

Е.В. Стрелков, А.С. Хромов

## Гипоксическая констрикция легочного ствола: роль оксида азота

Государственное учреждение "Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины", г. Киев

**Ключевые слова:** гипоксия • легочная гипертензия • липосомы

Установлено, что острая гипоксическая гипоксия (ГГ) вызывает транзиторное сокращение легочного ствола и повышение давления крови в нем [Thompson B.T., Hassoun P.M. с соавт. 1989; Waура G.B., Schumacker P.T., 2005]. Механизмы развития этого явления до конца не изучены. Считается, что патогенез легочной гипертензии (ЛГ) связан с дисфункцией эндотелия легочных сосудов, в частности с изменением синтеза/биодоступности оксида азота [Budhiraja R., Tuder R.M., 2004]. Вместе с тем, есть данные, указывающие на способность фосфатидилхолиновых липосом (ФХЛ) восстанавливать функциональную активность эндотелия, повышая синтез/биодоступность оксида азота [Soloviev A.I., Stefanov A.V., 1993].

**Цель исследования** – определение роли оксида азота в регуляции тонуса сосудов малого круга кровообращения в условиях острой гипоксической гипоксии и выяснение возможности фармакологической коррекции ЛГ с помощью ФХЛ.

**Методы.** Исследования проведены на 20 взрослых белых крысах-самцах, средним весом  $290 \pm 20$  г под хлоралозо-уретановым наркозом (в/б, 1:10, 40 г уретана на 100 г м.т.). Крысы были поделены на 4 группы. У животных первой группы вызывалась гипоксическая гипоксия путем искусственной вентиляции легких газовой смесью ( $O_2 - 10\%$ ,  $N_2 - 90\%$ ) в течение 20 минут; животным второй группы вводили неселективный блокатор NO-синтазы – N-нитро-L-аргининметилэфир (L-NAME) (в/в, 22 мг/кг); животным третьей группы вводили L-NAME (в/в, 22 мг/кг) и на пике эффекта вызывали гипоксию; животным четвертой группы вводили ФХЛ (в/в, 40 мг/кг) за 60-90 секунд до начала гипоксии. У всех животных предварительно катетеризировали левую общую сонную артерию и правый желудочек сердца, также методом полярографии определялись напряжение кислорода в мышечной ткани ( $pO_{2m}$ ). Проводили ис-

кусственную вентиляцию легких. Перед началом опыта регистрировались исходные значения измеряемых параметров.

**Результаты.** ГГ вызывала транзиторное (300-360 с) повышение систолического давления в правом желудочке (Рпж) на 37% (с  $30 \pm 1$  мм рт.ст. до  $41 \pm 1$  мм рт.ст.;  $p < 0,01$ ), среднее артериальное давление (САД) снижалось с  $111 \pm 3$  мм рт. ст. до  $75 \pm 6$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ), а  $pO_{2m}$  – с  $28 \pm 4,5$  до  $11 \pm 1,6$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ).

Приблизительно через 10 минут после введения L-NAME (в/в; 22 мг/кг) у животных второй группы развивалась стойкая артериальная гипертензия. При этом САД вырастало на 26% (с 110 до 139 мм рт.ст.;  $p < 0,01$ ), а  $P_{пж}$  – на 43 % (с 30 до 43 мм рт. ст.;  $p < 0,01$ ). Напряжение кислорода существенно не менялось.

ГГ на фоне блокады NO-синтазы приводила к смене гипертензии гипотензией в большом круге кровообращения (САД –  $85 \pm 8$  мм рт. ст.;  $p < 0,01$ ), и к дальнейшему увеличению давления в полости правого желудочка ( $P_{пж} - 49$  рт. ст.;  $p < 0,01$ ). Изменения  $pO_{2m}$  не было выявлено.

Введение липосом непосредственно перед ГГ предотвращало повышение давления в правом желудочке в ответ на гипоксию (до  $33 \pm 1$  мм рт. ст.,  $p > 0,05$  по сравнению с контрольными значениями). Значительных отличий от контроля в гемодинамике большого круга при гипоксии не наблюдалось (САД –  $63 \pm 4$  мм рт.ст.,  $p > 0,05$  по сравнению с контрольными значениями). Напряжение кислорода в тканях было выше, чем у животных контрольной группы –  $17 \pm 1,5$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ).

**Вывод.** Полученные данные могут свидетельствовать о незначительной вовлеченности eNOS в процесс развития гипоксической вазоконстрикции. В пользу этого предположения говорит и предотвращение развития ЛГ с помощью ФХЛ, повышающих синтез/биодоступность оксида азота.