8

Примечание. \*  $P < 0,05$ , сравнение величин в группах №1 и №3;

\*\*  $P < 0,05$ , сравнение величин в группах №2, №4 и №8.

нитритов в плазме крови крыс в условиях CLP-сепсиса через 24 часа равнялось  $43,7 \pm 4,3 \mu\text{M}$ , против  $26,8 \pm 0,5 \mu\text{M}$  в контроле. При раннем CLP-сепсисе содержание нитратов/нитритов в плазме крови животных составило  $49,1 \pm 1,7 \mu\text{M}$ .

### Выводы

Таким образом, во время ранней фазы CLP-сепсиса (через 8 часов) нарушение тонуса коронарных сосудов может быть обусловлено

избыточной продукцией NO. Во время поздней фазы CLP-сепсиса (через 24 часа) нарушение тонуса коронарных сосудов связано как с избыточной продукцией NO, так и с нарушением сократительной активности гладкомышечных клеток этих сосудов.

#### **Литература**

1. Deitch, E. A. Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned. // Shock. - 1998. V. 9. - P. 1-11.

2. Huber-Lung M. S., Sarma J.V., Mcgyire S. R, Lu K. N., Guo R.F. e.a. Protective effects of anti-C5a peptide antibodies in experimental sepsis. // FASEB. - 2001. V. 15. - P. 568-570.

3. Wichterman K. A., Baue A. E., Chaudry I. H. Sepsis and septic shock: a review of laboratory models and a proposal. // J. Surg. Res. - 1980 - V. 29. - P. 189-201.