

УДК 612.015.3.224-092:616.831-005.1-092.4

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ И КОАГУЛЯЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИШЕМИЧЕСКОМ И ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТАХ

© 2014 М.А. Уракова, И.Г. Брындина, Д.А. Рамишвили, А.Р. Хайруллин,
Л.Х. Глимшина

Ижевская государственная медицинская академия

Поступила в редакцию 05.12.2014

Проведено исследование метаболической и коагуляционной активности легких при экспериментальном внутрижелудочковом кровоизлиянии и ишемии головного мозга. Установлено, что экспериментальный геморрагический и ишемический инсульты вызывали изменения фракционного состава фосфолипидов артериальной и венозной крови, проявляющиеся уменьшением фосфатидилхолина и повышением лизофосфатидилхолина. При этом происходило снижение использования легкими фосфатидной кислоты для синтеза альвеолярных фосфолипидов. Внутримозговое кровоизлияние и ишемия головного мозга приводили к нарушению внутрилегочных механизмов регуляции свертывания крови, что проявлялось уменьшением гипокоагуляционного потенциала легких, в норме оказываемого на кровь в процессе прохождения ею малого круга кровообращения.

Ключевые слова: *метаболическая и коагуляционная активность легких, внутримозговое кровоизлияние, ишемия мозга*

На протяжении последних десятилетий сердечно-сосудистая патология занимает одно из лидирующих мест в структуре заболеваемости и смертности во многих экономически развитых странах мира, в том числе России [4]. Особое внимание к сосудистой патологии головного мозга объясняется не только высокой частотой инсультов в нашей стране – более 500 тыс. в год, но и тем, что острое нарушение церебрального кровообращения относят к самой частой причине инвалидизации, обуславливая экономическую значимость изучения данного вопроса [4, 6]. Наряду с этим, выявлена высокая частота поражения легких после нарушения мозгового кровообращения [5]. К настоящему времени установлено, что легкие, наряду с респираторной функцией, участвуют в секреции, инактивации и депонировании целого ряда биологически активных веществ, концентрация которых в крови изменяется после прохождения малого круга кровообращения [2]. Доказана роль легких как органа, регулирующего активность коагуляционного

гемостаза [2], однако, несмотря на многочисленные экспериментальные и клинические исследования, остаются не до конца выясненными механизмы развивающихся после инсульта нарушений системы дыхания, в том числе метаболической и коагуляционной активности легких.

Цель исследования: изучить изменения метаболической и коагуляционной активности легких при геморрагическом и ишемическом инсультах в эксперименте.

Материалы и методы исследования. Экспериментальное исследование проведено на 30 крысах-самцах массой 180-250 г. Опыты проводились с соблюдением требований Хельсинкской декларации ВОЗ (1997) по содержанию подопытных животных и по выводу их из эксперимента. Ишемию головного мозга моделировали путем двусторонней перевязки общих сонных артерий (n=7). В качестве контроля использовали ложнопериоперированных животных (n=7), у которых выделяли сонные артерии без их последующей перевязки (контроль 1). Внутримозговое кровоизлияние (n=10) воспроизводили путем введения в желудочек мозга аутологичной крови по стереотаксическим координатам $P=0,6$; $D=1,5$; $V=3,5$ [7, 8]. Группой сравнения служили крысы (n=7), которым по тем же координатам вводили 0,9% NaCl (контроль 2). Спустя 3-е суток (ишемия мозга, контроль 1) или 2 недели (внутримозговое кровоизлияние, контроль 2) у крыс забирали артериальную и венозную кровь

Уракова Мария Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии. E-mail: urakova-mariya@yandex.ru

Брындина Ирина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии. E-mail: i_bryndina@mail.ru

Рамишвили Дина Автандиловна, студентка

Хайруллин Айрат Рифатович, студент

Глимшина Ляйсан Халиловна, студентка

из левого и правого желудочка сердца соответственно. Липиды из образцов плазмы артериальной и венозной крови экстрагировали по Фолчу и с помощью тонкослойной хроматографии определяли фосфолипидный спектр – содержание фосфатидилхолина (ФХ), лизофосфатидилхолина (ЛФХ), фосфатидилсерина (ФС), сфингомиелина (СМ), фосфатидилэтаноламина (ФЭА), фосфатидной кислоты (ФК) [1]. Коагуляционную активность легких оценивали с помощью измерения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ) в притекающей к легким венозной (вен) и оттекающей от них артериальной (арт) крови. Рассчитывали коэффициенты АЧТВ

арт/АЧТВ вен, ПВ арт/ПВ вен. Для сравнения параметров в группах использовали U-критерий Манна-Уитни. Различия выборок считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Обработку результатов осуществляли с помощью «SPSS 11.5».

Результаты и обсуждение. В ходе проведенных исследований было выявлено, что ишемия головного мозга сопровождалась изменением фракционного состава фосфолипидов венозной крови – снижалась доля ФХ при увеличении ЛФХ и ФК ($p < 0,05$). Изучение липидного состава артериальной крови выявило уменьшение фракций ФХ и ФС на фоне увеличения ЛФХ и ФК ($p < 0,05$, табл. 1).

Таблица 1. Фосфолипиды крови при экспериментальной ишемии мозга

Фракции фосфолипидов	Венозная кровь		Артериальная кровь	
	контроль 2	ишемия головного мозга	контроль 2	ишемия головного мозга
ФХ, %	64,9±2,30	43±2,78*	54,71±1,74	41,5±1,22*
ЛФХ, %	5,7±0,40	15,4±0,54*	9,5±1,46	17±0,71*
СМ, %	5,4±0,39	4,7±0,37	7,2±0,72	5,4±1,55
ФС, %	3,7±0,26	5,2±1,09	7,9±0,73	4±0,62*
ФЭА, %	10,2±1,62	13,7±1,00	14,8±4,44	12,1±3,80
ФК, %	10,1±0,8	18,1±0,71*	5,9±0,73	20±0,79*

Примечание: * - достоверность различий по сравнению контролем

Внутримозговое кровоизлияние приводило к уменьшению доли ФХ на фоне увеличения ЛФХ и ФС в венозной крови ($p < 0,05$). После прохождения малого круга кровообращения наблюдалось снижение доли ФХ и СМ, в то время как увеличивалось содержание ЛФХ, ФС и ФК ($p < 0,05$, табл. 2). Известно, что легкие, наряду с газообменной функцией выполняют ряд негемостатических (метаболизм биологически активных веществ, синтез про- и антикоагулянтных факторов, защитная функция). Легкие участвуют в метаболизме многих веществ, в том числе липидов, входящих в состав легочного сурфактанта. Большую часть альвеолярных липидов (до 80%) составляют фосфолипиды, основной поверхностно-активной фракцией которых является ФХ. Наряду с этим, установлено детергентное действие другой фракции – ЛФХ, сопровождающееся ухудшением поверхностной активности легких. В ранее проведенных нами исследованиях выявлены изменения данных фракций сурфактанта при экспериментальном геморрагическом и ишемическом инсультах, приводящие к снижению поверхностной активности легких [3]. Особый интерес вызывают сходные тенденции изменений, выявленные в артериальной и венозной крови и так же, как и в спектре альвеоляр-

ных фосфолипидов, проявляющиеся снижением ФХ и увеличением ЛФХ. Известно, что активация симпатно-адреналовой системы приводит к повышению функционирования Са-зависимых фосфолипаз, в том числе фосфолипазы А2, под действием которой происходит образование ЛФХ из ФХ. Можно предположить, что внутримозговое кровоизлияние и ишемия головного мозга, сопровождающиеся стимуляцией симпатно-адреналовой системы, вызывают усиление распада ФХ до ЛФХ под действием этого фермента.

Изучение степени поглощения фосфолипидов притекающей крови, которые могут быть использованы для синтеза фосфолипидов легких, в том числе сурфактантных фосфолипидов, при ишемии головного мозга выявило снижение коэффициентов ЛФХ арт/ЛФХ вен и ФС арт /ФС вен, при этом происходило увеличение соотношения ФК арт /ФК вен ($p < 0,05$, табл. 3). При оценке метаболической функции легких у животных с внутримозговым кровоизлиянием наблюдались аналогичные изменения соотношений фракций ЛФХ и ФК -происходило понижение ЛФХ арт/ЛФХ вен и повышение ФК арт /ФК вен ($p < 0,05$, табл. 3.).

Таблица 2. Фосфолипиды крови при внутримозговом кровоизлиянии

Фракции фосфолипидов	Венозная кровь		Артериальная кровь	
	контроль 1	внутримозговое кровоизлияние	контроль 1	внутримозговое кровоизлияние
ФХ, %	68,9±4,99	48,1±2,34*	55,6±1,54	42,5±0,92 *
ЛФХ, %	5,4±0,27	10,7±0,90*	8,5±0,98	12,4±0,41*
СМ, %	8,5±0,60	6,3±1,00	9,5±3,01	5,7±0,78 *
ФС, %	6,8 ±0,62	13,22±1,50*	7,8±1,31	12,8±0,97*
ФЭА, %	10,4±0,37	12,67±1,30	10,7±1,28	14,5±2,54
ФК, %	12, 7 ±2,16	8,7±0,89	7,9±0,84	12,2±1,17 *

Примечание: * - достоверность различий по сравнению контролем

Таблица 3. Метаболическая активность легких при ишемии головного мозга и внутримозговом кровоизлиянии

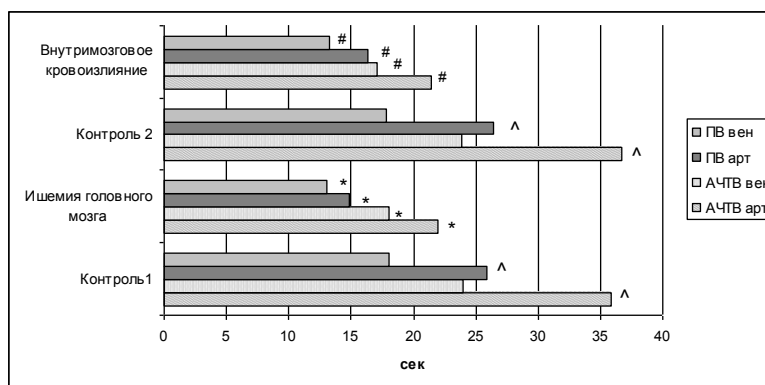
Коэффициент арт/вен	Контроль 1	Ишемия го- ловного мозга	Контроль 2	Внутримозговое кровоизлияние
ФХ арт/ФХ вен, усл. ед.	0,84±0,07	0,97±0,06	0,81±0,08	0,89±0,03
ЛФХ арт/ЛФХ вен, усл. ед.	1,67±0,25	1,11±0,06 *	1,57±0,16	1,17±0,08 *
СМ арт/ СМ вен, усл. ед.	1,35±0,21	1,17±0,37	1,12±0,33	0,94±0,25
ФС арт /ФС вен, усл.ед.	2,14±0,16	0,81±0,23 *	1,10±0,19	0,98±0,14
ФЭА арт /ФЭА вен, усл.ед.	1,45±0,38	0,87±0,24	1,03±0,13	1,16±0,25
ФК арт /ФК вен, усл. ед.	0,59±0,09	1,11±0,08 *	0,65±0,17	1,42±0,22 *

Примечание: * - достоверность различий по сравнению контролем

Известно, что ФК является предшественником всех фракций фосфолипидов в легких. По-видимому, повышение коэффициента ФК арт /ФК вен отражает значительное снижение использования ФК для синтеза фосфолипидов в легких при ишемическом и геморрагическом инсультах. В то же время, учитывая снижение коэффициента ЛФХ арт/ЛФХ вен, можно предположить усиленный захват легкими ЛФХ в обеих сериях исследования. При этом ЛФХ мог быть использован для синтеза ФХ путем реакцирования.

К настоящему времени доказано, что в эндотелии легких синтезируются факторы как внутреннего (VIII), так и внешнего (VII, тромбопластин) механизмов коагуляционного гемостаза. Исследование показателей внутреннего

(АЧТВ) и внешнего (ПВ) путей гемостаза при цереброваскулярной патологии выявило гиперкоагуляционные изменения как при ишемическом, так и при геморрагическом инсультах происходило снижение АЧТВ арт, АЧТВ вен, ПВ арт, ПВ вен ($p < 0,05$, рис. 1). Изучение коагуляционной активности легких в норме показало снижение гемостатического потенциала крови после прохождения ею малого круга кровообращения у животных в контроле ($p < 0,05$, рис. 1), что согласуется с данными других авторов [2]. Внутримозговое кровоизлияние и ишемия головного мозга сопровождались снижением гипокоагуляционной активности легких, что проявлялось уменьшением коэффициентов АЧТВ арт/АЧТВ вен и ПВ арт/ПВ вен по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,05$).

**Рис. 1.** Показатели коагуляционного гемостаза при ишемии головного мозга и внутримозговом кровоизлиянии:

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ – протромбиновое время, арт – артериальная кровь, вен – венозная кровь; * - достоверность различий по сравнению контролем 1, # - достоверность различий по сравнению контролем 2, ^ - достоверность различий по сравнению с венозной кровью

Выводы: выявлено изменение метаболической и коагуляционной активности легких при геморрагическом и ишемическом инсультах, проявляющееся нарушением фракционного состава фосфолипидов артериальной и венозной крови и снижением использования фосфатидной кислоты для синтеза фосфолипидов легких. Являясь своеобразным коагулолитическим фильтром в норме, при внутримозговом кровоизлиянии и ишемии головного мозга легкие снижают свой гипокоагуляционный потенциал, что может способствовать повышенному образованию тромбов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Кондрахин, И.П. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики. – М.: КолоС, 2004. 520 с.
2. Сыромятникова, Н.В. Метаболическая активность легких // Н.В. Сыромятникова, В.А. Гончарова, Т.В. Котенко. – Л.: Медицина, 1987. 168 с.
3. Уракова, М.А. Сурфактант и водный баланс легких при экспериментальном кровоизлиянии и ишемии головного мозга / М.А. Уракова, И.Г. Брындина // Вест. Урал. мед. академ. науки. 2014. №2. С. 187-189.
4. Широков, Е.А. Профилактика инсульта: актуальные проблемы и новые тенденции // Русский медицинский журнал. 2013. №10. С. 466-469.
5. Maramattom, B.V. Pulmonary complications after intracerebral hemorrhage / B.V. Maramattom, S. Weigand, M. Reinalda et al. // Neurocrit Care. 2006. V. 2, № 5. P. 115-119.
6. Secades, J.J. Probably role of citicoline in stroke rehabilitation: review of the literature // Rev. Neurol. 2012. V. 54. P. 17.
7. Simard, P.F. Inflammation of the choroid plexus and ependymal layer of the ventricle following intraventricular hemorrhage / P.F. Simard, C. Tosun, L. Melnichenko et al. // Transl. Stroke Res. 2011. № 2. P. 227-231.
8. Paxinos, G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson // Academic press. 1998. 474 p.

METABOLIC AND COAGULATION ACTIVITY OF LUNGS IN EXPERIMENTAL ISCHEMIC AND HEMORRHAGIC STROKE

© 2014 M.A. Urakova, I.G. Bryndina, D.A. Ramishvili, A.R. Hayrullin, L.Kh. Glimshina

Izhevsk State Medical Academy

In the present work the metabolic and coagulation activity of lung after experimental intraventricular hemorrhage and cerebral ischemia was explored. It is shown that the experimental hemorrhagic and ischemic stroke was accompanied by the changes of the phospholipids composition in arterial and venous blood, such as the decrease of phosphatidylcholine and increase of lysophosphatidylcholine. Besides, a decline of the uptake of phosphatidic acid by the lung was found out. Intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia resulted in the disturbance of normally presented lung hypocoagulation capacity characterized by the decrease of procoagulant activity after the pass of pulmonary circulation.

Key words: *metabolic and coagulation activity of the lungs, intracerebral hemorrhage, cerebral ischemia*

Maria Urakova, Candidate of Medicine, Associate Professor at the Pathophysiology Department. E-mail: urakova-mariya@yandex.ru

Irina Bryndina, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Pathophysiology Department. E-mail: i_bryndina@mail.ru

Dina Ramishvili, Student

Airat Khayrullin, Student

Lyaisan Glimshina, Student