

А. Л. Боровкова, А. В. Муравьев, Е. Г. Аккуратов, А. А. Шипов, П. В. Михайлов

Влияние системы аденилатциклаза-цАМФ на липидный обмен и водный баланс в легких при нарушениях их оводнения на фоне общей алиментарной дегидратации

Статья раскрывает роль системы аденилатциклаза-цАМФ в механизмах оводнения и кровенаполнения, липидного обмена в легких при изменениях водного баланса в них в условиях общей алиментарной дегидратации. Активация циклазной системы на фоне дегидратации сочетается со стабилизацией липидного обмена в легких, торможением процессов гидратации и кровенаполнения.

Ключевые слова: водный баланс в легких, липидный обмен, кровенаполнение, система аденилатциклаза-цАМФ, общая умеренная алиментарная дегидратация.

A. L. Borovkova, A. V. Muravyov, E. G. Akkuratov, A. A. Shipov, P. V. Mikhailov

The Role of Adenilate Cyclase-cAMP System Influence on Lung Lipid Metabolism and a Water Balance Developing under General Alimentary Dehydration

The article reveals in detail the role of activated adenilate cyclase-cAMP system in lung hydration, congestion and lipid metabolism under various developing hydration/dehydration states. Authors show a stabilizing effect of the cyclase system activation on lung lipid metabolism, hydration and congestion.

Keywords: a lung water balance, lipid metabolism, congestion, adenilate cyclase-cAMP, general moderate alimentary dehydration.

Введение

Общая алиментарная дегидратация изменяет реактивность организма к эдемогенным воздействиям [2, 3], причем этот эффект сохраняется при последующей регидратации [2]. Активация системы аденилатциклаза-цАМФ у недегидратированных животных сглаживает изменения липидного обмена и водного баланса в легких, обусловленные эдемогенными воздействиями [7]. Возникает вопрос, как повлияет стимуляция циклазной системы на липидный обмен и водный баланс в легких при эдемогенных воздействиях в условиях общей умеренной алиментарной дегидратации.

Материалы и методы исследования

Опыты поставлены на 50 беспородных половозрелых самцах крыс массой 180–210 г. Состояние алиментарной дегидратации моделировали полным исключением воды на протяжении 3-х дней из рациона животных при свободном доступе к сухому корму. Оператив-

ные вмешательства проводились под местной анестезией новокаином. Изменения водного баланса в легких моделировали центрогенным и мезатоновым отеком легких.

Центрогенный отек легких (ЦОЛ) вызывали субокципитальным внутрицистернальным введением 0,06 мл раствора аконитина в разведении 1:10⁵, аконитин вводился через 30 минут после внутривенной инфузии небольшой дозы (0,2 мг/кг) блокатора α -адренорецепторов дигидроэрготоксина, что позволило продлить жизнь животных до 60 минут [8].

Мезатоновый отек легких (МОЛ) воспроизводили введением раствора мезатона в бедренную вену в дозе 0,5 мг/кг [8].

Для анализа влияния активации системы аденилатциклаза-цАМФ применяли внутрибрюшинное введение алпростадилла (простагландин E1) в дозе 5 мг/кг, пентоксифиллина в дозе 100 мг/кг через 10 минут после эдемогенных воздействий.

Интенсивность отека легких оценивалась по правому легкому по методике К. А. Gaag, L. D. Seager в модификации В. П. Михайлова [4]: вычислялись легочный коэффициент (ЛК, г/кг), сухой остаток (СО, %), индекс отечной жидкости (ОЖ, г/кг) и прибавка кровенаполнения (ПК, г/кг). Левое легкое использовали для получения гомогената из ткани легких и поверхностно-активной фракции (ПАФ) по методике А. А. Биркуна и др. [1]. После экстракции хлороформ-метанолом в хлороформных фракциях гомогената и поверхностно-активной фракции легкого определяли показатели липидного обмена: общие липиды (ЛИП) по Блюру в модификации Брагдон, общие фосфолипиды (ФОС) микрометодом D. E. Bowyer, J. P. King, общий холестерин (ХОЛ) по методу Либермана – Бурхарда в модификации Л. М. Лаврентьевой, этерифицированный холестерин (ЭХОЛ) по модифицированному методу С. Д. Балаховского [4, 9]. Содержание неэтерифицированного холестерина (НХОЛ) рассчитывали как разность между общим и этерифицированным.

Активность перекисного окисления липидов оценивали по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) ацилгидроперекисей и кетодиенов (КД) в смеси гептан-изопропанол-2. Содержание общих липидов выражали в мг/г сухой ткани легких, холестерин, фосфолипиды в ммоль/кг сухой ткани легких. Содержание диеновых конъюгатов и кетодиенов рассчитывали в единицах оптической плотности на 1 мг

липидов. Рассчитывались коэффициенты соотношения липидных фракций для паренхимы легкого и ПАФ.

Обработка полученных данных проводилась на IBM PC в операционной системе openSUSE 11.4 с использованием свободно распространяемых пакетов прикладных программ OpenOffice.org® 3.3. (Oracle©), Advanced Grapher® 2.11 (Alentum Software©, Inc.). Статистическая обработка включала в себя оценку значимости различий средних с использованием t-критерия Стьюдента, корреляционный анализ. Распределение экспериментальных данных отвечало критериям нормального распределения.

Результаты исследования и их обсуждение

Введение животным аконитина/мезатона сочеталось с развитием отека легких, что подтверждалось изменением гравиметрических показателей ($p < 0,05$), согласуется с ранее полученными данными [8], причем интенсивность кровенаполнения и оводнения легких была значимо ниже в группах дегидратированных животных. Установлено, что именно повышенное кровенаполнение лимитирует продолжительность жизни животных при НОЛ [4]. Активация циклазной системы на фоне развивающегося отека легких сочеталась с более низкими значениями ОЖ и ПК, причем эффект пентоксифиллина был мощнее, чем алпростадила (табл. 1).

Таблица 1

Влияние циклазной системы на водный баланс в легких при нарушениях их оводнения на фоне общей алиментарной дегидратации

Группа показателей/Группа животных	ЛК	СО	ОЖ	ПК
Интактные	4,23±0,096	20,39±0,08	0±0,02	0±0,1
Дегидратация	5,31±0,07*	20,58±0,05	-0,05±0,01	1,13±0,06*
Дегидратация+ЦОЛ	11,18±0,08*	15,41±0,03*	2,73±0,01*	4,22±0,07*
Дегидратация+ЦОЛ+ алпростадил	6,48±0,06*°	18,04±0,06*°	0,75±0,02*°	1,5±0,05*°
Дегидратация+ЦОЛ+ пентоксифиллин	5,55±0,07*°	19,17±0,15*°	0,33±0,04*°	0,99±0,08*°

Дегидратация+МОЛ	7,63±0,09*	15,61±0,09*	1,79±0,04*	1,61±0,07*
Дегидратация+МОЛ+ алпростадил	5,95±0,08*°	19,04±0,05*°	0,39±0,02*°	1,32±0,07*
Дегидратация+МОЛ+ пентоксифиллин	5,39±0,08*°	20,23±0,31*°	0,05±0,08*°	1,11±0,02*°

Примечания: сокращения описаны в разделе материалы и методы исследования, * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем 1 уровня, ° – $p < 0,05$ по сравнению с контролем 2 уровня.

Установлено, что проницаемость мембран для воды и неэлектролитов определяется не только содержанием холестерина в них, но и его процентным соотношением к фосфолипидам [3, 7]. По нашим данным, изменение свойств аэро-гематического барьера в нормальных условиях сопровождается возникновением диспропорции между основными компонентами липидного обмена в паренхиме легких и в ПАФ (в ткани легких преимущественно снижается содержание холестерина, в ПАФ – фосфо-

липидов, коэффициенты общий холестерин / фосфолипиды, незатерифицированный холестерин / фосфолипиды в паренхиме легких снижается, в ПАФ – повышается) [3, 7].

На фоне общей умеренной алиментарной дегидратации (табл. 2), по сравнению с интактными животными, в паренхиме легких увеличилась концентрация общего холестерина на 28,5% ($p < 0,001$) за счет повышения содержания фракции незатерифицированного холестерина на 38,9 % ($p < 0,001$).

Таблица 2

Влияние циклазной системы на липидный обмен в легких при нарушениях их оводнения на фоне общей алиментарной дегидратации

Группа показателей/ Группа животных	Паренхима						
	ЛИП	ОХОЛ	ЭХОЛ	НХОЛ	ФОС	ДК	КД
Интактные	135,27±3,9	55,98±1,15	15,91±0,9	40,07±1,15	250,84±7,6 1	0,27±0,01	0,14±0,03
Дегидратация	137,99±0,4 6	71,93±0,27 *	16,26±0,06	55,67±0,29 *	171,42±1,0 9*	0,2±0,03	0,1±0,01
Дегидратация+ЦОЛ	124,43±0,6 *	58,9±0,27*°	15,91±0,15	42,99±0,19 *	171,1±0,66	0,22±0,03	0,07±0,01
Дегидратация+ЦОЛ+ алпростадил	128,13±2,2 6°	62,83±1,23 *°	16,01±0,21	46,82±1,09 *°	169,13±2,4 3	0,22±0,01	0,09±0,004
Дегидратация+ЦОЛ+ пентоксифиллин	134,82±2,8 7*	68,09±1,45 *°	15,66±0,33	52,44±1,39 *°	172,28±1,8 4	0,17±0,01°	0,06±0,002 °
Дегидратация+МОЛ	112,4±1,47 *	56,77±0,74 *	16,01±0,21	40,77±0,81 *	154,08±1,8 7*	0,29±0,01*	0,13±0,01
Дегидратация+МОЛ+ алпростадил	128,34±0,3 4*°	66,5±0,18* °	16,16±0,04	50,35±0,17 *°	170,37±0,6 7*	0,24±0,03	0,12±0,02

Дегидратация+МОЛ+ пентоксифиллин	135,3±2,03 *°	70,24±1,34 *°	16,05±0,25	54,19±1,28 *°	173,23±2,2 9*	0,15±0,01* °	0,07±0,004 *°
----------------------------------	------------------	------------------	------------	------------------	------------------	-----------------	------------------

Группа показателей/ Группа животных	ПАФ				
	ЛИП	ХОЛ	ФОС	ДК	КД
Интактные	46,62±2,16	4,19±0,08	47,9±1,42	0,5±0,02	0,22±0,02
Дегидратация	51,96±1,58	4,69±0,14*	41,97±1,19*	1,45±0,04*	0,72±0,02*
Дегидратация+ЦОЛ	29,65±0,27*	3,33±0,03*	22,33±0,2*	1,56±0,05	0,76±0,02
Дегидратация+ЦОЛ+ алпростадил	42,57±0,83*°	3,95±0,08*°	30,28±0,59*°	1,46±0,03	0,55±0,01*°
Дегидратация+ЦОЛ+ пентоксифиллин	47,46±1,01*°	4,35±0,09*°	37,27±0,8*°	1,42±0,03*	0,59±0,03*
Дегидратация+МОЛ	34,7±0,45*	3,86±0,05*	23,79±0,31*	0,41±0,01*	0,18±0,01*
Дегидратация+МОЛ+ алпростадил	38,24±0,19*°	4±0,02*°	30,48±0,19*°	0,37±0,01*°	0,17±0,01°
Дегидратация+МОЛ+ пентоксифиллин	49±0,59*°	4,49±0,05*°	36,93±0,44*°	0,32±0,01*°	0,14±0,01*°

Примечания: сокращения описаны в разделе материалы и методы исследования, * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем 1 уровня, ° – $p < 0,05$ по сравнению с контролем 2 уровня.

При ЦОЛ на фоне дегидратации содержание общего холестерина в паренхиме легких снизилось на 18,1 % ($p < 0,001$) за счет уменьшения концентрации неэтерифицированного холестерина на 22,8 % ($p < 0,001$). При МОЛ на фоне дегидратации содержание общего холестерина в паренхиме легких снизилось на 21,1 % ($p < 0,001$) за счет уменьшения концентрации неэтерифицированного холестерина на 26,8 % ($p < 0,001$).

При ЦОЛ и МОЛ на фоне дегидратации установлены обратные линейные парные корреляционные зависимости между концентрацией общего холестерина в паренхиме легких и индексом отечной жидкости, между концентрацией неэтерифицированного холестерина в паренхиме легких и ОЖ, прямые парные линейные корреляционные зависимости между концентрацией диеновых конъюгатов, кетодиенов

в паренхиме легких и индексом отечной жидкости ($p < 0,05$).

При развитии обоих видов отека легких в условиях дегидратации (табл. 3) в паренхиме легких повышались значения соотношений фосфолипиды / липиды, этерифицированный холестерин / липиды, снижались значения соотношений общий холестерин / фосфолипиды, неэтерифицированный холестерин / фосфолипиды, неэтерифицированный холестерин / липиды. При ЦОЛ на фоне дегидратации в паренхиме легких снижалось значение соотношения общий холестерин / липиды, при МОЛ повышалось значение соотношения этерифицированный холестерин / фосфолипиды.

Введение алпростадилла, пентоксифиллина после эдемогенных воздействий на фоне дегидратации тормозило снижение значений соотношений общий холестерин / фосфолипиды, неэтерифицированный холестерин / фосфоли-

липиды, неэтерифицированный холестерин / липиды в паренхиме легких. Введение пентоксифиллина при обоих видах отека тормозило повышение значений соотношений фосфолипиды / липиды, этерифицированный холестерин / липиды в паренхиме легких. Введение обоих

препаратов при ЦОЛ и МОЛ тормозило повышение значений соотношений холестерин / фосфолипиды, холестерин / липиды, а введение обоих препаратов при МОЛ, кроме этого, тормозило снижение значения соотношения фосфолипиды / липиды в ПАФ

Таблица 3

Влияние циклазной системы на процентные соотношения основных липидных фракций в легких при нарушениях их оводнения на фоне общей алиментарной дегидратации

Группа показателей / Группа животных	Паренхима						
	ХОЛ/ФО С	ХОЛ/ЛИП	ФОС/ЛИ П	ЭХОЛ/Ф ОС	ЭХОЛ/ЛИ П	НХОЛ/Ф ОС	НХОЛ/ЛИ П
Интактные	1±0,01	1±0,02	1±0,02	1±0,06	1±0,06	1±0,02	1±0,03
Дегидратация	1,88±0,01 *	1,26±0,01 *	0,67±0,01 *	1,49±0,01 *	1±0,003	2,03±0,02 *	1,36±0,01 *
Дегидратация+ЦОЛ	1,54±0,01 *	1,14±0,01 *	0,74±0,00 5*	1,46±0,02	1,08±0,01 *	1,57±0,01 *	1,16±0,01 *
Дегидратация+ЦОЛ+ алпростадил	1,66±0,04 *°	1,18±0,02 *°	0,71±0,02°	1,49±0,03	1,06±0,02°	1,73±0,05 *°	1,23±0,02 *°
Дегидратация+ЦОЛ+ пентоксифиллин	1,77±0,05 *	1,22±0,04	0,69±0,01 *	1,43±0,04	0,99±0,03 *	1,91±0,07 *°	1,32±0,05 *
Дегидратация+МОЛ	1,65±0,04 *	1,22±0,02	0,74±0,01 *	1,63±0,03 *	1,21±0,03 *	1,66±0,05 *	1,22±0,03 *
Дегидратация+МОЛ+ алпростадил	1,74±0,01 *°	1,25±0,01	0,72±0,00 3°	1,49±0,01 *°	1,07±0,00 3*°	1,85±0,01 *°	1,32±0,01 *°
Дегидратация+МОЛ+ пентоксифиллин	1,82±0,06 *	1,25±0,02	0,69±0,02 *	1,46±0,04 *	1,01±0,00 1*°	1,96±0,07 *	1,35±0,03 *

Примечания: сокращения описаны в разделе материалы и методы исследования, * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем 1 уровня, ° – $p < 0,05$ по сравнению с контролем 2 уровня.

Таким образом, повреждение липидной структуры АГБ и интенсификация механизмов перекисного окисления липидов тесно взаимосвязаны с накоплением отека жидкости в легких при развитии их отека в условиях алиментарной дегидратации, активация циклазной системы стабилизирует липидные компоненты мембран паренхимы легких и снижает их избыточную проницаемость.

Выводы

1. Повышение проницаемости легочных мембран при развитии отека в условиях общей дегидратации сочетается с формированием диспропорции основных липидных компонентов мембран паренхимы легких, степень выраженности нарушений липидного обмена в ткани легких, в том числе активация процессов

перекисного окисления липидов, тесно связана с гидратацией ткани легких;

2. Активация системы аденилатциклаза-цАМФ на фоне развивающегося отека легких

тормозит процессы гидратации кровенаполнения, что сочетается со стабилизацией показателей липидного обмена в легких.

Библиографический список

1. Биркун, А. А., Нестеров, Е. Н., Кобозев, Г. В. Сурфактант легких [Текст] / А. А. Биркун, Е. Н. Нестеров, Г. В. Кобозев. – Киев : Здоровье, 1981. – 160 с.
2. Коледова, В. В. Липидный обмен, процессы перекисного окисления липидов в сурфактанте и ткани легких при нарушении водного баланса в них [Текст] : автореф. дисс... к. м. н. / В. В. Коледова. – М., 2000. – 26 с.
3. Минасян, Н. М. Влияние дегидратации, гипер-барической оксигенации, их сочетанного воздействия на состояние липидного обмена и развитие нейrogenного отека легких [Текст] : автореф. дисс... к. м. н. / Н. М. Минасян. – М., 2003. – 24 с.
4. Михайлов, В. П. Эффекторные механизмы нейrogenного отека легких [Текст] : автореф. дисс... д. м. н. / В. П. Михайлов. – М., 1991. – 26 с.
5. Покровский, А. А. Биохимические методы исследования в клинике [Текст] / А. А. Покровский. – М. : Медицина, 1969. – С. 189–191, 287–288.
6. Сергеев, П. В., Шимановский, И. П. Рецепторы [Текст] / П. В. Сергеев, И. П. Шимановский. – М. : Медицина, 1987. – 397 с.
7. Шипов, А. А. Липидный обмен и реологические свойства крови при изменениях водного обмена в легких [Текст] : автореф. дисс... к. б. н. / А. А. Шипов. – Ярославль, 2008. – 24 с.
8. Шипов, А. А., Михайлов, В. П., Попов, С. В. Особенности липидного обмена в легких и реологических свойств крови при экспериментальном нейrogenном отеке легких [Текст] / А. А. Шипов, В. П. Михайлов, С. В. Попов // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, № 4 – С. 182–184.
9. Шипов, А. А., Попов, С. В. Метод исследования фракций холестерина в ткани легких [Текст] / А. А. Шипов, С. В. Попов // Материалы межвузовской конференции молодых ученых «Актуальные проблемы патофизиологии». – СПб., 2007. – С. 148–149.