

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

Влияние системы аденилатциклаза-цАМФ на реологические свойства крови при изменениях водного баланса в легких на фоне общей алиментарной дегидратации

Статья раскрывает роль системы аденилатциклаза-цАМФ в механизмах оводнения и кровенаполнения легких, изменениях реологических характеристик крови, деформируемости и агрегации эритроцитов, белкового спектра плазмы. Активация циклазной системы на фоне дегидратации сочетается со стабилизацией реологических параметров, торможением процессов гидратации и кровенаполнения.

Ключевые слова: водный баланс в легких, вязкость крови, система аденилатциклаза-цАМФ, общая умеренная алиментарная дегидратация.

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

Role of Adenilate Cyclase-cAMP System Activation in Blood Rheology Changes under General Alimentary Dehydration and Lung Edema

In great detail the article depicts the role of the activated adenilate cyclase-cAMP system in lung hydration, blood rheology under various developing hydration/dehydration states. Authors show a stabilizing effect of the cyclase system activation on blood rheological properties, red cell aggregation and deformability, plasma proteins level.

Keywords: a lung water balance, blood rheology, red cell aggregation, adenilate cyclase, cAMP, alimentary dehydration.

Введение

Общая алиментарная дегидратация изменяет реактивность организма к эдемогенным воздействиям [2, 3], причем этот эффект сохраняется при регидратации [2]. С другой стороны, алиментарная дегидратация сочетается со снижением транспортного потенциала крови, что обусловлено выраженными изменениями микро- и макро-реологических свойств крови [5]. Высокие концентрации катехоламинов, сопутствующие оводнению легких, оказывают стимулирующее действие на процесс агрегатообразования эритроцитов.

Возникает вопрос: как повлияет стимуляция циклазной системы на реологические свойства крови на фоне изменений оводнения легких при воздействиях в условиях общей умеренной алиментарной дегидратации?

Материалы и методы

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. Оперативные 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.

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

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 по методике А. А. Биркуна и др. [1].

Кровь животных забирали из сонной артерии. На капиллярном вискозиметре производили измерение вязкости цельной крови при напряжениях сдвига 1,21 Па (ВКВ), 0,61 Па (ВКС), 0,12 Па (ВКН), вязкость плазмы (ВП) при – 0,61 Па, а вязкость суспензии эритроцитов (ВС) при – 1,21 Па. Для численной оценки неньютоновских свойств крови использовали реологический коэффициент (РК). Рассчитывали показатели структурной вязкости (СВ), вискозиметрический индекс агрегации (ВИА). На основании измерения СОЭ, последующего компьютеризованного регрессионного анализа строили уравнение регрессии линейного типа, при этом тангенс угла наклона полученной прямой являлся показателем скорости агрегации эритроцитов по СОЭ (АС). Визуальную оценку процесса агрегации эритроцитов производили по методу оптической микроскопии с видеорегистрацией и визуальным анализом изображения. Рассчитывали степень агрегации (СА) и средний размер агрегата (РА). Деформируемость эритроцитов оценивалась по величине расчетного индекса их ригидности для цельной крови (ТкК) и суспензии (ТкС). Гематокрит (Ht) в исследуемых пробах крови определяли на спиральной центрифуге ЦС-1. Концентрацию гемоглобина в цельной крови определяли цианметгемоглобиновым методом по стандартной методике с использованием готового набора реактивов фирмы «Агат». Среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (СКГЭ, г %) рассчитывали для каждой пробы на основании полученной концентрации гемоглобина и гематокритного показателя. Рассчитывался показатель вязкости гемоглобина в эритроците (ВГЭ) по формуле, предложенной Р. D. Ross & A. P. Minton (1977). Концентрация общего белка (ОБ) плазмы крови оп-

ределялась классическим биуретовым методом, концентрация альбумина (Альб) – по реакции с бромкрезоловым зеленым с использованием готовых наборов реактивов фирмы «Агат». Концентрация глобулинов (Г) рассчитывалась как разность концентраций общего белка и альбуминов. Содержание фибриногена (Ф) в плазме определяли суховоздушным методом, предложенным Р. А. Рутберг. Рассчитывали альбумино-глобулиновое (А/Г) и альбумино-фибриногеновое (А/Ф) соотношения. Определение циркулирующих эндотелиальных клеток (Э) производили по методике J. Hladovec (1978). Оценка эффективности доставки кислорода в ткани осуществлялась по индексу Т, предложенному J. F. Brun et al. (1995). 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 и обсуждение

Введение животным аконитина/мезатона сочеталось с развитием отека легких, что подтверждалось изменением гравиметрических показателей ($p < 0,05$), согласуется с ранее полученными данными [2, 3, 6, 7]. Активация циклазной системы на фоне развивающегося отека легких сочеталась с более низкими значениями ОЖ и ПК, причем эффект пентоксифиллина был мощнее, чем алпростадила [6] (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.

Введение алпростадила, пентоксифиллина при ЦОЛ и МОЛ, развивающихся на фоне дегидратации, тормозило увеличение вязкости крови при всех напряжениях сдвига и реологического коэффициен-

та. Кроме того, введение обоих препаратов при ЦОЛ на фоне дегидратации ослабляло степень выраженности повышения вязкости плазмы (табл. 2).

Таблица 2
Влияние циклазной системы на вискозиметрические показатели крови при нарушениях оводнения легких на фоне общей алиментарной дегидратации

Группа показателей/Группа животных	ВКВ	ВКС	ВКН	ВП	ПК
Интактные	4,53±0,14	6,38±0,19	17,75±0,52	1,96±0,06	3,92±0,02
Дегидратация	5,53±0,13*	8,57±0,21*	24,57±0,59*	2,29±0,05*	4,44±0,01*
Дегидратация+ЦОЛ	6,59±0,08*	10,76±0,13*	32,14±0,34*	2,41±0,03	4,88±0,02*
Дегидратация+ЦОЛ+ алпростадил	6,03±0,15*°	9,46±0,24*°	27,88±0,69*°	2,31±0,03*	4,62±0,01*°
Дегидратация+ЦОЛ+ пентоксифиллин	5,63±0,06*°	8,83±0,1*°	25,36±0,28*°	2,3±0,02*	4,51±0,02*°
Дегидратация+МОЛ	6,22±0,08*	10,13±0,13*	29,43±0,39*	2,32±0,04	4,73±0,01*
Дегидратация+МОЛ+ алпростадил	5,93±0,05*°	9,47±0,1*°	27,19±0,23*°	2,3±0,02	4,59±0,02*°
Дегидратация+МОЛ+ пентоксифиллин	5,54±0,14*°	8,89±0,21*°	24,76±0,63*°	2,3±0,05	4,46±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.

Введение алпростадила, пентоксифиллина с лечебной целью при ЦОЛ и МОЛ на фоне дегидратации тормозило увеличение агрегации эритроцитов и снижение суспензионной стабильности крови (табл. 3).

В группе, получавшей пентоксифиллин при центрогенном отеке на фоне дегидратации по сравнению с соответствующей группой, полу-

чавшей алпростадил, СОЭ на 18,9 % ($p < 0,05$), $\tau 0$ на 1,31% ($p < 0,001$), ВИА на 3,19 % ($p < 0,001$) были ниже. В группе, получавшей пентоксифиллин при МОЛ на фоне дегидратации, ВИА на 3,47 % ($p < 0,001$), СА на 12,5 % ($p < 0,005$) были ниже, чем в группе, получавшей алпростадил при МОЛ на фоне дегидратации.

Таблица 3
Влияние циклазной системы на показатели агрегации крови при нарушениях оводнения легких на фоне общей алиментарной дегидратации

Группа показателей/	СОЭ	АС	$\tau 0$	ВИА	СА	РА
Группа животных						
Интактные	3,9±0,31	1,06±0,1	4,68±0,03	2,92±0,02	0,4±0,04	5,86±0,19
Дегидратация	5,4±0,64	1,25±0,19	5,51±0,004*	3,44±0,01*	0,49±0,01*	6,37±0,14*
Дегидратация+ЦОЛ	9,7±0,67*	2,3±0,23*	6,06±0,02*	3,88±0,02*	0,58±0,01*	6,9±0,11*

Дегидратация+ЦОЛ+ алпроста- стадил	7,9±0,38*°	1,7±0,21	5,7±0,004*°	3,62±0,01*°	0,51±0,005*	6,71±0,05°
Дегидратация+ЦОЛ+ пенток- сифиллин	6,4±0,45*°	1,32±0,19*	5,62±0,01*°	3,51±0,02*°	0,5±0,01*	6,53±0,07*°
Дегидратация+МОЛ	7,5±0,37*	1,49±0,12	5,95±0,01*	3,73±0,01*	0,52±0,01*	6,86±0,09*
Дегидратация+МОЛ+ алпроста- стадил	6,1±0,48*	1,29±0,2	5,77±0,03*°	3,59±0,02*°	0,49±0,01*	6,51±0,17
Дегидратация+МОЛ+ пенток- сифиллин	5,9±0,43*	1,19±0,15	5,7±0,03*	3,46±0,02*°	0,43±0,01*°	5,9±0,18*°

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.

Введение алпростадила, пентоксифиллина при ЦОЛ и МОЛ на фоне дегидратации не влияло на показатели деформируемости эритроцитов (кроме группы, получавшей пентоксифиллин при МОЛ в условиях дегидратации, в которой вязкость буферной суспензии эритроцитов была на 7,46 % ($p < 0,001$) ниже, чем в соответствующей контрольной группе).

Развитие ОЛ на фоне дегидратации приводило к снижению концентрации в плазме крови

фибриногена и повышению альбумино-фибриногенового соотношения (табл. 4).

Введение алпростадила, пентоксифиллина при ЦОЛ и МОЛ ослабляло степень выраженности повышения концентрации общего белка и значения альбумино-фибриногенового соотношения, степень выраженности снижения концентрации фибриногена. Введение обоих препаратов при ЦОЛ, алпростадила при МОЛ тормозило повышение концентрации альбуминов в плазме крови.

Таблица 4

Влияние циклазной системы на концентрацию белков плазмы крови при нарушениях оводнения легких на фоне общей алиментарной дегидратации

Группа показателей/ Группа животных	ОБ	Альб	Г	Ф	А/Г	А/Ф
Интактные	61,97±0,49	35,81±0,26	26,17±0,34	3,58±0,04	1,37±0,02	10,03±0,11
Дегидратация	73,55±1,66*	43,79±0,93*	29,77±0,77*	4,19±0,09*	1,47±0,02*	10,46±0,08*
Дегидратация+ЦОЛ	77,83±0,88*	45,13±0,51	32,69±1,21	3,83±0,05*	1,4±0,07	11,81±0,18*
Дегидратация+ЦОЛ+ алпроста- стадил	73,99±0,74*	43,65±0,44*	30,34±1,02	4,01±0,04*	1,46±0,06	10,91±0,18*°
Дегидратация+ЦОЛ+ пентокси- филлин	73,34±0,69*	43,26±0,41*	30,07±0,92	4,14±0,03*°	1,45±0,05	10,47±0,15*
Дегидратация+МОЛ	75,16±0,75	44,34±0,44	30,82±0,91	3,9±0,03*	1,45±0,05	11,36±0,15*
Дегидратация+МОЛ+ алпроста- стадил	72,25±0,57*	42,62±0,34*	29,63±0,72	4,07±0,02*	1,45±0,04	10,49±0,13*
Дегидратация+МОЛ+ пентокси- филлин	72,44±0,89*	43,17±0,53	29,27±1,14	4,25±0,03*°	1,5±0,07	10,17±0,15*

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.

Влияние системы аденилатциклаза-цАМФ на реологические свойства крови при изменениях водного баланса в легких на фоне общей алиментарной дегидратации

В группе, получавшей пентоксифиллин при центрогенном отеке на фоне дегидратации, концентрация фибриногена на 3,3 % ($p < 0,05$) была выше, чем в группе, получавшей алпростадил при ЦОЛ на фоне дегидратации. В группе, получавшей пентоксифиллин при мезатоновом отеке на фоне дегидратации, концентрация фибриногена на 4,48 % ($p < 0,05$) была выше, чем в группе, получавшей алпростадил при МОЛ на фоне дегидратации.

Развитие ОЛ в условиях общей умеренной алиментарной дегидратации привело к повышению гематокрита, концентрации гемоглобина, увеличению количества циркулирующих эндоте-

лиоцитов (а также снижению реологической эффективности доставки кислорода на периферию при МОЛ), при этом содержание гемоглобина в эритроците и вязкость гемоглобина в эритроците не изменялись (табл. 5).

Введение алпростадил, пентоксифиллина при обоих видах отека на фоне дегидратации привело к менее выраженным увеличению гематокрита, концентрации гемоглобина (кроме группы, получавшей алпростадил при МОЛ на фоне дегидратации) и количества циркулирующих эндотелиоцитов, улучшению реологической эффективности транспорта кислорода в группах, получавших препараты при МОЛ.

Таблица 5

Влияние циклазной системы на гематологические показатели при нарушениях оводнения легких на фоне общей алиментарной дегидратации

Группа показателей / Группа животных	Гемоглобин	ССГЭ	ВГЭ	Т	ЦЭК	Гематокрит
Интактные	138,71±1,97	34,4±0,75	11,27±1,42	8,99±0,31	4,2±0,42	40,43±0,72
Дегидратация	155,71±3,78*	34,06±0,89	10,79±1,14	8,29±0,02*	5,9±0,38*	45,86±1,11*
Дегидратация+ЦОЛ	180,86±2,08*	34,87±0,64	11,75±1,12	7,91±0,19	19,1±0,94*	52,45±0,6*
Дегидратация+ЦОЛ+ алпростадил	167,27±4,11*	34,75±1,32	13,81±2,69	8,04±0,05°	15,3±1,33*°	48,46±1,19*
Дегидратация+ЦОЛ+ пентоксифиллин	156,55±1,58*°	33,98±0,6	10,26±0,89	8,2±0,03°	9,2±1,27*°	46,14±0,47*
Дегидратация+МОЛ	166,42±2,26*	33,2±0,62	9,25±0,88	8,07±0,03*	14,5±0,89*	50,2±0,68*
Дегидратация+МОЛ+ алпростадил	165,8±1,31°	34,21±0,44	10,38±0,65	8,18±0,03*°	10,4±0,97*°	48,5±0,38*°
Дегидратация+МОЛ+ пентоксифиллин	156,27±3,73*°	34,25±1,46	14,01±3,69	8,3±0,03*°	6,1±0,74*°	46±1,1*

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.

Выводы

Активация системы аденилатциклаза-цАМФ при нарушениях оводнения легких на фоне общей умеренной алиментарной дегидратации характеризуется торможением темпов роста виско-

зиметрических показателей, показателей агрегации эритроцитов, изменений белкового спектра плазмы, гематологических параметров; по ряду показателей эффект пентоксифиллина превышает эффект алпростадил.

Библиографический список

1. Биркун, А. А. 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. дис... канд. мед. наук / В. В. Коледова. – М., 2000. – 26 с.

3. Минасян, Н. М. Влияние дегидратации, гипербарической оксигенации, их сочетанного воздействия на состояние липидного обмена и развитие нейрогенного отека легких [Текст] : автореф. дис... канд. мед. наук / Н. М. Минасян. – М., 2003. – 24 с.

4. Михайлов, В. П. Эффекторные механизмы нейрогенного отека легких [Текст] : автореф. дис... канд. мед. наук / В. П. Михайлов. – М., 1991. – 26 с.

5. Тихомирова, И. А. Структура и текучие свойства крови при длительном обезвоживании [Текст] : автореф. дис... канд. биол. наук / И. А. Тихомирова. – Ярославль, 1996. – 19 с.

6. Шипов, А. А. Липидный обмен и реологические свойства крови при изменениях водного обмена в легких [Текст] : автореф. дис... канд. биол. наук / А. А. Шипов. – Ярославль, 2008. – 24 с.

7. Шипов, А. А. Особенности липидного обмена в легких и реологических свойств крови при экспериментальном нейрогенном отеке легких [Текст] / А. А. Шипов, В. П. Михайлов, С. В. Попов // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, № 4 – С. 182–184.