

THE INFLUENCE OF SPLENIC INJURY ON THE DYNAMICS OF HEMOSTATIC CHANGES IN OLD RATS

V.P.Poliiovyi, S.Yu.Karatieieva

Abstract. The reaction of the internal mechanism of blood coagulation in sexually mature rats to a spleen injury was found to be characterised by increased hemocoagulation, lasting during 45 minutes, with further chronometric normocoagulation. In old rats the initial activation of blood coagulation changes to its inhibition – chronometric hypercoagulation turns into chronometric hypocoagulation. In sexually mature rats after a spleen injury the internal mechanism of blood coagulation activates very quickly and lasts during the entire period of 60 minutes of the experiment. In sexually mature animals in response to spleen injury fibrinogenesis activates and lasts during the whole hour of the experiment. In old rats splenic bleeding is accompanied with a sharp activation of fibrinogenesis during the first 30 minutes, but later on a substantial inhibition of the processes of fibrin clot formation occurs.

Key words: spleen, injury, blood coagulation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – д.мед.н. Р.І.Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol.12, №1.–P.120-123

Надійшла до редакції 5.02.2008 року

УДК 616.24-002-002:616.151

Т.І.Тюпка, А.І.Березнякова

СТАН ЛЕГЕНЕВОГО БАР'ЄРА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОГІПОКСИЧНОМУ НАБРЯКУ ЛЕГЕНЬ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Резюме. Проведено дослідження захисної функції легень в інтактних щурів і щурів з експериментальним гострогіпоксичним набряком легень після внутрішньо-артеріального і внутрішньовенного уведення серотоніну адипінату в дозі 10,0 мг/кг. Встановлено зниження захисної функції легень у тварин із набряком легень, яке полягає в порушенні інактивації серотоніну в леге-

нях. Механізмом цього порушення є зменшення активності моноаміноксидази, яке призводить до зниження окиснювального дезамінування серотоніну в легенях і збільшення його концентрації в тканині легень.

Ключові слова: гострогіпоксичний набряк легень, серотонін, моноаміноксидаза.

Вступ. Особливості структурної організації легень забезпечують виконання ними основної газообмінної функції. Велике за площею капілярне русло виконує безліч інших функцій: ендотелій капілярів є ендогенним фільтром, що контролює рівень низки біологічно активних речовин (БАВ), які циркулюють у крові [7, 8, 9]. Ці бар'єрні функції здійснюються за рахунок захоплення і інгібіції одних БАВ і метаболізму інших, з подальшим виділенням метаболітів через дихальні шляхи [1, 3]. Встановлена здатність паренхіми легень до детоксикації надлишку серотоніну, брадикініну, деяких простагландинів та інших сполук, що впливають на тонус судин і бронхів [2, 7, 10]. Дослідників особливо цікавили питання обміну серотоніну в організмі і впливу патологічних факторів на процеси його інактивації в легенях. Доведено, що захисна функція легень змінюється при різних формах пневмонії, бронхіальній астмі, бронхоектатичній хворобі [1, 5]. Відомостей про зміни бар'єрної функції легень при набряку легень ми не зустріли.

Мета дослідження. Дослідити роль легеневого бар'єра в інактивації серотоніну при експериментальному гострогіпоксичному набряку легень.

Матеріал і методи. Експерименти виконані на 50 нелінійних щурах-самцях масою 180-200 г під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг внутрішньоочеревинно). Тварини були розподілені на 5 груп (по 10 щурів у кожній). Перша група – інтактні тварини. Тваринам 2-ї групи вводили розчин серотоніну адипінату (Serotonini adipinas) внутрішньоартеріально (у ліву стегневу артерію) у дозі 10,0 мг/кг; тваринам 3-ї групи – внутрішньовенно (у хвостову вену) у тій же дозі. Тваринам 4-ї і 5-ї груп серотоніну адипінат у дозі 10,0 мг/кг вводили внутрішньоартеріально і внутрішньовенно після моделювання гострогіпоксичного набряку легень. Для відтворення гострогіпоксичного набряку легень використовували модель, розроблену у відділі з вивчення гіпоксичних станів Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України [6]. За цією методикою тварини дихали гіпоксичною газовою сумішшю, яка містила 7 % O₂ в азоті, одноразово протягом 1 години. Вибір гіпоксичної суміші вказаного складу для моделювання гострогіпоксичного набряку легень зумовлений тим, що зниження концентрації кисню в дихальній газовій суміші до 7 % сприяє виявленню меж пристосувальних можливостей організму, як на

Таблиця 1

Показники артеріального тиску і частоти серцевих скорочень після уведення серотоніну адипінату інтактним щурам і щурам із гострогіпоксичним набряком легень, $M \pm m$, (n=10)

Показник	Час дослідження	Групи				
		1-а	2-а	3-я	4-а	5-а
АТ систолічний / діас- толічний, мм рт.ст.	через 10 с	130±3	115±4*	108±5*	108±4*	103±8*
	через 60 с	132±5	142±4*	120±4	112±5*	105±6*
	через 120 с	135±5	130±6	130±3	125±*	108±9*
	через 240 с	132±6	128±	130±7	130±	128±4*
		70±4	62±3	70±6	68±5	49±2*
ЧСС, уд/хв	через 10 с	340±8	292±5*	336±6	290±5*	330±7
	через 60 с	340±6	338±6*	338±8	293±8*	335±3
	через 120 с	343±7	335±5*	340±4	295±5*	338±8
	через 240 с	342±4	338±6	340±9	302±5*	336±5

Примітка.* – $p < 0,05$ відносно інтактного контролю

Таблиця 2

Вміст 5-ГТ і МАО в тканині легень щурів при гострогіпоксичному набряку легень, $M \pm m$, (n=10)

Показник	Групи тварин				
	1-а	2-а	3-я	4-а	5-а
5-ГТ, нмоль/г	1,82±0,13	2,95±0,12*	2,50±0,15*	3,6±0,31*	3,4±0,18*
МАО, пмоль/ (с·г)	5,8±0,23	7,2±0,35*	6,9±0,23*	2,4±0,14*	2,8±0,33*

Примітка.* – $p < 0,05$ відносно інтактного контролю

системному, так і на тканинному рівні, і безсумнівно викликає в легенях зміни, які призводять до набряку легень. Гіпоксичні умови для тварин створювалися в герметичній камері з постійним потоком газової суміші та поглинанням вуглекислого газу. Зміни гемодинаміки оцінювали за показниками артеріального тиску (АТ) у великому і малому колах кровообігу та частотою серцевих скорочень (ЧСС). АТ вимірювали в стегновій і лівій сонній артерії за допомогою ртутного манометра. ЧСС визначали на основі електрокардіограми (ЕКГ).

Після визначення гемодинамічних показників тваринам проводили евтаназію і визначали вміст серотоніну (5-гідрокситриптаміну (5-ГТ)) і МАО у тканині легень за методикою Гончарової В.А. [1].

Отримані результати обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента [4].

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз результатів експерименту показав, що серо-

тоніну адипінат у дозі 10 мкг/кг через 10 секунд після внутрішньоартеріального уведення викликав зміни гемодинаміки, які виражалися в гіпотонії і брадикардії (табл.1). Систолічний тиск знизився на 12 % (з 130±3 до 115±4 мм рт.ст.). ЧСС зменшилася на 14 % (з 340±8 до 292±5 уд./хв). Однак протягом наступної хвилини відзначене збільшення систолічного і діастолічного тиску, а також нормалізація ЧСС. Максимальні показники АТ зафіксовані на 60-й секунді після уведення серотоніну адипінату: систолічний тиск склав 142±4 мм рт.ст., а діастолічний – 75±4 мм рт.ст. ($p < 0,05$).

При внутрішньовенному уведенні тієї ж дози серотоніну адипінату відзначені аналогічні зміни гемодинаміки. Разом з тим вони виявлялися пізніше і носили менш виражений характер. Через 10 секунд після внутрішньовенного уведення серотоніну адипінату систолічний і діастолічний тиск був нижчим порівняно з внутрішньоартері-

льним введенням на 7 і 5 мм рт.ст. відповідно. Нормалізація АТ відбувалася протягом наступної хвилини (через 120 секунд). Статистично ймовірних змін показника ЧСС нами не виявлено. Очевидно, це можна пояснити інактивацією частини серотоніну в легенях при проходженні через судини малого кола кровообігу.

Після моделювання гіпоксичного набряку легень у щурів проведені аналогічні дослідження. Нами встановлено, що тяжка гіпоксія впливала на захисну функцію легень в експериментальних тварин. Це проявлялося в наближенні ефекту внутрішньовенного введення серотоніну адипінату до ефекту внутрішньоартеріального його введення. Показники АТ і ЧСС після внутрішньоартеріального і внутрішньовенного введення серотоніну адипінату статистично вірогідно не відрізнялися. Крім того, нормалізація АТ відбувалася пізніше (через 4 хвилини). Таким чином, вищенаведені дані свідчать про порушення інактивації надлишку серотоніну у легенях при гострогіпоксичному набряку в них.

Для встановлення механізму порушення захисної функції легень при гострогіпоксичному набряку легень нами досліджено тканину легень. Відомо, що екзогенний серотонін активно виводиться легенями з циркулюючої крові. Визнається, що легені – депо серотоніну. Інактивація серотоніну проходить у два етапи: спочатку має місце активне поглинання депонування серотоніну клітинами легеневої тканини, а потім його перетворення в різні метаболіти. Встановлені два шляхи його обміну. Кінцевим продуктом одного з них – окиснювального дезамінування, що каталізується моноаміноксидазою (МАО), – є 5-гідроксіндолацтова кислота (5-ГІОК). Кінцевим продуктом іншого шляху є мелатонін [1, 3]. Оскільки утворення 5-ГІОК відбувається за умов достатньої кількості й активності ферменту МАО, нестача його може призвести до порушення перетворення серотоніну (5-ГТ) на 5-ГІОК і накопичення його в легеневої тканині. У зв'язку з цим для встановлення механізмів порушення бар'єрної функції легень нами визначені такі показники, як концентрація серотоніну (5-ГТ) і активність ферменту МАО в тканині легень експериментальних тварин (табл. 2).

Аналіз результатів проведеного експерименту показав, що після внутрішньоартеріального і внутрішньовенного введення здоровим щурам (2-га і 3-тя групи) серотоніну адипінату концентрація 5-ГТ у тканині їх легень збільшилася в 1,6 і 1,4 раза відповідно порівняно з інтактним контролем, в якому цей показник дорівнював 1,82 нмоль/г.

У тварин із гострогіпоксичним набряком легень після внутрішньоартеріального і внутрішньовенного введення серотоніну адипінату (4-а і 5-а групи) концентрація 5-ГТ у тканині легень збільшилася порівняно з інтактним контролем у 2 і 1,9 раза відповідно. Таким чином, набряк легень сприяє накопиченню серотоніну в тканині легень. Для встановлення механізмів збільшення депонування визначена активність ферменту МАО, який є каталізатором перетворення 5-ГТ в 5-ГІОК.

Встановлено, що після введення серотоніну адипінату здоровим щурам (2-а і 3-я групи) активність

МАО в легенях збільшилася на 19 % і 24 % відповідно. Це можна розглядати як захисний механізм, спрямований на посилення катаболізму 5-ГТ.

У тварин із набряком легень (4-а і 5-а групи) активність МАО зменшувалася порівняно з інтактними тваринами у 2,4 і 2 рази відповідно. Порівняно з тваринами 2-ї і 3-ї груп цей показник менший у 2,9 і 2,6 раза.

Таким чином, значне зменшення активності МАО в умовах експериментального набряку легень є одним із механізмів зниження окиснювального дезамінування 5-ГТ у легенях і в свою чергу призводить до послаблення захисної функції легень.

Висновки

1. Роль легеневого бар'єра полягає в інактивації в легеневої тканині надлишку циркулюючого в крові серотоніну, що сприяє нормалізації артеріального тиску і частоти серцевих скорочень.

2. При експериментальному гострогіпоксичному набряку легень спостерігається зниження захисної функції легень, яке полягає в порушенні інактивації серотоніну в легенях, про що свідчить наближення ефекту внутрішньовенного введення серотоніну адипінату до ефекту внутрішньоартеріального його введення.

3. Механізм порушення інактивації надлишку серотоніну в легенях при гострогіпоксичному набряку пов'язане зі зниженням активності моноаміноксидази, що призводить до зниження окиснювального дезамінування серотоніну в легенях і збільшення його концентрації в тканині легень.

Література

1. Гончарова В.А. Содержание серотонина, катехоламинов и активность моноаминоксидазы легких при их патологии // Вопр. мед. химии. – 1983. – № 6. – С. 34-39.
2. Гриппи М.А. Патология легких. Изд. 2-е, испр. – М.: Бином, Х.: МТК-книга, 2005. – 304 с.
3. Дубилей П.В., Уразаева З.В., Хамитов Х.С. Барьерная функция легких и обеспечение гомеостаза / Изд-во Казанского университета. – 1987. – 192 с.
4. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. – СПб.: ФОЛИАНТ, 2003. – 429 с.
5. Мотавкин П.А. Клиническая и экспериментальная патофизиология легких. – М.: Наука, 1998. – 287 с.
6. Пожаров В.П. Автоматизированная установка для измерения объемно-временных параметров внешнего дыхания и газообмена у мелких лабораторных животных // Физиол. ж. – 1989. – № 4. – С. 119-121.
7. Чучалин А.Г. Отек легких: физиология легочного кровообращения и патофизиология легких (часть I) // Рус. мед. ж. – 2005. – Т. 13, № 21 – С. 1374-1383.
8. Bhattacharya J. The alveolar water gate // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2004. – V. 286. – P. 257-258.

9. Haitsma J.J., Lachmann R.A., Lachmann B. Lung protective ventilation in ARDS: role of mediators, PEEP and surfactant // *Monaldi Arch. Chest. Dis.* – 2003. – V. 59, № 2. – P. 108-118.
10. Gandhi S.K., Powers J.C., Nomeir A.M. et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. // *Engl. J. Med.* – 2001. – V. 344, № 1. – P. 17-22.

СОСТОЯНИЕ ЛЕГОЧНОГО БАРЬЕРА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОГИПОКСИЧЕСКОМ ОТЕКЕ ЛЕГКИХ

Т.И.Тюпка, А.И.Березнякова

Резюме. Проведены исследования защитной функции легких у интактных крыс и крыс с экспериментальным острогипоксическим отеком легких после внутриаартериального и внутривенного введения серотонина адипината в дозе 10,0 мгк/кг. Установлено снижение защитной функции легких у животных с отеком легких, которое заключается в нарушении инактивации серотонина в легких. Механизмом этого нарушения является уменьшение активности моноаминоксидазы, которое приводит к снижению окислительного дезаминирования серотонина в легких и увеличению его концентрации в ткани легких.

Ключевые слова: острогипоксический отек легких, серотонин, моноаминоксидаза.

THE STATE OF THE PULMONARY BARRIER IN EXPERIMENTAL ACUTE HYPOXIC EDEMA OF THE LUNGS

T.I.Tiupka, A.I.Berezniakova

Abstract. A study of the protective function of the lungs has been carried out in intact rats and rats with experimental acute hypoxic edema of the lungs after intraarterial and intravenous administration of Serotonini adipinas in a dose of 10,0 mgk/kg. A reduction of the protective function of the lungs of the animals with pulmonary edema, consisting in a disturbance of serotonin activation in the lungs has been established. The mechanism of this disturbance is a decrease of the monoaminoxidase activity, resulting in a reduction of serotonin oxidative deamination in the lungs and an increase of its concentration in the pulmonary tissue.

Key words: pulmonary acute hypoxic edema, serotonin, monoaminooxidase.

National Pharmaceutrinal University (Kharkiv)

Рецензент – проф. В.Ф.Мислицький

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol.12, №1.–P.123-126

Надійшла до редакції 6.11.2007 року