

М.А. Уракова, И.Г. Брындина  
**ОКСИД АЗОТА, КРОВЕНАПОЛНЕНИЕ И ВОДНЫЙ БАЛАНС ЛЕГКИХ  
 ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИШЕМИЧЕСКОМ  
 И ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТАХ**

*ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»  
 Минздрава России, г. Ижевск*

В работе проведено исследование содержания оксида азота, кровенаполнения и водного баланса легких при экспериментальном внутривентрикулярном кровоизлиянии и ишемии головного мозга. Количество оксида азота в бронхоальвеолярных смывах, венозной и артериальной крови оценивали по содержанию его конечных метаболитов - нитритов и нитратов. В эти же сроки по массе влажных и высушенных легких, а также по уровню гемоглобина в крови и гомогенате легочной ткани рассчитывали количество общей, экстра- и интраваскулярной жидкости и кровенаполнение легких. Как кровоизлияние, так и ишемия мозга сопровождались повышением уровня оксида азота в бронхоальвеолярных смывах и его снижением в артериальной и венозной крови, с одновременным увеличением кровенаполнения и экстраваскулярной жидкости легких.

**Ключевые слова:** ишемический и геморрагический инсульт, кровенаполнение и водный баланс легких, оксид азота.

М.А. Urakova, I.G. Bryndina  
**NITRIC OXIDE, BLOOD SUPPLY AND WATER BALANCE OF LUNGS  
 IN EXPERIMENTAL ISCHEMIC AND HEMORRHAGIC STROKE**

In present work the exploration of nitric oxide, blood supply and water balance of lung in experimental intraventricular hemorrhage and cerebral ischemia was performed. The amount of nitric oxide in bronchoalveolar lavage fluid, venous and arterial blood was estimated by its end metabolites (nitrites and nitrates) content. At the same time the amount of total, extra- and intravascular fluid in lungs and lung blood supply were calculated using the data of wet and dry lung mass, hemoglobin content in blood and lung tissue homogenate. Intraventricular hemorrhage, as well as cerebral ischemia were accompanied by the increase of nitric oxide level in bronchoalveolar lavage fluid and its decrease in arterial and venous blood, with simultaneous augmentation of blood supply and extravascular fluid in lung.

**Key words:** ischemic and hemorrhagic stroke, blood supply and water balance of lungs, nitric oxide.

В настоящее время инсульт представляет собой одно из наиболее тяжелых состояний в неотложной медицине. Сосудистые заболевания головного мозга являются основной причиной стойкой утраты трудоспособности и инвалидизации в мире [5]. Установлено снижение содержания оксида азота (NO) в плазме крови у пациентов, перенесших ишемический и геморрагический инсульт [12]. В ряде работ показано существенное изменение количества метаболитов NO в крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости при различных бронхолегочных патологиях [2,4]. Вместе с тем изучение содержания NO в крови и бронхоальвеолярной жидкости, а также его взаимосвязи с уровнем кровенаполнения легких при экспериментальных нарушениях мозгового кровообращения не проводилось.

Целью нашей работы стало изучение содержания NO в крови, бронхоальвеолярных смывах, а также кровенаполнения и водного баланса легких при экспериментальном ишемическом и геморрагическом инсультах.

**Материал и методы**

Экспериментальное исследование проведено на 31 крысе-самце массой 180-250г. Опыты проводились с соблюдением требований Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их

из эксперимента и последующей утилизации. Ишемию головного мозга у животных первой группы (n=7) воспроизводили посредством двусторонней перевязки общих сонных артерий; при этом группой сравнения служили ложноперированные животные – контроль 1 (n=7), у которых выделяли общие сонные артерии без их последующей перевязки. Внутримозговое кровоизлияние у животных второй группы (n=10) моделировали путем введения по стереотаксическим координатам  $R=0,6$ ;  $D=1,5$ ;  $V=3,5$  [11] в латеральный желудочек мозга 160 мкл аутологичной крови. Кровь предварительно забирали из бедренной артерии и без добавления антикоагулянтов вводили в мозг в течение 20 минут [9]. В качестве контроля (контроль 2) (n=7) использовали крыс, которым по тем же координатам вводили 160 мкл 0,9 % NaCl.

Спустя 3-е суток (ишемия головного мозга, контроль 1) или 2 недели (внутримозговое кровоизлияние, контроль 2), животных выводили из эксперимента путем декапитации под этиминаловым наркозом. У всех крыс извлекали легкие и путем трехкратного лаважки 0,9% раствором NaCl получали бронхоальвеолярные смывы (БАС). В эти же сроки у животных забирали артериальную и венозную кровь из левого и правого желудочков сердца соответственно. Содержание NO в БАС, ве-

нозной и артериальной крови оценивали по содержанию его конечных метаболитов – нитратов и нитритов [3]. В эти же сроки по массе влажных и высушенных легких, а также по уровню гемоглобина в крови и гомогенате легочной ткани (гемоглобинцианидный метод) рассчитывали количество общей, экстра- и интраваскулярной жидкости и кровенаполнение легких [1].

Достоверность отличий изучаемых параметров между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия выборок считали статистически достоверными при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего арифметического.

### Результаты и обсуждение

Было выявлено, что ишемия головного мозга сопровождается уменьшением содержания NO в артериальной и венозной крови на 52% и 28% соответственно по сравнению с контрольными значениями ( $p < 0,05$ ). Внутри-мозговое кровоизлияние также вызывало снижение NO в артериальной и венозной крови на 43% и 28% соответственно ( $p < 0,05$ ). Существуют три изоформы фермента NO-синтазы (NOS), катализирующие образование NO из L-аргинина, – нейрональная, индуцибельная и эндотелиальная [3]. Несмотря на то, что в легочном эндотелии представлены все три изоформы, вклад в продукцию оксида азота у нейрональной и индуцибельной синтаз минимален, в то время как основная роль принадлежит эндотелиальной NOS [8,13]. Продуцируемый в сосудах легких под действием эндотелиальной синтазы NO является одним из основных вазодилатирующих аген-

тов и обуславливает низкое сосудистое сопротивление в малом круге кровообращения [10]. По-видимому, снижение содержания NO при экспериментальной цереброваскулярной патологии является одним из проявлений эндотелиальной дисфункции и отражает нарушение эндотелийзависимых механизмов вазодилатации при ишемическом и геморрагическом инсультах. Более значительное уменьшение NO в артериальной крови («после легких») по сравнению с венозной («до легких») может свидетельствовать о более существенном нарушении NO-продуцирующей функции легочного сосудистого эндотелия по сравнению с сосудами большого круга кровообращения.

На сегодняшний день данные о возможном участии NO в регуляции легочных сосудов противоречивы. Имеются сведения как о повышении давления в малом круге кровообращения при блокаде NOS [6], так и о неизменности легочного сосудистого тонуса при введении N-монометил-L-аргинина [10]. Изучение показателей кровенаполнения и водного баланса легких при экспериментальной ишемии мозга и внутрижелудочковом кровоизлиянии выявило повышение количества общей жидкости легких, причем, как в экстраваскулярном, так и в интраваскулярном секторе ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Показатель кровенаполнения легких в обеих сериях исследования возрастал ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Была выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между кровенаполнением легких и содержанием оксида азота в венозной крови, равная  $-0,91$  и  $-0,87$ , для ишемического и геморрагического инсульта соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

Показатели водного баланса и кровенаполнения легких при экспериментальной ишемии мозга и внутримозговом кровоизлиянии

Показатели	Контроль 1	Ишемия головного мозга	Контроль 2	Внутримозговое кровоизлияние
Количество общей жидкости легких, %	106,42±7,43	160,17±10,37**	122,14±8,22	180,16 ±16,86*
Количество экстраваскулярной жидкости легких, %	97,37±5,04	141,61±5,41**	111,8± 7,02	159,7±14,02*
Количество интраваскулярной жидкости легких, %	10,47±1,04	18,56±2,14**	10,35±1,02	20,39±2,03*
Кровенаполнение легких, %	13,18 ±2,03	22,36±2,97 **	12,47 ±4,37	24,57±5,82 *

\* Достоверность различий по сравнению контролем 1.

\*\* Достоверность различий по сравнению с контролем 2.

Изучение содержания NO в БАС выявило увеличение содержания NO в обеих группах исследования на 56 и 59 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Аналогичные изменения в бронхоальвеолярном лаваже были найдены при обострении хронического бронхолегочного воспаления у детей с пороками развития легких. Увеличенное содержание NO в бронхоальвеолярной жидкости наряду с возрастанием провоспалительных цитокинов авторы

отнесли к показателям повышенной активности воспалительного процесса [4]. Учитывая высокую частоту постинсультных пневмоний, нельзя исключить, что усиленная продукция NO может выполнять роль антимикробного фактора в условиях нейрогенного воспаления. С другой стороны, учитывая множественность эффектов NO, нельзя исключить, что его повышенное содержание является потенциально повреждающим фактором для орга-

нов и тканей [3]. Таким образом, можно предположить, что нитрооксидергические механизмы могут быть вовлечены в процессы разви-

тия постинсультных изменений регуляции физиологических функций, в том числе на уровне легких.

**Сведения об авторах статьи:**

**Уракова Мария Анатольевна** – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. E-mail: urakova-mariya@yandex.ru.

**Брындина Ирина Георгиевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии ГБОУ ВПО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. E-mail: i\_bryndina@mail.ru.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бобриков, А.В. Влияние искусственной вентиляции на сосудистую проницаемость и лимфатический дренаж легких (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1999. – 18 с.
2. Марков, Х. М. Роль оксида азота в патогенезе болезней детского возраста / Х. М. Марков // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 4. – С. 43-47.
3. Метельская, В.А. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Лабораторная медицина. – 2005. – №7. – С.19-21.
4. Смирнов, И.Е. Интерлейкины и оксид азота при пороках развития легких и бронхов у детей / И. Е. Смирнов, А. Г. Кучеренко, Уртнасан Цэвэгмид // Российский педиатрический журнал. – 2010. – №1. – С.12-16.
5. Demaerschalk, B.M. US cost burden of ischemic stroke: a systematic literature review / B.M. Demaerschalk, H.M. Hwang, G. Leung // Am. J. Manag. Care. – 2010. – № 16. – P. 525-533.
6. Kane, D.W. Exercise-induced pulmonary vasoconstriction during combined blockade of nitric-oxide synthase and beta-adrenergic receptor / D.W. Kane, T. Tesauro, T. Koizumi // J. Clin. Invest. – Vol. 93, №2. – P. 83-87.
7. Liu, J.X. Effects of Naomaitong and thrombolysis on injuries of lung and stomach in rats with cerebral ischemia / J.X. Liu, J.S. Li, D.Wang // Zhong. Xi. Yi. Jie. He. Xue. Bao. – 2007. – №5(4). – P.451-456.
8. Luhr, H. Type I nitric oxide synthase in the human lung is predominantly expressed in capillary endothelial cells / H. Luhr, T. Papadopoulos, H.H. Schmidt // Respiratory Physiology. – 2002. – №129. – С.367-374.
9. Simard, P.F. Inflammation of the choroid plexus and ependymal layer of the ventricle following intraventricular hemorrhage / P.F. Simard, C. Tosun, L. Melnichenko // Transl. Stroke Res. – 2011. – № 2. – P. 227-231.
10. Stamler, J.S. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans / J.S. Stamler, M.A. Roddy, K.E. Currie // Circulation. – 1994. – Vol.89. – P. 2035-2040.
11. Paxinos, G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson // Academic press. – 1998. – P.300.
12. Rashid, P.A. Plasma nitric oxide (nitrate/nitrite) levels in acute stroke and their relationship with severity and outcome / P.A. Rashid, F. Whitehurst, N. Lawson // J. Stroke Cerebrovasc. – Dis. – 2003. – №12 (2). – P.82-87.
13. Voelkel, N.F. The pulmonary endothelium / N.F. Voelkel, Sh. Rounds // Wiley-Blackwell. – 2009. – P. 511.

УДК 616.831-005.4:612.123:612.215.3:612.82:612.397.1:546.18

© М.А. Уракова, И.Г. Брындина, П.Н. Герасимов, 2014

М.А. Уракова, И.Г. Брындина, П.Н. Герасимов  
**ФОСФОЛИПИДЫ КРОВИ, ЛЕГКИХ И ТКАНИ МОЗГА  
 ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ**  
*ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»  
 Минздрава России, г. Ижевск*

Проведено исследование содержания фосфолипидов артериальной и венозной крови, легочного сурфактанта и мозговой ткани при экспериментальной ишемии головного мозга, вызванной двусторонней перевязкой общих сонных артерий. Показано, что ишемия мозга сопровождается количественными и качественными изменениями фосфолипидов во всех исследуемых тканях, при этом ведущими являются уменьшение доли фосфатидилхолина и увеличение лизофосфатидилхолина как в крови (артериальной и венозной), так и в органах (мозг, легкие). Полученные результаты свидетельствуют о системном характере изменений обмена фосфолипидов при экспериментальном ишемическом инсульте.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, фосфолипиды крови, легких, ткани мозга.

М.А. Urakova, I.G. Bryndina, P.N. Gerasimov  
**PHOSPHOLIPIDS OF BLOOD, LUNG AND BRAIN TISSUE  
 IN EXPERIMENTAL ISCHEMIC STROKE**

The content of phospholipids in arterial and venous blood, pulmonary surfactant and brain tissue was investigated in experimental brain ischemia, induced by bilateral ligation of common carotid arteries. It has been shown that brain ischemia is accompanied by the quantitative and qualitative changes of phospholipids in all investigated tissues, and the leading peculiarity is the decrease of phosphatidylcholine and increase of lysophosphatidylcholine in blood (both arterial and venous one), as well as in organs (brain, lung). The obtained results can be the evidence of systemic character of phospholipid metabolism changes in experimental ischemic stroke.

**Key words:** ischemic stroke, phospholipids of lung, blood, brain tissue.

Ишемический инсульт является одной из ведущих причин в структуре смертности и инвалидизации. Несмотря на то, что в настоящее время прослеживается некоторое сни-

жение смертности при инсульте, в последние годы отмечается негативная тенденция увеличения частоты случаев мозгового инсульта у лиц трудоспособного возраста. По-