

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

«Ижевская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЛУЖБИНА РОЗА ВАЛЕРЬЕВНА

**Дизрегуляторные нарушения негазообменных функций легких при  
экспериментальной ишемии головного мозга и их коррекция**

3.3.3. Патологическая физиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –  
доктор медицинских наук,  
доцент Лукина С.А.

Ижевск – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. ....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ....	16
1.1. Сурфактантная система легких: основные компоненты, функции и механизмы регуляции. ....	16
1.1.1. Система легочного сурфактанта – состав, физико-химические свойства и функции. ....	16
1.1.2. Регуляция метаболизма сурфактанта. ....	20
1.1.3. Состояние сурфактанта легких при типовых патологических процессах. ....	23
1.2. Водный баланс легких и механизмы его регуляции. ....	25
1.3. Роль легких в поддержании гемостазиологического баланса. ....	32
1.4. Необратимая глобальная ишемия головного мозга, феномен пре- и посткондиционирования. ....	38
1.4.1. Патохимия мозга при его ишемическом повреждении. ....	39
1.4.2. Дизрегуляторные расстройства при церебральной ишемии. ....	42
1.4.3. Методы нейропротекции при ишемии мозга. ....	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ....	52
2.1. Объекты исследования и экспериментальный протокол. ....	52
2.2. Методы моделирования ишемии головного мозга, ишемии/реперфузии, пре- и посткондиционирования. ....	54
2.3. Оценка неврологического дефицита у животных. ....	59
2.4. Методы исследования негазообменных функций легких. ....	61
2.5. Статистические методы исследования. ....	68
ГЛАВА 3. НЕГАЗООБМЕННЫЕ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ В ДИНАМИКЕ НЕПОЛНОЙ ГЛОБАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА. ....	71

3.1. Негазообменные функции легких при неполной глобальной ишемии головного мозга (1 сут.).	71
3.2. Негазообменные функции легких при неполной глобальной ишемии головного мозга (10 сут.).	77
3.3. Негазообменные функции легких при неполной глобальной ишемии головного мозга (21 сут.).	83
ГЛАВА 4. НЕГАЗООБМЕННЫЕ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ В ОСТРЕЙШИЙ ПЕРИОД ИШЕМИИ МОЗГА, В УСЛОВИЯХ РЕПЕРФУЗИИ И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ.	91
4.1. Негазообменные функции легких в острейший период (3 часа) ишемии головного мозга.	91
4.2. Негазообменные функции легких при ишемии/реперфузии головного мозга.	95
4.2.1. Негазообменные функции легких в острейший период (3 часа) ишемии/реперфузии головного мозга.	95
4.2.2. Негазообменные функции легких (1 сут.) при ишемии/реперфузии головного мозга.	100
4.3. Негазообменные функции легких при ишемии/посткондиционировании головного мозга.	103
4.3.1. Негазообменные функции легких в острейший период (3 часа) ишемии/посткондиционирования головного мозга.	103
4.3.2. Негазообменные функции легких (1 сут.) при ишемии/посткондиционировании головного мозга.	109
ГЛАВА 5. НЕГАЗООБМЕННЫЕ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ ПРИ НЕПОЛНОЙ ГЛОБАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МОЗГА В УСЛОВИЯХ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ.	113
5.1. Негазообменные функции легких в условиях гипоксического прекондиционирования головного мозга.	113

5.2. Негазообменные функции легких в условиях фармакологического прекондиционирования головного мозга. ....	119
ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ....	125
ВЫВОДЫ. ....	157
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ....	159
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ. ....	160
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. ....	161

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования и степень её разработанности**

В настоящее время цереброваскулярная патология представляет собой серьезную медико-социальную проблему, что обусловлено прогрессирующим ростом заболеваемости, смертности и инвалидизации пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения, в том числе, среди лиц трудоспособного возраста [36, 82, 170, 175]. Помимо инсультов, транзиторные нарушения мозгового кровотока наблюдаются при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения, что оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов и витальный прогноз послеоперационного периода [82, 213].

В структуре сосудистых заболеваний мозга лидирующую позицию занимают ишемические варианты инсультов, на долю которых приходится до 80% от общего их числа [82, 175]. По данным статистики ежегодно в России регистрируется более 450 тысяч случаев острого нарушения мозгового кровообращения, а смертность в остром периоде инсульта, в течение первых 21 суток, достигает 35% [47, 83, 93, 94, 96]. В случае обширных ишемических повреждений мозга в каротидном бассейне летальность возрастает до 60% в течение первого года постинсультного периода [82].

Частой причиной смерти пациентов в острый период нарушения мозгового кровообращения является патология системы внешнего дыхания с развитием нейрогенного отека легких, органного ДВС-синдрома, застойной пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии, инфекционно-воспалительных процессов [28, 32, 71, 72, 83, 160]. На долю инфекционных осложнений

ишемических инсультов приходится 20,3% летальных исходов, лидирующая позиция среди которых принадлежит пневмониям [39, 110, 181, 235].

Комплексные исследования, проведенные Лукашевым К.В. с соавт. (2017), позволили установить особенности изменений газообменной функции легких в условиях ишемического поражения мозга. Вместе с тем, многочисленные экспериментальные исследования и клинические наблюдения свидетельствуют о преимущественном первичном нарушении негазообменных функций легких в условиях патологии, с последующими расстройствами газообмена и развитием дыхательной недостаточности [58, 67, 70, 110]. В литературе известны единичные работы, отражающие состояние сурфактантной системы, водного баланса легких при ишемических и геморрагических инсультах [102, 104]. Однако сравнительного комплексного анализа негазообменных функций легких с определением приоритетных направлений их расстройств и степени интеграции в динамике ишемического поражения головного мозга ранее в экспериментальных исследованиях не проводилось.

Важным направлением медицинских исследований остается поиск эффективных способов терапии ишемии мозга и вызванных ею осложнений. Практика ведения больных ишемическим инсультом основана на применении реперфузии, направленной на восстановление мозгового кровотока, и проведении комплексных мероприятий с целью нейропротекции и активации эндогенных механизмов защиты в ответ на длительный ишемический стимул [6, 34, 93, 209]. В экспериментальной медицине проводятся исследования метаболизма нейронов при реперфузии головного мозга, механизмов его реперфузионного повреждения, оценивается эффективность адаптивного феномена цитопротекции в условиях ишемического посткондиционирования и при использовании различных моделей преко́ндиционирования, обеспечивающих повышение

толерантности мозга к последующей тяжелой ишемии [76, 106, 117, 210, 221]. Однако исследования висцеральных функций, в том числе негазообменных функций легких, в условиях активации эндогенных механизмов нейропротекции и при реперфузионном повреждении мозга, весьма малочисленны. Тем не менее, дальнейшее изучение эффектов и механизмов пре- и посткондиционирования головного мозга будет способствовать пониманию процессов адаптации организма к повреждающим факторам, а также разработке мер профилактики вторичных осложнений при ишемии мозга.

**Цель исследования:** установить механизмы нарушений негазообменных функций легких в динамике неполной глобальной ишемии мозга, оценить эффективность прекондиционирования и постишемического восстановления церебрального кровотока в коррекции их дисрегуляторных расстройств.

### **Задачи исследования**

1. Оценить состояние сурфактантной системы, водного баланса, гемостаз-корректирующей активности легких в ранние (первые сутки) и отдаленные сроки (10 суток, 21 сутки) неполной глобальной ишемии мозга.

2. Определить особенности состояния негазообменных функций легких в острейший период ишемии головного мозга (3 часа) и в условиях восстановления мозгового кровотока (3 часа, первые сутки) в режиме реперфузии и посткондиционирования.

3. Провести сравнительный анализ эффективности фармакологического и гипоксического прекондиционирования головного мозга в обеспечении

негазообменных функций легких при неполной глобальной ишемии головного мозга.

### **Научная новизна**

Выявлены особенности патогенеза нарушений негазообменных функций легких в динамике ишемического поражения мозга. Установлено, что приоритетное значение в развитии дизрегуляторных расстройств принадлежит нарушению контроля водного баланса легких с увеличением органного кровенаполнения в ранние сроки ишемии и нарастанием гипергидратации легочной ткани с увеличением объема экстраваскулярной жидкости к 21 дню нарушения мозгового кровообращения. Показано, что изменения водного баланса легких сопряжены с прогрессивным нарастанием активности фосфолипазы и перекисного окисления липидов и сопровождаются прогрессирующим снижением поверхностной активности выстилающего комплекса альвеол и угнетением функциональной активности клеточных факторов врожденного иммунитета. Установлен высокий коагуляционный потенциал крови в системе малого круга кровообращения в динамике ишемии мозга в сочетании с угнетением её фибринолитической активности в ранние сроки ишемии (первые сутки) с последующим повышением фибринолитического потенциала к 21 суткам исследования.

Установлено, что нарушения негазообменных функций легких в острейшую фазу ишемии головного мозга и первые часы ишемии/реперфузии, ишемии/посткондиционирования носят однотипный характер и проявляются нарушениями гемостаз-корректирующей активности легких с повышением коагуляционного и снижением фибринолитического потенциала крови, сопряженными с интенсификацией процессов перекисного окисления липидов в легочной ткани. Выявлено, что в динамике



постишемического восстановления кровотока в режиме реперфузии и посткондиционирования ухудшаются поверхностно-активные свойства выстилающего альвеолярного комплекса с усугублением дисрегуляции системы гемостаза в условиях посткондиционирования и её оптимизацией в ранний (через сутки) реперфузионный период ишемии мозга.

Получены новые данные, свидетельствующие об особенностях изменений негазообменных функций легких при использовании различных режимов прекодиционирования. Установлено, что в условиях гипоксического прекодиционирования сохраняется низкая поверхностная активность сурфактанта легких, инициированная ишемией мозга, с одновременным уменьшением кровенаполнения легких. Дисрегуляция системы гемостаза характеризуется оптимизацией коагуляционного потенциала крови и более выраженным угнетением её фибринолитической активности, на фоне уменьшения интенсивности свободно-радикальных процессов в легочной ткани. Показана эффективность применения фармакологического прекодиционирования при ишемии мозга с оптимизацией поверхностной активности сурфактанта легких, уменьшением коагуляционного и повышением фибринолитического потенциала крови в системе легочного кровообращения с восстановлением прооксидантной активности легочной ткани.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Совокупность выявленных данных имеет значение для понимания роли расстройств негазообменных функций легких в патогенезе нарушений системы внешнего дыхания у пациентов с ишемическим поражением головного мозга. Полученные результаты расширяют представления о механизмах дисфункции сурфактанта, расстройств водного баланса и

нарушений гемостаз-корректирующей активности легких и их взаимосвязи в разные сроки постишемического периода и могут учитываться при ведении больных с нарушением мозгового кровообращения. Материалы исследований, полученные при применении эндогенных способов нейропротекции, раскрывают особенности изменений негазообменных функций легких при формировании толерантности мозга к ишемическому и реперфузионному его повреждению и могут быть использованы в практике врачей неврологов и нейрохирургов при проведении комплексных мероприятий по профилактике развития дыхательной недостаточности у пациентов с ишемическим поражением мозга. Результаты работы, свидетельствующие об эффективности введения аденозина с целью preconditionирования мозга, открывают путь для оптимизации подходов по фармакологической коррекции расстройств негазообменных функций легких при цереброваскулярной патологии.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа согласно выбранному алгоритму научного исследования имеет экспериментальный характер и включает получение, стандартизацию, анализ и обобщение результатов. В качестве объекта исследования выступали нелинейные крысы-самцы. С целью изучения влияния ишемического поражения мозга на негазообменные функции легких моделировали неполную глобальную ишемию головного мозга путем необратимой и обратимой перевязки общих сонных артерий. Для оценки эффективности нейропротекции использовали различные режимы восстановления мозгового кровотока и preconditionирования. Наличие зоны ишемического повреждения мозга подтвердили морфологическими методами. Для оценки негазообменных функций легких были проведены

биофизические, биохимические, цитологические, гемостазиологические, гравиметрические исследования, а также статистическая обработка результатов.

Исследования были проведены после утверждения протокола на использование лабораторных животных для исследования на заседании комиссии по биомедицинской этике локального этического комитета ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 514/1 от 25.10.16). Исследования выполнены с использованием базы ресурсов кафедры патологической физиологии и иммунологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Ведущим фактором патогенеза расстройств негазообменных функций легких в динамике неполной глобальной ишемии головного мозга является дисрегуляция водного баланса легких с повышением органного кровенаполнения в первые сутки и нарастающей гипергидратацией легких к 21 суткам ишемии мозга. Изменения водного баланса легких сопряжены с ухудшением поверхностно–активных свойств выстилающего комплекса альвеол на фоне прогрессирующего повышения прооксидантной и фосфолипидной активности легочной ткани и сопровождаются нарастающим угнетением фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов.

2. Неполная глобальная ишемия головного мозга сопровождается нарушением гемостаз-корректирующей функции легких с повышением коагуляционного потенциала крови в системе малого круга кровообращения на фоне угнетения системы фибринолиза в ранние сроки ишемии (3 часа, первые сутки) с последующей её активацией в отдаленный период (10 сутки, 21 сутки).

3. Восстановление церебрального кровотока в режиме ишемии/реперфузии и ишемии/посткондиционирования характеризуется сохранением высокой прокоагулянтной активности крови, индуцированной ишемией головного мозга. Различные режимы постишемического восстановления кровотока через сутки сопровождаются однотипными изменениями сурфактантной системы легких с уменьшением продукции фосфолипидов и снижением поверхностной активности выстилающего комплекса альвеол на фоне нарастающей гипергидратации легких в условиях ишемии/реперфузии.

4. Фармакологическое прекондиционирование с использованием аденозина проявляется оптимизацией поверхностно-активных свойств сурфактанта легких на фоне уменьшения коагуляционного и повышения фибринолитического потенциала крови, восстановления про- и антиоксидантной активности легочной ткани. Нарушения в системе сурфактанта легких, индуцированные ишемией мозга, сохраняются в условиях гипоксического прекондиционирования, с оптимизацией коагуляционного потенциала крови, угнетением системы фибринолиза и уменьшением прооксидантной активности легочной ткани.

#### **Достоверность полученных результатов, личный вклад соискателя**

Достоверность полученных научных данных и выводов основана на достаточном объеме проведенных исследований, использовании методов, адекватных поставленным целям и задачам. Автор непосредственно принимал личное участие в организации и проведении экспериментальных исследований, включая статистическую обработку и анализ полученных результатов на основе программы Statistica 6.0, SPSS 19 for Windows,

отраженных в опубликованных статьях. Самостоятельно им проанализирована литература по теме диссертационного исследования и единолично написана диссертация

### **Апробация результатов**

Материалы диссертации обсуждены и представлены на X и XI Международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, 2014; 2015), VI Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения – 2015» (Санкт-Петербург, 2015), III Всероссийском научном медицинском форуме студентов и молодых ученых с международным участием «Белые цветы» (Казань, 2016), 81-й Всероссийской молодежной научной конференции с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2016), II Международной (72 Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов, 3-м Всемирном конгрессе «Controversies in Trombosis and Hemostasis» (Москва, 2016), II Всероссийском форуме медицинских и фармацевтических вузов «За качественное образование» (Екатеринбург, 2017), 6-й научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина от теории к практике» (Санкт-Петербург, 2018), III Международной научно-практической конференции «Экспериментальные и клинические аспекты микроциркуляции и функции эндотелия» (Смоленск, 2018), V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием молодых ученых, аспирантов и студентов «Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин» (Саранск, 2021), XVIII Международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии»

(Судак, 2022), Международной научной конференции «Физиологические и структурные механизмы адаптации к экстремальным условиям» (Бишкек, 2022).

### **Внедрение в практику**

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность Регионального сосудистого центра бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики "Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики». Данные о нарушениях негазообменных функций легких в динамике неполной глобальной ишемии мозга, в режиме реперфузии и посткондиционирования, а также феномена гипоксического и фармакологического прекондиционирования включены в учебные материалы на кафедрах ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России: патологической физиологии и иммунологии, неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.3.3 – патологическая физиология. Результаты проведенного экспериментального исследования соответствуют пунктам 3,4,5 паспорта области исследования.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе 7 статей в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертации.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений. Работа изложена на 191 странице, включает список литературы из 117 отечественных источников и 141 иностранного источника, 32 рисунка и 22 таблицы.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Система внешнего дыхания является одной из важных систем жизнеобеспечения. Легкие, помимо насыщения организма кислородом, участвуют в метаболизме биологически активных веществ, компонентов сурфактанта, обеспечивают поддержание водного баланса и органной резистентности, выполняют гемостазконтролирующую функцию [29, 60, 98, 135, 219]. Негазообменные функции легких сопряжены с функцией газообмена, и их нарушение может быть фактором патогенеза в развитии дыхательной недостаточности [14, 67, 127, 188, 254].

### **1.1. Сурфактантная система легких: основные компоненты, функции и механизмы регуляции**

#### ***1.1.1. Система легочного сурфактанта – состав, физико-химические свойства и функции***

Многочисленными исследованиями установлено, что «система сурфактанта легких – это полифункциональная система, представленная поверхностно-активной мономолекулярной пленкой, расположенной в альвеолах на границе фаз жидкость-воздух, гипофазой и клеточными компонентами» [4, 23, 40, 193, 214].

Основной функцией сурфактанта легких является снижение поверхностного натяжения и предотвращение коллапсирования альвеол на выдохе, а также перерастяжения на вдохе [4, 127, 131, 139, 188]. Помимо



антиагглютинативной функции сурфактант легких участвует в диффузии газов через аэрогематический барьер, обеспечивает адсорбцию пылевых частиц и перемещение их в проксимальном направлении, участвует в контроле водного баланса легких, кроме того, выполняет иммуномодулирующую и антирадикальную функции, стимулирует активность альвеолярных макрофагов [40, 98, 223, 242].

Установлено, что сурфактант на 85-90% состоит из фосфолипидов. Основным структурным компонентом липидной фракции с высокой поверхностной активностью является фосфатидилхолин [4, 58, 118, 131]. Кроме того, в составе сурфактанта представлены фосфатидилглицерол, фосфатидилэтанолламин, фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол [40, 188].

Синтез фосфолипидов сурфактанта происходит в эндоплазматическом ретикулуме альвеолоцитов II типа с последующей его транспортировкой аппаратом Гольджи в осмеофильные пластинчатые тельца [120, 220, 229, 242]. Секреция сурфактанта осуществляется по мерокриновому типу с формированием монослоя на границе «воздух-жидкость» [224, 229]. Помимо синтеза и секреции сурфактанта, альвеолоциты II типа участвуют в создании антиоксидантного барьера за счет секреции в бронхоальвеолярную жидкость  $\alpha$ -токоферола, а также ферментов супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы [40]. Установлено, что катаболизм сурфактанта взрослого человека осуществляется преимущественно (до 50%) макрофагами, а оставшаяся часть поступает в альвеолоциты II типа для ресинтеза и в ламеллярные тельца для ресекреции [40, 120, 129, 214]. Помимо этого, в утилизации сурфактанта легких участвуют клетки Клара терминальных бронхиол [4, 98, 188]. Обновление поверхностно-активной альвеолярной пленки сурфактанта происходит у здорового человека через двое суток, у мелких животных – через 14 часов [4, 214].

Наряду с альвеолоцитами II типа макрофаги являются важнейшими клеточными компонентами сурфактантной системы легких. Они имеют костно-мозговое происхождение, эмигрируют из крови в интерстиций легочной ткани с последующим их делением и созреванием в аэробных условиях. Продолжительность жизни альвеолярных макрофагов, по данным разных источников, составляет от 7 до 50 дней в зависимости от их функциональной активности [98, 187], которая повышается, как установлено «под воздействием компонентов сурфактанта легких, антител и цитокинов, выделяемых Т-лимфоцитами» [23, 109, 187, 197]. Участие макрофагов в катаболизме сурфактанта обусловлено их высокой фосфолипазной активностью с доминирующим участием фосфолипазы  $A_2$  [120, 177, 197]. В настоящее время установлено наличие в клетках секреторной, цитозольной,  $Ca^{2+}$ -независимой, лизосомальной фосфолипазы  $A_2$  и ацетилгидролазы фактора активации тромбоцитов [107]. Секреторная фосфолипаза  $A_2$  участвует в гидролизе фосфолипидов с образованием лизофосфатидилхолина и арахидоновой кислоты [107, 148]. Кальций-независимая фосфолипаза  $A_2$  обеспечивает деацилирование мембран фосфолипидов и утилизацию основных компонентов сурфактанта [107]. Цитозольная фосфолипаза  $A_2$  наиболее активно гидролизует фосфолипидные субстраты, защищая клетки от деструктивного влияния лизофосфолипидов [148]. Катехоламины, действуя на  $\beta$ -адренорецепторы макрофагов, повышают активность фосфолипаз [84], а глюкокортикоиды, напротив, обладают ингибирующим действием [177].

Помимо фосфолипидов в состав сурфактанта входит холестерин, на долю которого приходится до 10% от общей фракции липидов [131]. Холестерин, являясь важным компонентом клеточных мембран и мембран внутриклеточных органелл, обеспечивает стабилизацию альвеолярной пленки [98, 194]. Установлено, что холестерин в составе липопротеинов

низкой плотности поступает в альвеолоциты II типа путем рецептор–опосредованного эндоцитоза с последующей его секрецией [194]. Доказано, что увеличение доли холестерина в составе сурфактанта приводит к нарушению адсорбции мономолекулярной пленки на поверхности альвеол и повышению её ригидности [232, 239, 243]. Однако, по данным Bernhard W. (2016), напротив, «холестерин стабилизирует внеклеточно расположенный сурфактант».

Кроме липидов в состав сурфактанта легких входят белки-апопротеины, на долю которых приходится до 10% сложного комплекса сурфактанта [40, 131, 223]. «К значимым сурфактантным белкам относятся: SP-A (~5,3%), SP-D (~0,6%), SP-B (~0,7%) и SP-C (~0,4%)» [40, 182, 223, 228, 237]. Сурфактант-ассоциированные протеины SP-B и SP-C обладают гидрофобными свойствами и снижают поверхностное натяжение в альвеолах, обеспечивая равномерное распределение сурфактанта на поверхности гликокаликса, тогда как основные эффекты SP-A, SP-D обусловлены их иммуномодулирующим действием [33, 182, 223, 224].

Гипофаза, на поверхности которой расположен сурфактант, состоит из воды, растворенных в ней белков, электролитов, фосфолипидов, тубулярного миелина и ламеллярных телец [40, 98]. В процессе легочной вентиляции происходит постоянный обмен компонентами между поверхностно активной мономолекулярной пленкой, гипофазой и альвеолоцитами [23, 40]. Кроме того, режим вентиляции легких определяет активность секреторного процесса и качество секретируемого сурфактанта легких. Установлено, что перерастяжение легких при вдохе стимулирует секрецию сурфактанта с одновременной утилизацией его отработанных компонентов через дыхательные пути. При этом в условиях гипервентиляции происходит выброс фосфолипидов сурфактанта с низкой поверхностной активностью и увеличением в его составе нейтрального холестерина [97, 217].

### *1.1.2. Регуляция метаболизма сурфактанта*

Регуляция метаболизма сурфактанта осуществляется с участием нейроэндокринной системы, а также обеспечивается паракринными механизмами [246]. Ведущее значение в контроле метаболизма сурфактанта легких отводится гипоталамусу как «высшему центру регуляции вегетативных функций» [49, 55]. Установлено, что «электростимуляция вентромедиальных и супраоптических ядер гипоталамуса в течение недели, как и их электролизис, сопровождается снижением поверхностной активности альвеолярной выстилки. При пролонгированной трехнедельной стимуляции супраоптических ядер поверхностно-активные свойства сурфактанта восстанавливались, а при воздействии на вентромедиальные ядра оставались низкими» [49]. Кобальтовая активация ядер гипоталамуса приводила к разнонаправленным изменениям метаболических функций легких. Воздействие на вентромедиальные ядра и латеральное гипоталамическое поле сопровождалось уменьшением продукции фосфолипидов и снижением поверхностной активности сурфактанта; при воздействии на передние преоптические ядра гипоталамуса синтез фосфолипидов сурфактанта легких увеличивался, поверхностная активность оставалась низкой [55].

Доказано опытами Брындиной И.Г. (2002), что в условиях нейрогенного стресса, вызванного активацией центральных стресс-реализующих структур, в частности, голубого пятна, снижалась поверхностная активность сурфактанта, не смотря на высокую продукцию альвеолярных фосфолипидов. Лимбические структуры мозга, обеспечивая эмоциональный компонент регуляции висцеральных функций, также участвуют в контроле метаболизма сурфактанта. При имплантации кобальта в область дорсального гиппокампа через 14 дней наблюдали увеличение

содержания холестерина в составе выстилающего комплекса альвеол без изменения фракции общих фосфолипидов, что сопровождалось снижением индекса стабильности [57, 59]. Изменение активности гиппокампа в условиях нейроиммунизации сопровождалось увеличением синтеза фосфолипидов [50]. В литературе представлены работы, подтверждающие нарушения метаболизма сурфактанта легких при воздействии на структуры амигдалярного комплекса, таламуса, обонятельную луковицу [49, 54, 56, 105]. Исследованы нейрохимические механизмы контроля метаболизма сурфактанта в условиях дисфункции структур nigростриатной системы [101]. Установлено, что нейродегенерация черной субстанции приводит к уменьшению фосфолипидов с изменением их фракционного состава и одновременным понижением поверхностной активности сурфактанта [58].

Известно, что реализация центрогенных влияний на сурфактант легких осуществляется с участием стволовых структур мозга. Показано, что амигдалярное влияние на сурфактант легких обеспечивается участием дорзальных ядер вагуса и ядер солитарного тракта, а нигральное влияние осуществляется с участием черной субстанции и стриатума [48, 54, 58, 102].

Многочисленными исследованиями доказана значимость вегетативной нервной системы в контроле метаболизма сурфактанта легких [7, 49, 118, 232]. В экспериментах при проведении ваготомии отметили уменьшение количества фосфолипидов и холестерина в составе бронхоальвеолярных смывов и снижение поверхностной активности сурфактанта [48]. Двусторонняя блокада блуждающего нерва колхицином приводила к нарушению фракционного липидного состава сурфактанта с уменьшением фосфатидилхолина и повышением лизофосфатидилхолина с последующим снижением его поверхностно-активных свойств. Двусторонняя капсаициновая блокада вагуса сопровождалась увеличением фосфолипидов сурфактанта преимущественно за счет фракции фосфатидилхолина [8].

Воздействие на симпатическое звено вегетативной нервной системы путем электрического раздражения шейно – грудных узлов приводило к снижению поверхностно - активных свойств легочных экстрактов с одновременным ростом количества холестерина в липидном составе альвеолярной выстилки [232]. Введение адреналина оказывало стимулирующий эффект на продукцию фосфолипидов альвеолярного слоя, преимущественно за счет синтеза фосфатидилхолина в составе сурфактанта с одновременным повышением функциональной активности макрофагов [118, 130]. В экспериментальных условиях при введении 6-оксидофамина, рауседила либо гуанетидина, вызывающих фармакологическую симпатэктомию, наблюдали увеличение синтеза фосфолипидов и возрастание поверхностной активности сурфактанта [92, 130, 152].

Доказано, что «регуляторное влияние на сурфактант легких опосредуется участием адрен-, холин- и пептидергических рецепторов, представленных на альвеолоцитах 2 типа, альвеолярных макрофагах, эпителиальных и гладкомышечных клетках легочных сосудов» [152, 178, 217, 229].

В частности, отмечено наличие как  $\alpha$ -, так и  $\beta$  – адренорецепторов на альвеолоцитах 2 типа [49]. Показано, что  $\beta_1$ - адренорецепторы расположены в синапсах и имеют одинаковую чувствительность к адреналину и норадреналину, а  $\beta_2$  - рецепторы локализуются внесинаптически и реагируют на катехоламины в циркуляторном русле с увеличением синтеза и секреции фракции фосфолипидов [49, 92, 229].

Установлены различные эффекты ацетилхолина на метаболизм липидов сурфактанта. В частности, при использовании модели перфузируемого легкого введение холинергических веществ приводило к стимуляции выработки сурфактанта, а в культуре пневмоцитов их

использование сопровождалось угнетением продукции поверхностно активных веществ [134].

Одним из ключевых факторов в контроле метаболизма сурфактанта являются гормональные влияния [201]. Установлено, что эффективность процессов пролиферации, дифференцировки эпителиальных и мезенхимальных клеток легочной ткани в период её созревания зависит от уровня глюкокортикоидов [123, 183, 246]. Кроме того, глюкокортикоиды обеспечивают экспрессию генов синтеза протеинов сурфактанта, а также жирных кислот и фосфатидилхолина [123, 183]. Вместе с тем экспериментально изучено, что введение гидрокортизона половозрелым животным сопровождалось снижением поверхностной активности легких, а при введении кортикостероидов крысам после адреналэктомии свойства легочного сурфактанта вновь восстанавливались [49].

Показано, что действие кортиколиберина, тиролиберина и АКТГ направлено на повышение синтеза поверхностно-активных липидов, а тиреотропный гормон не обладает подобным эффектом [150, 214, 244]. Стимулирующий эффект на продукцию сурфактанта выявлен при введении тиреоидных гормонов [201]. Вместе с тем угнетение активности щитовидной железы не приводило к изменению его поверхностно-активных свойств.

### ***1.1.3. Состояние сурфактанта легких при типовых патологических процессах***

Сурфактант легких, являясь компонентом открытой системы внешнего дыхания, находится в постоянном взаимодействии с окружающей средой и подвергается воздействию различных её факторов, в частности, экзогенной гипоксии. В работах Нестерова Ю.В. с соавт. (2016) при моделировании острого гипобарического стресса у половозрелых крыс отмечали выраженное

угнетение поверхностно-активных свойств сурфактанта, а гипербарическая гипоксия, наоборот, сопровождалась повышением коэффициента стабильности альвеол. Изменение метаболизма липидов сурфактанта в условиях гипоксии, по данным Сыромятниковой Н.В. с соавт. (1987), Нестерова Ю.В. с соавт. (2016), обусловлено ингибированием активности лизолецитин-ацилтрансферазы, с последующим снижением синтеза фосфолипидов и уменьшением холестерина в составе сурфактанта легких.

В условиях перинатального гипоксического поражения плода и развития респираторного дистресс-синдрома наблюдается нарушение морфологического созревания легких, повреждение нервной системы, в том числе дыхательного центра, с последующим развитием сурфактант-дефицитного состояния [64, 90].

Установлено, что «основным звеном патогенеза синдрома острого повреждения легких, индуцированного черепно-мозговой травмой, септическим состоянием является дезинтеграция альвеоло-капиллярной мембраны с повышением её проницаемости, инактивация сурфактанта, системная воспалительная реакция с последующим развитием интерстициального отека легких» [70, 79]. Острый респираторный дистресс-синдром в настоящее время возникает при тяжелой пневмонии, вызванной новым коронавирусом COVID-19, с последующим нарушением вентиляционно-перфузионных взаимоотношений, гипоксической вазоконстрикцией, гиперкоагуляцией и развитием микрососудистого тромбоза легких [78, 145, 146]. При этом нарушение синтеза в системе сурфактанта легких лежит в основе дестабилизации альвеоло-капиллярной мембраны с последующим выходом белков плазмы крови в просвет альвеол и инактивацией поверхностно – активных веществ сурфактанта, нарастанием гипергидратации легких [78, 79, 112].



Изучено, что сурфактант-дефицитные состояния встречаются также в условиях внутрижелудочкового кровоизлияния и на третьи сутки экспериментальной ишемии мозга [104]. Однако в полной мере остаются неизученными особенности метаболизма сурфактанта в динамике ишемии мозга, при постишемическом восстановлении кровотока и применении различных режимов прекодиционирования, что явилось задачей нашего исследования.

## **1.2. Водный баланс легких и механизмы его регуляции**

Обмен жидкости в легочной ткани осуществляется посредством диффузии, за счет осмоса и процессов фильтрации и реабсорбции [63, 222]. Низкомолекулярные вещества и вода диффундируют через альвеоло-капиллярную мембрану трансцеллюлярно и парацеллюлярно. Важная роль в диффузии жидкости и веществ отводится аквапориновым каналам 1, 3, 4 и 5 типа в микроциркуляторном русле паренхимы легких [124]. С их участием осуществляется транспорт воды через цитоплазму эндотелия по градиенту осмотического или гидростатического давления [124].

Система легочной микроциркуляции представлена артериолами, капиллярами и венами, которые обеспечивают обмен жидкости между капиллярами и тканью путем фильтрации и реабсорбции по закону Старлинга [222]. Капилляры малого круга кровообращения шире и короче по сравнению с капиллярами в системном кровотоке, что создает меньшую силу сопротивления току крови. Данная характерная особенность приводит к низкому артериальному давлению в легочной артерии и капиллярах малого круга кровообращения и предотвращает развитие отека легких. Установлено, что в капиллярах малого круга кровообращения гидростатическое давление меньше, чем онкотическое, следовательно, в

норме резорбция жидкости из интерстиция легких преобладает над ее фильтрацией [29, 222]. В легких развита система лимфатических сосудов, обеспечивающих элиминацию избытка жидкости из легочной ткани [126, 222].

Доказано, что объем крови в малом круге изменяется в зависимости от величины легочного кровотока, трансторакального давления и вертикального градиента гидростатического давления крови [236]. Повышение трансторакального давления определяет увеличение сосудистого сопротивления, а также циркуляцию крови в апикальной части легкого с наполнением сосудов в базальных его отделах [29].

Легочной кровоток во многом определяется тонусом легочных сосудов. При гипоксическом состоянии наблюдается повышение тонуса гладкой мускулатуры прекапилляров и повышение сосудистого сопротивления [198, 256]. Это связано с открытием кальциевых каналов и накоплением кальция в мышечных волокнах в условиях гипоксии, с последующим фосфорилированием миозина и развитием вазоспастической реакции [112, 180, 198]. Вазоконстрикцию можно рассматривать как адаптационный механизм при пневмонии, ателектазах и хронических заболеваниях легких за счет уменьшения перфузии патологического очага в условиях его гиповентиляции [145, 198].

Регуляция водного баланса легких осуществляется многоуровневой системой нейрогуморального контроля.

Изменения тонуса легочных сосудов наблюдали при воздействии на ядра гипоталамуса с развитием как вазоконстрикторных реакций, так и их вазодилатации. Показано, что стимуляция дорсальных зон гипоталамуса вызывает спазм легочных сосудов, а воздействие на передние отделы гипоталамуса обеспечивает, преимущественно, вазодилатацию [55]. Активация медиальной или латеральной области гипоталамуса приводила к

уменьшению кровенаполнения легких, а при воздействии на передние гипоталамические ядра были выявлены противоположные эффекты [49, 55].

Выраженные нарушения водного баланса с развитием гипергидратации легочной ткани наблюдали при воздействии на преоптическую область гипоталамуса [100].

Изменения водного обмена легких были изучены при воздействии на лимбические структуры мозга. В работах Лукиной С. А. с соавт. (2010, 2013) при моделировании дисфункции гиппокампа посредством имплантации в поле СА1 кобальта выявили нарушение биофизических свойств сурфактанта с одновременным повышением содержания экстраваскулярной жидкости, увеличением коагуляционного потенциала крови в легочном кровотоке и развитием нейрогенного отека легких. В условиях эксперимента при воздействии на гиппокамп путем нейроиммунизации наблюдали увеличение легочного кровенаполнения [50].

Явление органной гипергидратации отмечали также при патологической активации стриатума [58, 101]. Известно, что центрогенные влияния к висцеральным органам реализуются с участием ядер вагуса. Воздействие на стволовые структуры мозга также сопровождалось нарушением водного баланса. При повреждении дорсальных ядер вагуса и введении препаратов, вызывающих деполяризацию нейронов в каудо - медианных отделах ядер блуждающего нерва, определяли гипергидратацию легочной ткани с развитием отека легких [100].

Активация симпатического отдела вегетативной нервной системы также может быть фактором патогенеза нейрогенного отека легких, развитие которого обусловлено острой левожелудочковой недостаточностью и посткапиллярной легочной гипертензией [71, 112, 227].

Адренэргические влияния на сосуды легких опосредованы с участием как  $\alpha$ - так и  $\beta$  - адренорецепторов [121]. Изучено, что при введении

агонистов  $\alpha_1$ - и  $\beta_2$  – адренорецепторов происходит повышение резорбции жидкости эпителиальными клетками из интерстиция легочной ткани с активацией  $\text{Na}^+$  – каналов. При этом стимуляция  $\alpha$ -адренорецепторов вызывает вазоконстрикцию, а активация  $\beta$ -адренорецепторов – дилатацию сосудов легких. Введение  $\alpha$ -адреноблокаторов устраняет вазоконстрикторные реакции на гипоксический стимул, а блокада  $\beta$ -адренорецепторов усиливает вазоконстрикторный ответ сосудов, вызванный введением катехоламинов [29, 49, 227].

Установлены дозозависимые эффекты норадреналина на тонус легочных сосудов. При внутривенном введении его в дозе 10 мкг/кг/мин наблюдали вазоконстрикцию как венозных, так и артериальных сегментов легочных сосудов, без изменений фильтрационно-абсорбционных отношений [29]. При введении данного медиатора в дозе 45 мкг/кг/мин наблюдали вазоконстрикцию посткапилляров с повышением капиллярного гидростатического давления и увеличением фильтрации жидкости. При инъекциях значительной дозы, более 45 мкг/кг/мин норадреналина, отмечали развитие отека легких вследствие повышения давления крови в легочных микрососудах и повышение проницаемости эндотелия [29, 100].

При повышенном сосудистом тонусе действие адреналина направлено на усиление стимулирующей активности  $\beta_2$  - адренорецепторов с последующим расширением сосудов легких. В условиях низкого сосудистого тонуса нейромедиатор оказывает преимущественно вазоконстрикторный эффект посредством действия его на  $\alpha$  – адренорецепторы [227].

В литературе широко представлены работы о роли парасимпатической нервной системы в регуляции водного баланса легких. В частности, в работах Хамичева К.М. с соавт. (1988) доказано, что при воздействии аконитином на блуждающий нерв наблюдалось урежение дыхания, снижение сократительной функции миокарда, посткапиллярная гипертензия в малом

круге кровообращения с развитием отека легких. Двусторонняя ваготомия также приводила к гипергидратации легких с накоплением жидкости во внесосудистом секторе [8, 49].

При исследовании роли ацетилхолина в контроле тонуса легочных сосудов были выявлены как сосудосуживающие, так и сосудорасширяющие эффекты в малом круге кровообращения [144, 179].

Установлено, что наряду с нервной регуляцией осуществляется гормональный контроль тонуса сосудов и водного баланса легких [9]. Известно, что гормоны щитовидной железы и адренокортикотропный гормон приводят к увеличению экспрессии белков Na – каналов в эпителии альвеол, с последующим развитием интерстициального отека легких [49, 256].

Данные о роли глюкокортикоидов в контроле водного обмена легких также неоднозначны. Экспериментальные исследования Лысенкова С.П., Теля Л.З. (2014) свидетельствуют об ингибировании повышенной проницаемости альвеолокапиллярного барьера, стимулировании резорбции жидкости из интерстиция, уменьшении ангиогенеза в легочной ткани и понижении её гиперваскуляризации. В то же время, по данным работ Boldt J. (1986), применение глюкокортикоидов не уменьшало содержание жидкости в экстраваскулярном секторе легочной ткани в условиях отека легких.

Исследованиями Лысенкова С.П. с соавт. (2014), Mattay M.A. et al. (2005) подтверждено, что введение вазопрессина, адреналина, кортикотропина усиливают фильтрацию через альвеолокапиллярную мембрану с развитием гипергидратации легочной ткани. По данным Rostron A.J. et al. (2008), введение вазопрессина сопровождалось повышением тонуса сосудов и устранением признаков оводнения легких.

Также в литературе представлены противоречивые данные о роли ангиотензина–II в контроле водного баланса легких. По данным Goll H.M. et al. (1986) известно, что ангиотензин–II повышает тонус артериальных

сосудов и способствует увеличению капиллярного гидростатического давления [226]. Но в работах Лысенкова С.П. с соавт. (2014) показано, что ангиотензин–II, напротив, стимулирует резорбцию жидкости из интерстиция легочной ткани в сосудистое русло.

Следует отметить также роль диффузно расположенных нейроэпителиальных клеток APUD-системы в контроле водного баланса легких. Биологически активные вещества и гормоны, выделяемые нейроэндокринными клетками, обеспечивают разностороннее влияние на сосудистый тонус, проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны. Изучено, что вазоконстрикторное влияние на сосуды легких оказывают нейропептид Y, гастрин-рилизинг фактор, эндотелин, серотонин [74, 154, 179, 225]. Вазодилатирующий эффект преимущественно связывают с действием пептид гистидин-метионин, пептид, связанный с геном кальцитонина, мелатонин, эндогенные каннабиноиды, глюкагон-родственный пептид и адреномедуллин [49, 133, 171].

Еще одним источником биологически активных веществ, где происходит синтез как вазодилататоров, так и вазоконстрикторов, является эндотелий сосудов [9, 13, 163]. Мощным вазодилатирующим эффектом обладает оксид азота, действие которого направлено на увеличение ц-ГМФ в мышечных волокнах стенки сосуда, а при повышении концентрации в кровотоке увеличивается проницаемость сосудов с накоплением жидкости в ткани легкого [172]. Аналогичный эффект на тонус сосудов оказывает брадикинин с ранней NO-зависимой и поздней простаглицлин-зависимой фазой [9, 12, 144]. Сосудосуживающим эффектом обладают эндотелин-1, тромбоксан A<sub>2</sub>, ангиотензин–II, 20-гидроксиэйкозатетраеновая кислота, которые продуцируются из эндотелиальных клеток стенок сосудов [9, 143, 156, 172]. Выявлено, что эндотелин–1, помимо вазоконстрикторного

действия, угнетает диффузию жидкости через альвеолокапиллярный барьер [143, 241].

Изучено, что при интермиттирующей гипоксемии активируется каскад механизмов, направленных на повреждение эндотелия сосудов [216]. Гипоксия и гипероксия являются стимуляторами выброса вазоактивных субстанций эндотелием легких, повышающих сосудистый тонус [12, 216]. При хронической гипоксемии наблюдается снижение продукции эндогенных релаксирующих факторов, таких как простаглицлин, простаглицдин E<sub>2</sub> и оксид азота, что лежит в основе патогенеза легочной вазоконстрикции [156, 157, 173].

Установлено, что источниками вазоактивных субстанций могут быть также тромбоциты. В условиях гиперкоагуляции и стимуляции агрегации кровяных пластинок происходит активация фосфолипаз A<sub>2</sub>, C, D, синтез тромбоксана A<sub>2</sub>, высвобождение серотонина с последующим вазоконстрикторным эффектом, увеличением проницаемости мембран и диффузией жидкости через аэрогематический барьер [81, 112, 128].

Работами Нестерова Ю.В. (2010), Berretta E. et al. (2021) показано, что гипоксический стресс у крыс приводил к выраженным изменениям структуры легочной ткани с повышением проницаемости сосудистой стенки, вазоконстрикцией мелких сосудов.

Установлено, что острый респираторный дистресс-синдром является результатом повреждения альвеоло-капиллярной мембраны и нарушения газообменных функций легких [218]. В основе патогенеза дыхательных расстройств лежат «изменения гемодинамики с развитием сладж-феномена форменных элементов крови, выпадением фибрина, выходом биологически активных веществ, что приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки, шунтированию, гипоксии, нарушению перфузии легочной ткани, снижению продукции сурфактанта, микроателектазированию, увеличению

объема внесосудистой жидкости, уменьшению площади дыхательной поверхности» [44, 112, 128, 222]. Аналогичные изменения паренхимы легких наблюдаются при развитии ковид-ассоциированной пневмонии с признаками дыхательной недостаточности [78, 145, 146].

В современных исследованиях обсуждается роль эндотелиальной дисфункции в условиях гиперцитокинемии и развитии системного воспалительного ответа, протромботических реакций сосудистого русла в патогенезе дыхательных расстройств [143, 156, 173, 225].

В литературе встречаются работы о взаимосвязи и взаимовлиянии водного баланса и системы легочного сурфактанта в норме и патологии [4, 49, 54, 56]. Установлена возможность развития гипергидратации легких с перемещением жидкости в экстраваскулярный сектор при сурфактантдефицитном состоянии и нарушении его поверхностно-активных свойств [4, 58, 98, 112]. Однако, остаются не в полной мере раскрыты механизмы нарушения водного баланса легких в динамике ишемии мозга и в ранний период постишемического восстановления мозгового кровотока, не выявлена взаимосвязь изменений баланса жидкости в легочной ткани с сурфактантной системой и другими негазообменными функциями легких.

### **1.3. Роль легких в поддержании гемостазиологического баланса**

Известно, что площадь капиллярного русла паренхимы легких составляет около  $70\text{ м}^2$ , из них 30% представлены эндотелиальными клетками. С их участием осуществляется контроль системы гемостаза за счет синтеза про- и антикоагулянтов, ингибиторов фибринолиза и активаторов плазминогена [60, 132, 165, 174]. В норме кровь, проходя через малый круг



кровообращения, приобретает высокий фибринолитический потенциал [192, 231].

В эндотелии вырабатывается ингибитор тканевого фактора (TFPI), осуществляется экспрессия  $\alpha$ -макроглобулина, связывающего тромбин [9, 13, 81]. Доказано, что из плазменных факторов свертывания крови в эндотелии микроциркуляторного русла легких синтезируются VII, VIII факторы, фактор Виллебранда [12]. Эндотелий продуцирует ряд антитромбогенных компонентов, ключевыми из которых являются тромбомодулин, протеин С, его кофактор – протеин S, протеогликаны [13]. В легких происходит активный синтез и секреция компонентов фибринолитической системы: тканевого и урокиназного активаторов плазминогена и их ингибиторов PAI-1 и PAI-2 [98].

В эндотелии легких вырабатываются простагландины (PgE<sub>2</sub>, PgF<sub>2a</sub>, PgD<sub>2</sub>, Pgl<sub>2</sub>) и тромбоксаны (TxA<sub>2</sub>), а также до 90% этих соединений удаляются из циркуляции и метаболизируются за счет действия внутриклеточных ферментов [12, 81, 159, 248, 251]. Кроме того, в легких полностью инактивируются биологически активные вещества, такие как серотонин, брадикинин и происходит частичная инактивация норадреналина [98].

Легкие участвуют в регуляции активности калликреин-кининовой системы, которая тесно взаимодействует с системой фибринолиза и свертывания крови. В частности, в легких осуществляется секреция пептидаз, обеспечивающих превращение кинина в брадикинин [162]. Действие брадикинина направлено на вазодилатацию сосудов, а также активацию тканевого активатора плазминогена [166], который, в свою очередь, блокируется ангиотензинпревращающим ферментом [122].

Изменение структуры эндотелиальной стенки сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции с нарушением баланса факторов, участвующих в контроле системы гемостаза, тонуса сосудов, их ремоделирования [3, 9, 13, 81].

Одним из основных триггеров развития эндотелиальной дисфункции являются активные формы кислорода [9, 81, 157, 204, 211]. Продукты оксидативного стресса оказывают деструктивное воздействие на сосудистую стенку с последующим развитием вазоконстрикции и активации коагуляционного звена гемостаза, повышением концентрации фибриногена и высоким риском тромбозомболических осложнений [12, 13, 204, 215]. Однако установлено, что увеличение продукции прооксидантов может вызывать разнонаправленные изменения в системе гемостаза с последующей как гипо-, так и гиперкоагуляцией крови, что связано с модификацией прокоагулянтов, антикоагулянтов и компонентов системы фибринолиза [16, 41, 98].

Следующим фактором, приводящим к развитию эндотелиальной дисфункции, является гиперцитокинемия [109]. Цитокины продуцируются многими клетками, преимущественно макрофагами, в том числе в легочной ткани. Рост цитокинового пула при активации макрофагов может усиливать локальные воспалительные процессы в паренхиме легких, а также вызывать системные реакции, возникающие при тяжелых травмах, патологии мозга с последующим развитием ДВС-синдрома [30, 68, 72, 195].

Установлено, что «ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  стимулируют экспрессию тканевого фактора на эндотелиоцитах и моноцитах, препятствуют образованию тромбомодулина, уменьшая активирующее его влияние на протеин С» [51]. При воспалительной реакции ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  способствуют образованию ангиотензина-II с последующей вазоконстрикцией, повышают выброс из моноцитов, макрофагов и эндотелиальных клеток ингибитора

активатора плазминогена, тканевого фактора, приводящего к усилению агрегации тромбоцитов и торможению активности фибринолиза [51].

Следующим триггером в развитии эндотелиальной дисфункции является напряжение сдвига, которое зависит от скорости кровотока и вязкости циркулирующей крови, возрастая в условиях артериальной гипертензии и при повышении гематокрита [9, 13, 128]. Поток крови в условиях повышенного артериального давления приводит к повреждению целостности эндотелиальной выстилки, повышению продукции свободных радикалов кислорода. Это подтверждается работами Ozen G. et al. (2020), Соловьева Э.Ю. с соавт. (2019), установивших у пациентов с легочной гипертензией увеличение концентрации тромбоксана  $A_2$ , дефицит простагландинов и снижение активности фибринолитической системы.

Установлено, что в условиях гипоксии наблюдается истощение компенсаторной вазодилатирующей способности эндотелия с переходом на вазоконстрикцию, пролиферацию и усиление прокоагулянтной активности [3]. Это связано «с нарушением простаглицлин-тромбоксанового коэффициента в сторону повышения синтеза и секреции тромбоксана, что уменьшает антитромбогенные свойства эндотелия, увеличивая агрегацию тромбоцитов и адгезию моноцитов» [72, 248]. Одновременно при гипоксии снижается синтез мембранных белков эндотелия (тромбомодулина, рецептора протеина C) и тканевого активатора плазминогена [81], со снижением фибринолитической активности крови в легочной ткани [72, 231].

По наблюдениям Шахматова И.И. с соавт. (2017), при физической нагрузке и в условиях гиперкапнической гипоксии наблюдали гиперкоагуляцию крови через 2 часа от начала эксперимента с сохранением эффекта через 8 часов после гипоксии с уменьшением параметров протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени.

Исследовано, что «стрессорные воздействия также способны смещать гемостатический потенциал крови в сторону гиперкоагуляции с угнетением фибринолитической активности и активацией тромбообразования» [113]. При стресс-индуцированных реакциях организма происходит экспрессия тромбопластина на эндотелиальных клетках и форменных элементах крови, с одновременной активацией фибринолитической системы [113]. Одним из факторов повышения коагуляционного потенциала крови является гиперкатехоламинемия, активация процессов перекисного окисления липидов с развитием гемостатической формы эндотелиальной дисфункции [9, 13].

Другим фактором активации перекисного окисления липидов в условиях острого стресса, по мнению Городецкой И.В. с соавт. (2010, 2016), является изменение гормонального фона с уменьшением концентрации  $T_3$  на 20-40% и увеличением содержания ТТГ – на 161%. Результатом данных гормональных перестроек является значительное (на 59%) повышение активности перекисного окисления липидов. При хроническом стрессе, вызванном иммобилизацией животных в течение 5 дней, наблюдали более выраженную активацию ПОЛ на фоне нарастающего дисбаланса тиреоидных гормонов [25].

При стресс-индуцированных состояниях, вызванных ишемией мозга, в условиях повышения активности симпатoadреналовой системы и высших вегетативных центров наблюдали развитие гиперкоагуляции в системном кровотоке с инициацией механизмов первичного тромбообразования [95, 113].

Установлено, что в остром периоде церебрального инсульта возникают выраженные изменения гемореологических параметров в виде повышения вязкости крови вследствие функционального нарушения тромбоцитов и гиперфибриногенемии с последующим развитием тромбозов. При этом на 18-

20 день ишемического инсульта отмечено снижение вязкости крови в связи с уменьшением спонтанной агрегации тромбоцитов. В системе гемостаза у больных с церебральным инсультом в течение первых трех суток заболевания отмечается гиперкоагуляция крови по результатам активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тогда как к 7 дню заболевания нормализуется её коагуляционный потенциал, а с 14-го дня ишемии мозга наблюдается тенденция к гипокоагуляции крови в системном кровотоке [28, 47, 83]. В исследованиях установлено, что в ранние сроки патологии мозга (3 сутки) или травмах головного мозга, повышается коагуляционный потенциал в системном и легочном кровотоке, наблюдается склонность к тромбинообразованию [68, 104, 114]. Изменения в системе гемостаза отмечаются не только в условиях ишемии, но и в реперфузионный период.

Исследования, проведенные в условиях кратковременной транзиторной ишемии-реперфузии головного мозга в эксперименте, позволили выявить гипокоагуляционные сдвиги в системе гемостаза в ранний постишемический период с увеличением содержания фибриногена в крови, тогда как на 14-й день восстановления кровотока наблюдалась гиперкоагуляция крови, которая сохранялась до 21 дня эксперимента [26, 27, 114].

Исследованиями Горшковой О.П. с соавт. (2018) было установлено, что при моделировании ишемии мозга путем 12 минутной окклюзии ОСА с обеих сторон на фоне управляемой гипотензии с последующей реперфузией выявили гипокоагуляционные сдвиги с увеличением протромбинового времени на 3 день и активацией процессов тромбинообразования к 21 дню эксперимента. Данные постишемические изменения были обусловлены нарушением простагландин-синтетической активности эндотелия сосудов [26, 27].

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что при черепно–мозговой травме высок риск легочных осложнений на фоне изменений как тромбоцитарно–сосудистого, так и коагуляционного гемостаза, с одновременной интенсификацией процессов свободно–радикального окисления [68]. В работах Lorente L. et al. (2015) выявлена корреляция между уровнем малонового диальдегида в плазме крови и ранней смертностью пострадавших при травме мозга. У пациентов в критическом состоянии острый респираторный дистресс–синдром развивается совместно с синдромом полиорганной недостаточности и ДВС синдромом [44, 72, 146].

Таким образом, в литературе представлены многочисленные данные о контроле системы гемостаза, его изменениях при различных стресс–индуцированных состояниях, в том числе при патологии мозга. Однако остается неизученной гемостаз–корректирующая активность легких при ишемическом, реперфузионном поражении головного мозга в условиях пре– и посткондиционирования, а также её сопряженность с другими негазообменными функциями легких.

#### **1.4. Необратимая глобальная ишемия головного мозга, феномен пре- и посткондиционирования**

Установлено, что оптимальный объем мозгового кровотока составляет 50–60 мл на 100 граммов ткани мозга в минуту, снижение его до 20 мл/100г/мин приводит к функциональным нарушениям нейронов головного мозга [28, 36]. Необратимые повреждения нейронов с морфологически сформировавшимся очагом некроза развиваются через 6–8 минут при снижении кровотока до 10–15 мл/100 г в минуту [28, 36, 176]. Доказано, что

наиболее чувствительными к ишемии участками головного мозга являются гиппокамп, базальные ядра, стриатум, 3,5,6 слой неокортекса [46, 115, 190].

#### ***1.4.1. Патохимия мозга при его ишемическом повреждении***

Ишемическое поражение головного мозга может быть глобальным и фокальным [116, 185]. Причинами развития глобальной церебральной ишемии являются нарушения сердечного ритма, декомпенсированная сердечная недостаточность, системная артериальная гипотензия, а также патология сосудов головного мозга, главным образом, атеросклеротическое поражение и мальформации, нарушение свертываемости крови, интоксикация и уменьшение парциального давления кислорода в атмосферном воздухе. Фокальная ишемия развивается при резком нарушении кровотока по отдельным артериям головного мозга.

Основой поражения церебральных структур при ишемии является сложный многофазный патобиохимический каскад, обусловленный, с одной стороны, гипоксемией и, с другой стороны, активацией свободнорадикальных процессов [42, 138, 140, 185, 200]. Результатом его активации является апоптопическая и ишемическая гибель нейронов [36, 87].

Образование энергии в ишемизированной зоне осуществляется путем анаэробного гликолиза, исходом которого является получение 2 молекул АТФ, увеличение количества АДФ с активацией фосфофруктокиназы и повышением концентрации лактата, что приводит к прогрессированию лактоацидоза и вызывает дестабилизацию клеточных мембран с развитием «зернистой дистрофии» [36, 138, 185].

В условиях дефицита энергии нарушается работа натрий-калиевой АТФ-азы с последующим увеличением натрия, хлора и воды в клетках и

уменьшением внутриклеточного калия, что является причиной гипергидратации клеток и церебрального отека [28, 36, 185].

Важным фактором патогенеза ишемии мозга является глутамат-кальциевая «эксайтотоксичность», что обусловлено высвобождением глутамата в условиях ишемии и большим количеством NMDA-рецепторов на структурах мозга [28, 36, 85, 185]. Гиперактивация NMDA-рецепторов сопровождается внутриклеточным накоплением  $\text{Ca}^{2+}$  и активацией NO-синтазы [28, 85]. Активные формы азота, ионы  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке запускают нейротоксические процессы с активацией каспаз и инициацией внутриклеточной гибели клеток [36, 85, 185].

Особенностью продукции NO в структурах нервной ткани в условиях гипоксии является экспрессия индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и нейрональной NO-синтазы (nNOS), с одновременным снижением активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [85, 86, 147]. Показано, что NO оказывает как защитное, так и повреждающее действие в зависимости от изоформы NO-синтазы (NOS) и стадии инсульта [86, 203]. В острейшую стадию ишемии повышается уровень eNOS с увеличением оксида азота, последующей вазодилатацией сосудов и нейропротекцией. В острую и подострую стадии инсульта активируются nNOS и iNOS с образованием активных форм азота, запуском программы апоптоза и некроза как в самих нейронах, так и в микроглии и астроцитах [85, 136, 147, 158, 203].

Еще одним эффектом повышения внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  является активация фосфолипазы  $\text{A}_2$  с последующим образованием циклооксигеназы и простагландинсинтазы. Простагландины активируют синтез провоспалительных цитокинов, выработку свободных радикалов, экспрессию молекул адгезии на сосудистой стенке с последующей миграцией нейтрофилов в область воспаления [41, 88].



При ишемическом инсульте с первых суток повышается оксидантная активность в структурах мозга, пик которой приходится на 7 день и на 14-21 дни заболевания [28]. Роль активных форм кислорода связана не только с прямым повреждением клеточных структур, но и с их действием на гладкую мускулатуру церебральных сосудов с развитием вазоконстрикции, усугубляющей ишемию мозга [28, 36, 42].

Установлено, что объем инфаркта мозга корреляционно взаимосвязан со структурно-функциональными изменениями клеток в зоне «полутени» и окончательно формируется на 3-5 сутки от момента заболевания [28, 176, 190, 205, 249].

В патогенезе ишемического инсульта важная роль отводится иммунологическим механизмам, а именно продукции про- и противовоспалительных цитокинов [80, 149, 196, 247, 249]. Первый день ишемии характеризуется повышением провоспалительных цитокинов, а именно фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-1 $\alpha$  (ИЛ-1 $\alpha$ ) и ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови, и снижением уровня интерлейкина-2 (ИЛ-2) [80, 141]. Вместе с тем установлено, что массовость вовлечения нейронов в зону пенумбры при острой ишемии зависит не только от повышенного синтеза провоспалительных факторов, но и дефицита противовоспалительных и нейротрофических агентов, к которым относят ИЛ-10 и TGF- $\beta_1$ . Их нейропротективное действие направлено на стабилизацию кальциевого гомостаза в нейронах, повышение экспрессии гена bcl-2 с последующим угнетением активности продуктов липопероксидации, замедление процессов апоптоза и некроза нейрональных клеток [80, 221].

Провоспалительные цитокины усиливают образование нейротоксичных веществ, в частности оксида азота и метаболитов арахидоновой кислоты.

Введенный интрацеребрально ИЛ-1 $\beta$  крысам, подвергшимся окклюзии средней мозговой артерии с последующей реперфузией, увеличивает объем инфаркта мозга и перифокального отека с одновременной адгезией нейтрофилов к эндотелию и миграцией их в область ишемии [249].

Кроме того, установлено, что провоспалительные цитокины при ишемии мозга угнетают хеморефлекторную регуляцию дыхания, вызывают снижение чувствительности нейронов дыхательного центра к гиперкапнии и гипоксии с развитием гиповентиляции [1].

Одновременно провоспалительные цитокины приводят к активации тромбоцитов с последующей их агрегацией, нарушением сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, гиперкоагуляцией и повышением свертываемости крови [51, 96]. Известно, что ряд провоспалительных цитокинов, а именно ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , обладают системными эффектами [108]. Наряду с цитокинами, выработанными альвеолярными макрофагами, они обеспечивают активацию нейтрофилов в легочной ткани с последующим повреждением альвеоло-капиллярной мембраны, повышением сосудистой проницаемости, развитием эндотелиальной дисфункции и острого респираторного дистресс-синдрома [72, 78, 109].

#### ***1.4.2. Дизрегуляторные расстройства при церебральной ишемии***

Изменения клеточного метаболизма нейронов при ишемии мозга сопровождаются перестройкой высших регуляторных центров с активацией симпатoadреналовой, ренин-ангиотензиновой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, снижением уровня гормонов щитовидной железы [31, 46, 111, 196]. В течение 24-48 часов после ишемического повреждения мозга наблюдается активация деятельности симпатoadреналовой системы с высвобождением норадреналина нервными клетками и повышением

образования адреналина надпочечниками. Адреналин проникает через гематоэнцефалический барьер, поступает в задние отделы гипоталамуса и приводит к выбросу в кровоток кортиколиберина с последующей активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [31, 111]. Увеличение выброса кортизола вызывает угнетение местных воспалительных и аутоиммунных процессов. С другой стороны, кортиколиберин обеспечивает повышение секреции ренина, образование ангиотензина-II, высвобождение катехоламинов из аксонов симпатических нейронов, что способствует усилению оксидативного стресса [28, 46, 111].

Повышение концентрации ренина вызывает экспрессию генов раннего реагирования, инициирующих программу апоптоза [28]. В отдаленные сроки ишемии мозга после восстановления гемодинамики и метаболического гомеостаза снижается симпатoadреналовая активность и уровень гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с одновременным нарушением регуляции тиреоидного метаболизма, что проявляется дисбалансом ТТГ и СТГ гормонов [31].

В то же время, в работах Городецкой И.В. с соавт. (2016) было показано, что при остром стрессе, вызванном иммобилизацией животных, снижалась концентрация в крови Т3, а при хроническом стрессе уменьшался уровень не только трийодтиронина, но и Т4 с более значительной активацией ПОЛ.

Комплексные исследования гормонального фона у пациентов с инсультом позволили выделить три типа реакций стресс-регулирующих систем организма [31]. Нормергический тип реакции наблюдался у пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, с признаками регрессии общемозговых симптомов в первые сутки и очаговых симптомов в первые три недели, и характеризовался увеличением уровня СТГ, ТТГ и кортизола в первые двое суток с нормализацией гормонального статуса к 7-12 суткам, а

также преобладанием тонуса парасимпатической нервной системы с начала вторых суток ишемии мозга [31]. У пациентов с признаками стойкого неврологического дефицита наблюдалась гиперергическая стресс-реакция, для которой характерен высокий уровень гормонов кортизола, АКТГ, СТГ и ТТГ, наблюдаемый более двух суток от начала заболевания, преобладание тонуса симпатической нервной системы. Третий тип стресс-реакции относится к разряду дисэргических; он проявляется у пациентов с тяжелым неврологическим состоянием и характеризуется снижением уровня ТТГ, СТГ, повышением уровня АКТГ на фоне высокой симпатической активности [31].

Известно, что обширное повреждение нейронов при ишемическом поражении мозга приводит к развитию тяжелых форм экстрацеребральной патологии [32, 110, 245]. Одним из наиболее серьезных осложнений является синдром полиорганной недостаточности, который развивается в результате тяжелой неспецифической стресс-реакции организма с поражением двух и более функциональных систем [32]. Установлено, что в результате ишемии мозга нарушаются межнейрональные взаимодействия с развитием дисфункции структур лимбической и nigrostriatной систем, а также стволовых структур мозга, кроме того, нарушаются церебро-висцеральные связи с развитием дизрегуляторной патологии [94].

Висцеральные нарушения при ишемии мозга характеризуются преимущественно дизрегуляцией сердечно-сосудистой и дыхательной систем [32, 39, 94, 245]. Доказано, что патология органов дыхания встречается в 100% случаев у пациентов с ишемией мозга. В большинстве случаев (до 71%) наблюдается развитие пневмонии, ателектазов, бронхитов, трахеобронхитов и отека легких [32, 110, 160, 245].

### ***1.4.3. Методы нейропротекции при ишемии мозга***

Актуальным направлением современной медицины в вопросах нарушений мозгового кровообращения является разработка и внедрение различных методов нейропротекции ишемизированной зоны [93]. Одним из методов, основанных на активации внутренних механизмов защиты, является прекондиционирование [18, 34, 76, 202, 209].

В условиях экспериментальной медицины разработаны различные модели прекондиционирования. В частности, ишемическое прекондиционирование характеризуется применением кратковременных эпизодов уменьшения мозгового кровотока, предшествующих длительной тяжелой гипоксии [24]. Гипоксическое прекондиционирование повышает толерантность органов и тканей к действию тяжелой длительной гипоксии посредством одного или нескольких кратковременных сеансов экзогенной нормо-, гипо- или гипербарической гипоксии и реоксигенации [19, 24, 91, 95, 233]. Особенностью гипоксического прекондиционирования является использование разных методов гипоксических тренировок, системно влияющих на весь организм, которые носят неинвазивный характер [75].

Впервые эффекты прекондиционирования были описаны Murry С.Е. et al. в 1986 году в экспериментах при моделировании регионарной ишемии миокарда у собак [206]. Ишемическое прекондиционирование головного мозга с использованием сублетальных доз ишемии при окклюзии общих сонных артерий продолжительностью до 2 минут за 24 или 48 часов до тяжелой ишемии применил в 1990 году Kitagawa К. et al. Было показано, что прекондиционирование повышало выживаемость нейронов в гиппокампальных срезах мозга. Модель гипоксического прекондиционирования с целью инфаркт-лимитирующего эффекта структур мозга с помещением животных на 3 часа в атмосферу 8% кислорода и последующим лигированием каротидной артерии была впервые проведена Gidday J. M. (1994).

Kitagawa K. et al. (1991) в своих работах установил, что толерантность головного мозга к ишемии формируется через 24 часа после первого эпизода ишемического стимула и продолжается в течение 7 дней с уменьшением эффекта к 14 дню.

В настоящее время по периоду защитного эффекта выделяют ранние и поздние механизмы толерантности при гипоксическом пре- и посткондиционировании [106, 221, 233]. Ранняя толерантность формируется при использовании коротких эпизодов ишемии (3-5 мин.), чередующихся с короткими интервалами реперфузии [34]. Протекторный механизм при раннем прекондиционировании обусловлен изменениями внутриклеточного метаболизма вследствие модификации регуляторных белков и белков ионных каналов, активации протеинкиназ, протеаз и факторов транскрипции [75, 106, 209, 221]. Полагают, что ранняя толерантность развивается через несколько минут и длится в течение нескольких часов после применения сублетального стимула. Для поздней фазы толерантности характерны изменения, основанные на синтезе специфичных стресс-протекторных белков *de novo* [91, 106, 210, 221]. Защитный эффект позднего прекондиционирования развивается через 16-24 часа от начала гипоксического стимула. Время сохранения эффекта позднего прекондиционирования, по данным разных авторов, составляет от нескольких суток (48-72 часа) до 7-14 дней [106]. Как в ранней, так и в отсроченной ишемической толерантности мозга эндогенные механизмы носят преходящий характер и не могут предотвратить гибели нейронов головного мозга [18, 209, 210, 221].

В экспериментальных исследованиях было установлено три этапа активации эндогенных механизмов при формировании прекондиционирования: триггерный, сигнальный и эффекторный [53, 75]. Триггеры в условиях прекондиционирования разделяют на рецепторзависимые и рецепторнезависимые. К рецепторзависимым

триггерам относят аденозин, опиоиды, брадикинин, норадреналин, ацетилхолин, которые инициируют прекондиционирование за счет активации специфических рецепторов на мембране клеток [76]. Рецепторнезависимыми триггерами являются активные формы кислорода, оксид азота, ионы кальция и другие. Сигнальный этап в механизме прекондиционирования связан с активацией внутриклеточных ферментов, к которым относят киназу, тирозинкиназу, протеинкиназы группы С, В, изоформы NO-синтазы [75, 209]. Одновременно передача сигнала к эффекторам прекондиционирования осуществляется транскрипционными факторами, такими как белком-активатором 1 (AP1), гипоксией индуцированным фактором-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), ядерным транскрипционным фактором  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), цАМФ-зависимым связывающим белком (CREB). Заключительным этапом в механизмах прекондиционирования является контроль экспрессии посттрансляционной модификации регуляторных белков и синтез белков *de novo* [75, 89, 106, 210, 233].

В результате прекондиционирования активируются различные внутриклеточные эффекторные программы. В частности, экспрессия NO синтазы с последующей вазодилатацией, стимуляция окислительного фосфорилирования, стабилизация энергетического обмена клетки, подавление образования повреждающих концентраций активных форм кислорода, увеличение синтеза стресс-белков теплового шока и антиоксидантных белков (супероксиддисмутазы, тиоредоксина), подавление митохондриальных механизмов апоптоза и ослабление эксайтотоксичности для нейронов [89, 106, 209, 212, 221, 240]. Так, при использовании однократной гипобарической тренировки с последующей 30-минутной ишемией мозга повышался антиоксидантный потенциал у животных в 1,5 раза по сравнению с животными, у которых моделировали ишемию мозга [91].

На системном уровне в условиях прекондиционирования повышается активность и стрессореактивность гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы и уменьшается негативная глюкокортикоидная обратная связь [24].

Изучение эндогенных механизмов нейропротекции и этапов ее реализации привели к появлению новой модели прекондиционирования с использованием различных фармакологических агентов [53, 76, 233]. К списку наиболее изученных фармакологических препаратов относятся аденозин и селективные агонисты его рецепторов [76, 167, 253]. Действие аденозина реализуется через аденозиновые A1-рецепторы плазматической мембраны с активацией системы вторичных мессенджеров, направленных на уменьшение деполяризации нейронов в условиях их повреждения при ишемии мозга [34, 53, 76]. Установлено, что А-агонисты уменьшают высвобождение многих нейротрансмиттеров (катехоламинов, возбуждающих аминокислот) и вызывают вазодилатацию церебральных сосудов [9, 164]. Наблюдается активация K<sup>+</sup>-каналов и дезактивация кальциевых каналов с ингибированием поступления Ca<sup>2+</sup> в клетки [125, 142]. Кроме того, известно, что ведение аденозина в условиях ишемического прекондиционирования приводит к уменьшению содержания продуктов перекисного окисления липидов и лактата при одновременном увеличении пирувата в нейронах головного мозга [62].

Наряду с прекондиционированием к эффективным эндогенным механизмам защиты тканей от ишемического и реперфузионного повреждения относят посткондиционирование [15, 17, 208, 257, 258]. Если феномен прекондиционирования направлен на предупреждение повреждающего фактора, то феномен посткондиционирования направлен на его компенсацию и обеспечивает уменьшение реперфузионного повреждения мозга [168].



Защитный эффект посткондиционирования был открыт в 2003 г. при ишемии сердца [184], а эффекты посткондиционирования при поражении мозга впервые были описаны в 2006 году в экспериментальных исследованиях Н. Zhao et al. [258]. Механизм посткондиционирования заключается в том, что ткани могут быть защищены от реперфузионного повреждения посредством коротких эпизодов ишемии и реперфузии, выполненных в раннем реперфузионном периоде [17, 117, 257].

Позитивный эффект ишемического посткондиционирования в виде уменьшения зоны инсульта был описан после моделирования обратимой глобальной ишемии, длительностью от 5 до 15 минут, с последующим применением эпизодов окклюзии/реокклюзии [117, 169, 208, 258]. Работами авторов было установлено, что применение посткондиционирования приводило к снижению экспрессии проапоптоического белка Вах нейронов в зоне СА<sub>1</sub> гиппокампа головного мозга у крыс при глобальной и фокальной ишемии со вторых суток реперфузионного поражения, что также сопровождалось уменьшением объема пораженного участка головного мозга [117, 169, 186, 258].

Изучено, что при обратимой глобальной ишемии, вызванной 10-минутным пережатием плечеголовного ствола, левой подключичной артерии и общей сонной артерии и ишемическим посткондиционированием с окклюзией в течение 15 секунд и реперфузией (15 сек.), через 2 суток у животных наблюдали увеличение жизнеспособности нейронов в неокортексе за счет снижения количества HIF-1 $\alpha$  в клетках [15, 117]. Кроме того, в экспериментальных работах Н.С. Щербак с соавт. (2020) показано, что при ишемическом посткондиционировании в цитоплазме нейронов наблюдается восстановление активности лактатдегидрогеназы, что автор расценивает как адаптивный протекторный механизм, обеспечивающий нормализацию энергетического обмена в клетках.

Несмотря на позитивные эффекты, установленные в условиях пре- и посткондиционирования, в ряде случаев в экспериментах наблюдали негативные последствия этих воздействий. Известно, что восстановление кровотока может приводить к дополнительному повреждению клеток, вызванному реперфузией с образованием и поступлением в кровоток большого количества накопленных активных форм кислорода [36, 41, 138, 140, 200]. Значительная доля реперфузионного повреждения головного мозга связана с развитием постишемического невосстановления кровотока (no-reflow), к основным механизмам которого относят отек эндотелия, интенсивную адгезию лейкоцитов, образование микротромбов и нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации [115, 207]. В первую очередь, реперфузионное повреждение определяется тяжестью и продолжительностью ишемии. В частности, при использовании нескольких ишемических стимулов наблюдали кумулятивный повреждающий эффект, а применение одного ишемического стимула не вызывало негативных последствий [115, 117].

Также в 2011 году Щербак Н.С., Галагудза М.М. был описан повреждающий эффект в условиях ишемического посткондиционирования с применением 7 эпизодов реперфузии/реокклюзии по 2 мин., в то время как 3 эпизода реперфузии в течении 30 сек с последующей окклюзией (10 сек.) обладали нейропротективным эффектом [169].

Следовательно, протекторные или повреждающие эффекты пре- и посткондиционирования в экспериментальных исследованиях зависят от степени выраженности коллатералей мозгового кровотока, применения различных моделей ишемии мозга, видовой принадлежности объекта исследований, а также индивидуальной устойчивости животных к острой гипоксии и последующей реперфузии.

Полученные авторами данные детально раскрывают морфологические изменения и биохимические особенности нейронов при

прекондиционировании и постишемическом восстановлении кровотока. Однако до сих пор не установлена эффективность применения различных режимов нейропротекции в ограничении дизрегуляторных влияний на висцеральные функции, в том числе систему внешнего дыхания, при ишемическом повреждении мозга.

Таким образом, обширный материал экспериментальных исследований и клинических наблюдений отражает состояние негазообменных функций легких в норме и патологии, раскрывает особенности повреждения нейронов мозга при церебральной патологии и проявления дизрегуляторных расстройств висцеральных функций при нарушении мозгового кровообращения.

Однако сравнительного комплексного анализа негазообменных функций легких с определением приоритетных направлений их расстройств и степени интеграции в динамике ишемического поражения головного мозга, в условиях пре- и посткондиционирования ранее в экспериментальных исследованиях не проводилось.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Объекты исследования и экспериментальный протокол

Экспериментальные исследования проведены на нелинейных половозрелых крысах-самцах с исходной массой тела 200-220 г. Все эксперименты были одобрены комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО ИГМА (протокол № 514/1 от 25.10.16). Содержание и уход за животными, оперативные вмешательства и эвтаназию осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. N 755), национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. N 708н "Об утверждении правил лабораторной практики". Животных содержали в стационарных условиях вивария, в вентилируемом и отапливаемом помещении, при 12-часовом свето-темновом цикле. Крысы имели свободный доступ к пище и воде. Для устранения влияний циркадной и сезонной зависимости на исследуемые показатели опыты на животных осуществляли в осенне-зимний период [37].

Исследования выполнены на кафедре патологической физиологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (рис. 1).

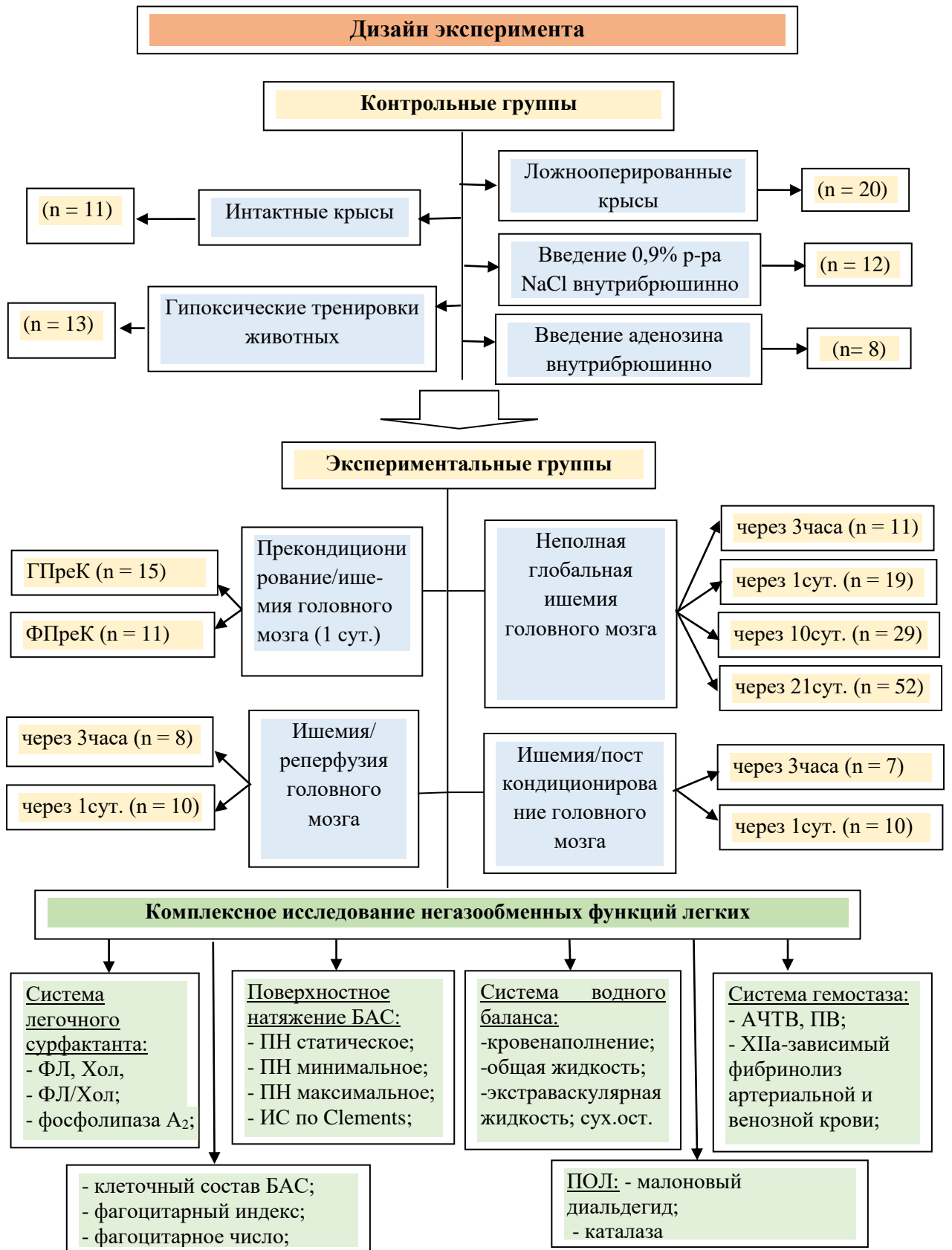


Рисунок 1. Дизайн экспериментального исследования.

## 2.2. Методы моделирования ишемии головного мозга, ишемии/реперфузии, пре- и посткондиционирования

### *Моделирование неполной глобальной ишемии головного мозга*

Для моделирования ишемии мозга осуществляли билатеральную окклюзию общих сонных артерий (ОСА). Данная модель по объему поражения головного мозга классифицируется как неполная глобальная ишемия [116, 185]. Эксперимент проводился одноэтапно посредством перевязки ОСА с обеих сторон при моделировании острейшей (3 часа) и острой (первые сутки) ишемии мозга. Для моделирования ишемии в отдаленные сроки (10-ые и 21-ые сутки) перевязку магистральных сосудов осуществляли двухэтапно: в первый день операции лигатуру накладывали на правую ОСА, на следующий день перевязывали левую ОСА.

Перед операцией животных наркотизировали внутривенным введением зоветила 100 (Virbac, Франция) в дозе 5-6 мг/кг, операционное поле обрабатывали антисептиком. Доступ к общим сонным артериям осуществлялся через срединный разрез по передней поверхности шеи. В толще мышечных слоев находили общую сонную артерию, отделяли ее от элементов сосудисто-нервного пучка и мышечного каркаса, подвели под нее лигатуру и необратимо перевязывали, затем рану послойно ушивали. В качестве контроля использовали ложнопериорированных крыс с выделением ОСА с обеих сторон и последующим ушиванием операционной раны.

После выведения животных из эксперимента извлекали мозг. Для макроскопической визуализации зоны некроза мозговой ткани на микротом-криостате Thermo Scientific HM525 NX изготавливали фронтальные срезы больших полушарий с последующим их инкубированием в 1% растворе 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида при 37<sup>0</sup>С в течение 15 минут (рис. 2).

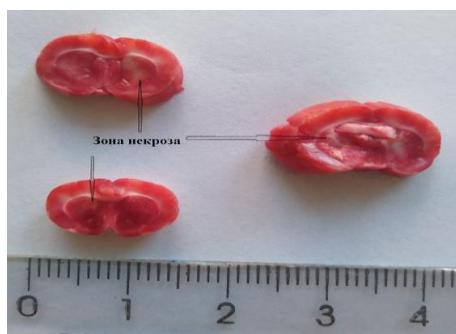
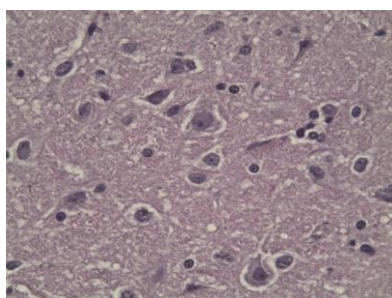
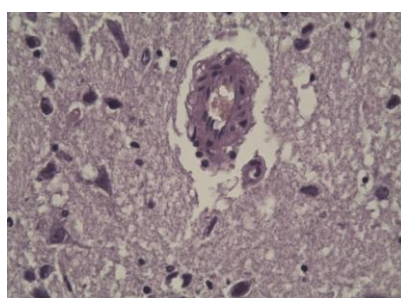


Рисунок 2. Фото. Фронтальные срезы головного мозга с миллиметровой линейкой. Зоны ишемического повреждения головного мозга крысы (светлые участки) после билатеральной окклюзии ОСА. Окраска: трифенилтетразолий хлорид.

С целью определения морфологической картины ишемии головного мозга изготавливали парафиновые фронтальные срезы и их окрашивали гематоксилин-эозином (рис. 3). Выявили морфологические изменения нейронов и прилежащей к ним микроглии с наличием признаков дистрофических изменений, а именно, сетчатого отека, сморщивания ядра, кариопикноза, кариорексиса, на фоне полнокровия капилляров, выраженного периваскулярного отека.



Контроль



Опыт

Рисунок 3. Гистологический срез<sup>1</sup>. Микрофото. Головной мозг в первые сутки после билатеральной окклюзии ОСА. Окраска: гематоксилин-эозин; 20x100.

---

Морфологическое исследование образцов тканей мозга выполнил доцент, к.м.н. Г.С. Иванова,  
доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России.

### *Моделирование ишемии/реперфузии головного мозга*

Для моделирования обратимой глобальной ишемии головного мозга на ОСА с обеих сторон накладывали микрохирургические сосудистые временные клипсы (Aescular AG, Германия) с помощью клиппатора на 10 минут (Aescular AG, Германия) (рис. 4) с последующей реперфузией (рис. 5) [117, 252].



Рисунок 4. Фото слева: 1 – операционный доступ к ОСА; 2 – микрохирургические сосудистые клипсы на ОСА с обеих сторон. Фото справа – клиппатор.

Изучение негазообменных функций легких проводили через 3 часа и 24 часа после ишемии мозга.



Примечание: ■ - время ишемии; ■ - время реперфузии

Рисунок 5. Дизайн эксперимента при моделировании ишемии/реперфузии головного мозга.

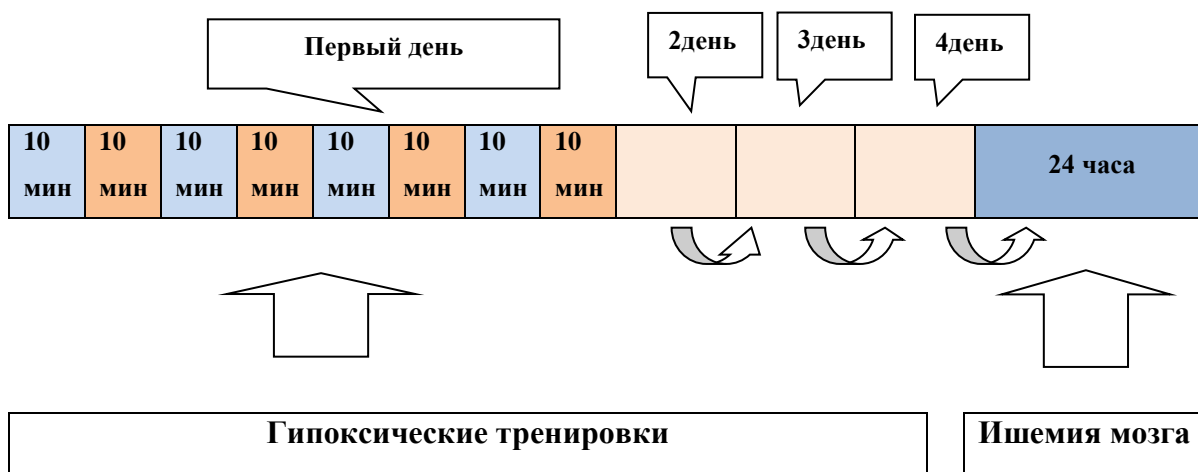


### *Моделирование прекондиционирования/ ишемии головного мозга*

Преко́ндиционирование является одним из механизмов эндогенной цитопротекции от ишемического и реперфузионного повреждения головного мозга [75, 106, 151, 212, 221].

В экспериментах были использованы модели гипоксического (Г) и фармакологического (Ф) преко́ндиционирования (ПреК) [19, 34].

Моделирование нормобарического ГПреК проведено с учетом дневных колебаний устойчивости животных к гипоксии, во временной интервал с 16 до 18 часов [37]. С этой целью использовали гермокамеру с проточной вентиляцией [19]. На дно сосуда объемом 3,3л насыпали натронную известь (массой 180 граммов), которая является поглотителем CO<sub>2</sub> и воды, сверху укладывали горизонтальную текстолитовую мембрану с перфорациями, после чего в камеру помещали животное (рис. 6).



Примечание: ■ - время гипоксии; ■ - время реоксигенации

Рисунок 6. Дизайн эксперимента при моделировании гипоксического преко́ндиционирования головного мозга.

Интервальные гипоксические тренировки представляли 4 эпизода, состоявшие из четырех экспозиций гипоксии, с интервалами реоксигенации

по 10 минут каждый. Необратимую ишемию мозга у животных моделировали через 24 часа после проведения последней тренировки. Исследования негazoоbменных функций легких осуществляли через одни сутки после ишемии мозга.

Для моделирования ФПреК применяли агонист аденозиновых рецепторов – аденозин (Натрия аденозинтрифосфат, Эллага, Россия) в дозе 750 мкмоль/кг [34]. Препарат вводили внутривбрюшинно за один час до окклюзии общих сонных артерий. Исследования негazoоbменных функций легких проводили через одни сутки после ишемии мозга. Контролем служили ложнопериорированные крысы, которым внутривбрюшинно вводили 0,9% раствор натрия хлорида для инфузий (n = 12) и аденозин (n = 8).

По данным литературы, нейропротекторный эффект аденозина обусловлен его действием на A1-рецепторы, с последующей активацией  $K^+$  АТР-каналов и ингибированием поступления кальция через  $Ca^{2+}$  каналы L-типа в клетку, в результате чего сокращается продолжительность потенциала действия, снижается активность нейронов и потребление ими кислорода [76, 142]. Кроме того, в условиях введения аденозина уменьшается концентрация лактата и понижается активность свободно-радикальных процессов в нейронах мозга [62].

### ***Моделирование ишемии/посткондиционирования головного мозга***

Для моделирования посткондиционирования мозга после 10-минутной обратимой глобальной ишемии 5-кратно чередовали эпизоды ишемии/реперфузии по 15 сек каждый [115, 186]. Исследование негazoоbменных функций легких проводили через 3 часа и 24 часа от начала эксперимента (рис. 7).

Ишемия/постК 3 часа	10 мин	15с	15с	15с	15с	15с	15с	15с	15с	15с	15с	3 часа

Ишемия/постК 1 сут	10 мин	15с	15с	15с	15с	15с	15с	15с	15с	15с	15с	24 часа

Примечание: ■ - время ишемии; ■ - время реперфузии

Рисунок 7. Дизайн эксперимента при моделировании ишемии/посткондиционирования головного мозга.

### 2.3. Оценка неврологического дефицита у животных

Для определения неврологических нарушений у экспериментальных животных применяли метод оценки индекса неврологического дефицита по шкале Stroke-index, разработанной С.Р. McGraw (1977) в модификации И.В. Ганнушкиной (1996) [21, 66] (табл. 1).

Таблица 1.

Шкала оценки неврологического дефицита по McGraw в модификации И.В. Ганнушкиной

№	Неврологический симптом	баллы
1	Вялость или замедленность движений	0,5
2	Тремор	1,0
3	Односторонний полуптоз	1,0
4	Двусторонний полуптоз	1,5
5	Односторонний птоз	1,5
6	Двусторонний птоз	1,5
7	Слабость конечности	1,5
8	Маневренные движения	2,0
9	Парез 1-4 конечности	2-5
10	Паралич 1-4 конечности	3-6
11	Кома	7,0
12	Летальный исход	10,0

Каждому выявленному признаку соответствовал определенный балл. Оценку неврологического дефицита животным проводили через 3 часа, на первые, десятые и двадцать первые сутки после моделирования глобальной ишемии головного мозга. Определяли среднее значение балла у каждой опытной крысы при наличии нескольких признаков неврологического дефицита [230, 250].

Оценку летальности вычисляли как отношение количества погибших крыс к общему числу прооперированных в эксперименте (табл. 2).

Таблица 2.

## Летальность животных в экспериментальных группах

Экспериментальные группы	Летальность животных, %			
	3 часа	1 сут.	10 сут.	21 сут.
Ложнооперированные	-	-	-	-
Гипоксические тренировки	-	-	-	-
Ишемия мозга	36	37	45*	63**
Ишемия/реперфузия мозга	12,5 <sup>##</sup>	0	-	-
Ишемия/постК мозга	0	0	-	-
Гипоксическое прекондиционирование	-	40	-	-
Фармакологическое прекондиционирование	-	30 <sup>^</sup>	-	-

Примечание: % – относительное количество погибших животных в группе; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$  – различия статистически значимы по сравнению с ишемией мозга (1 сутки), ##  $p \leq 0,01$  – различия статистически значимы по сравнению с ишемией мозга (3 часа), ^  $p < 0,05$  – различия статистически значимы по сравнению с гипоксическим преко́ндиционированием (критерий хи-квадрат).

## 2.4. Методы исследования негазообменных функций легких

### *Методы исследования сурфактантной системы легких*

Для комплексного изучения сурфактантной системы легких получали бронхоальвеолярные смывы (БАС). С этой целью выполняли торакотомию, накладывали на верхнюю треть трахеи зажим для предотвращения попадания крови в нижние дыхательные пути и затем аккуратно извлекали бронхоальвеолярный комплекс. С помощью внутритрахеального катетера в дегазированные легкие вводили изотонический раствор натрия хлорида объемом 6-7 мл, мягко массируя при этом легочную ткань, с последующим извлечением жидкости. Применение изотонического раствора хлорида натрия является оптимальным для получения бронхоальвеолярных смывов, поскольку в отличие от других растворителей хлорид натрия препятствует денатурации белков и разрушению мембран клеток эпителия [99]. Данную процедуру повторяли 5 раз, доводя общий объем бронхоальвеолярного смыва до 28-35 мл. Полученные смывы центрифугировали в режиме 1500 об/мин в течение 7 минут для осаждения клеточных элементов и слизи.

Впоследствии определяли общее количество фосфолипидов в составе сурфактанта путем экстракции липоидного фосфора, минерализации осадка и расчетом фракции фосфолипидов по уровню неорганического фосфора [43]. Для этого бронхоальвеолярные смывы подвергали повторному центрифугированию в режиме 4000 об/мин в течение одного часа. Липиды из осадка экстрагировали смесью Блора в пробирках из тугоплавкого стекла, затем осаждали белки на водяной бане с дальнейшим фильтрованием раствора, отгонкой и минерализацией осадка на песочной бане в серной кислоте в течение 4-6 часов. Содержание фосфора определяли по

образованию молибденовой сини после добавления молибденово-кислого аммония и восстановителя (аскорбиновой кислоты), оценивая оптическую плотность раствора на фотоэлектроколориметре (ФЭК–56) при красном светофильтре (длина волны 630-690 нм) в кювете с толщиной слоя 10 мм. Расчет количества фосфолипидов производили на 1 грамм сухой легочной ткани с учетом, что доля липоидного фосфора составляет 1/25 от молекулы лецитина, и выражали в микромолях (мкмоль/г).

Содержание холестерина определяли энзиматическим колориметрическим методом (диагностикум Холестерин–11/21/31–Витал, Витал Диагностикс, СПб). В основе данного метода лежит образование свободного холестерина при гидролизе его эфиров холестеролэстеразой и способности перекиси водорода окислять хромогенные субстраты с образованием окрашенного продукта. Для этого добавляли 2 мл монореагента к 0,2 мл бронхоальвеолярного смыва, затем инкубировали полученную смесь в течение 10 минут при температуре 20<sup>0</sup>С и измеряли оптическую плотность проб на ФЭК–56 при длине волны 490 нм. Расчет холестерина производили на 1 грамм сухой легочной ткани и выражали в микромолях (мкмоль/г). Рассчитывали коэффициент ФЛ/Хол (усл. ед.).

Для оценки активности фосфолипазы А<sub>2</sub> определяли количество жирных кислот, отщепившихся от фосфолипидов под действием фермента в результате фосфолипазного гидролиза [103]. Для исследования брали 1 мл бронхоальвеолярного смыва, выдерживали его в термостате (15 минут) при температуре 60<sup>0</sup>С с целью инактивации липазы. Затем в пробирки вносили по 1 мл 1% раствора трипсина и инкубировали смесь при температуре 0<sup>0</sup>С в течение часа для образования активной формы фосфолипазы А<sub>2</sub>. После чего к инкубационной смеси добавляли рабочий раствор, содержащий лецитин, и на 1 час помещали в термостат при температуре 37<sup>0</sup>С с последующим титрованием 0,1Н раствором едкого натра в присутствии фенолфталеина до

розового окрашивания. Расчет содержания фосфолипазы производили на 1 грамм легочной ткани и выражали в единицах активности (ед.).

Поверхностную активность сурфактанта определяли методом Вильгельми-Лэнгмюра с использованием прибора для измерения поверхностного натяжения смывов в модификации В.И. Крючковой, Д.М. Михайлова. Прибор включает тefлоновую кювету размером 100\*40\*15мм с подвижным барьером и устройство для подъема и автоматического передвижения барьера. Бронхоальвеолярный смыв помещали в кювету на 30 минут для образования мономолекулярного слоя сурфактанта на поверхности смыва. К рычагу торсионных весов (ВТ-500) подвешивали покровное стекло (длина грани 18 мм). С помощью подъемного устройства кювета перемещалась до соприкосновения поверхности смыва с нижним краем стеклянной пластинки. После этого определяли статическое поверхностное натяжение (ПН st) путем отрыва пластинки, установленной перпендикулярно бронхоальвеолярному смыву. Проводили оценку минимального и максимального поверхностного натяжения. Для этого изменяли площадь поверхности кюветы от 20% до 100%, растягивая и сжимая монослой сурфактанта, что в определенной степени отражает динамику акта дыхания [4, 139].

Для перерасчета показаний шкалы торсионных весов в единицы измерения поверхностного натяжения прибор калибровали по стандартным жидкостям: по этиловому спирту ПН = 22 мН/м, эфиру ПН = 17 мН/м с подсчетом постоянной «К» прибора по формуле:

$$K = F_1 / \text{ПН}_1 = F_2 / \text{ПН}_2,$$

где  $F_1$  и  $F_2$  – показания шкалы прибора в момент отрыва пластинки;

$\text{ПН}_1$  и  $\text{ПН}_2$  – поверхностное натяжение для первой и второй жидкости.

Среднюю величину «К» проверяли по бидистиллированной воде ПН = 72,0 мН/м (миллиньютон на метр). В исследованиях «К» составило «5».

Следующим этапом был подсчет индекса стабильности поверхностного мономолекулярного слоя БАС по J. Clements (усл.ед.):

$$ИС = 2 * (ПН \max - ПН \min) / (ПН \max + ПН \min),$$

где ИС – индекс стабильности;

ПН max – максимальное поверхностное натяжение;

ПН min – минимальное поверхностное натяжение.

Для оценки клеточного состава смыва после центрифугирования (1500 об/мин в течение 7 минут) осадок ресуспензировали физиологическим раствором, готовили мазки и окрашивали их по Романовскому-Гимзе [23]. В препаратах просматривали 200 клеток при увеличении в 100 раз с использованием микроскопа Биолам Р1У42 под иммерсионным объективом, рассчитывали эндопульмональную цитограмму, определяя процентное соотношение клеточных элементов (макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов). Фагоцитарную активность макрофагов оценивали по поглощению ими частиц монодисперсного латекса (диаметром 1,5 мкм) [65]. Клеточную смесь инкубировали в присутствии латекса в термостате в течение 30 минут при температуре 37°C, затем центрифугировали в режиме 1000 об/мин в течение 7 минут и из осадка готовили мазки, окрашивая их по Романовскому-Гимзе. Заключительным этапом был подсчет процента фагоцитирующих макрофагов (фагоцитарный индекс) и количества зерен латекса, поглощенных одним макрофагом (фагоцитарное число).

### ***Методы исследования водного баланса и кровенаполнения легких***

Для оценки водного баланса был использован гравиметрический метод Gaar K.A. et al. в модификации Бобрикова А.В. [5]. Содержание гемоглобина крови и гомогенате легочной ткани оценивали гемиглобинцианидным методом. Метод основан на получении гемиглобинцианида путем окисления



гемоглобина с железосинеродистым калием и образованием метгемоглобина (Диагем-Т, диагностикум НПО «Ренам», Москва). С целью определения гемоглобина ткани навеску легких (массой 100 мг) гомогенизировали в 5 мл трансформирующего раствора, затем центрифугировали в течение 30 минут при скорости вращения 4000 об/мин и фиксировали оптическую плотность супернатанта на ФЭК-56 с длиной волны 530-550 нм. На основании оценки количества гемоглобина (HGB) в крови и гомогенате легочной ткани рассчитывали кровенаполнение, содержание общей и экстраваскулярной жидкости легких по формулам:

Кровенаполнение =  $\text{HGB}_{\text{тк}} / \text{HGB}_{\text{кр}} \times \text{вес влажных легких} \times 1,055 \times 100\%$ , где 1,055 – коэффициент перерасчета по гематокриту.

Общая жидкость =  $(\text{масса влажных легких} - \text{масса сухих легких}) / \text{масса сердца} \times 100\%$ .

Экстраваскулярную жидкость определяли как разность общей жидкости легких и внутрисосудистой жидкости, которая составляет 83% от органного кровенаполнения. Сухой остаток рассчитывали как процентное отношение сухих легких к массе влажных легких [100].

### ***Методы исследования системы гемостаза***

Легкие имеют важное значение в контроле агрегатного состояния крови, синтезируя про- и антикоагулянты. В норме кровь, проходя через малый круг кровообращения, приобретает высокий фибринолитический потенциал [192].

Артериальную и венозную кровь забирали в вакутейнеры путем пункции правых и левых отделов сердца [10]. Затем помещали в пластиковые пробирки для предупреждения контактной активации свертывания. В качестве стабилизатора крови использовали 3,8 % раствор цитрата натрия в

соотношении 9:1. Для получения плазмы кровь в течение 15 минут центрифугировали в режиме 3000 об/мин. Исследования коагуляционного потенциала проводили с помощью серии тестов, выполненных на турбодиметрическом гемокоагулометре CGL 2110 «Solar» (Республика Беларусь, Минск) с применением реактивов фирмы «Технология – Стандарт» (Россия). Для оценки гемостатической активности эндотелия легких использованы стандартные методы определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ-тест, диагностикум НПО «Ренам», Москва), протромбинового времени (ПВ; Тромбопластин, Диагем-П, диагностикум НПО «Ренам», Москва) [2]. Фибринолитическую активность крови исследовали в тесте XIIa-зависимый фибринолиз (диагностикум НПО «Ренам», Москва). Рассчитывали артерио-венозную разницу по каждому показателю и выражали в усл.ед.

### ***Методы исследования свободно-радикальных процессов в легких***

Активность перекисного окисления липидов определяли по концентрации малонового диальдегида в легочной ткани как вторичного конечного продукта липопероксидации [41]. Принцип метода основан на реакции тиобарбитуровой кислоты (ТБК) с продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ) и образованием окрашенного триметинового комплекса, экстрагируемого бутанолом [20]. Использовали стандартный набор «ТБК АГАТ» фирмы Агат-Мед (Россия, Москва) по инструкции изготовителя. Гомогенат ткани легкого (100мг) готовили на охлажденном трис–НСI–буфере (0,05М, рН 7,8) и центрифугировали (20 мин.) в режиме 3000 об/мин. Далее к 0,25 мл супернатанта добавляли 1 мл 0,5% тиобарбитуровой кислоты и 3 мл 1,4% ортофосфорной кислоты. Полученную смесь инкубировали на водяной бане 45 минут при 100<sup>0</sup>С. После охлаждения

в пробы добавляли 4 мл *n*-бутанола и интенсивно перемешивали до образования однородной белой суспензии. Повторным центрифугированием в режиме 3000 об/мин в течение 20 минут осуществляли разделение фаз. Концентрацию ТБК-реактивных продуктов определяли по спектру поглощения супернатанта при двух длинах волн: 535 нм и 570 нм против холостой пробы в кювете с длиной оптического пути 1 см. Коэффициент молярной экстинкции комплекса малоновый альдегид-ТБК соответствовал 0,156 л/мкмоль/см. Содержание МДА выражали в мкмоль на грамм сухого остатка (мкмоль/г/сух. ост.).

Активность каталазы определяли по методу Королюк М.А. с соавт. (1988). В основе метода лежит способность перекиси водорода с солями молибдена образовывать окрашенный комплекс [61]. В ходе реакции к 0,1 мл гомогената легочной ткани (100 мг ткани в 1 мл трис – HCl-буфера, 0,05M, pH 7,8) добавляли 2 мл 0,03% раствора перекиси водорода. Через 10 минут реакцию останавливали путем добавления 1мл 4% молибдата аммония. Полученные пробы центрифугировали в режиме 4000 об/мин (10 минут). Оптическую плотность проб измеряли на спектрофотометре при длине волны 410 нм против контроля. Активность каталазы рассчитывали в мкмоль H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, разлагаемой в минуту на сухой остаток, используя коэффициент молярной экстинкции для перекиси водорода, равный  $22,2 \cdot 10^3 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , и выражали в mM/мин на грамм сухого остатка (mM/мин/г/сух. ост.).

***Метод определения количества десквамированных циркулирующих  
эндотелиальных клеток в плазме крови***

Определение количества циркулирующих десквамированных эндотелиальных клеток в плазме крови осуществляли по методике Sinzinger H. et al. в модификации Власова Т.Д. [13, 234].

Артериальную и венозную кровь отбирали в пробирки в соответствии с требованиями, предъявляемыми к забору крови, с использованием в качестве стабилизатора 3,8% раствора цитрата натрия в соотношении 9:1. Кровь в течение 15 минут центрифугировали в режиме 1000 об/мин для получения обогащенной тромбоцитами плазмы. Затем в плазму добавляли 0,1% раствор АДФ (0,4 мл на 1 мл плазмы) для стимуляции агрегации тромбоцитов с повторным центрифугированием в течение 10 минут при 2000 об/мин. Для окрашивания клеток к 1мл супернатанта добавляли 20 мкл 0,1% раствора метиленового синего. Подсчет десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) проводили под микроскопом Биолам Р1У42 в камере Горяева и количество клеток выражали в 100 мкл плазмы (кл/мкл) (рис. 8).

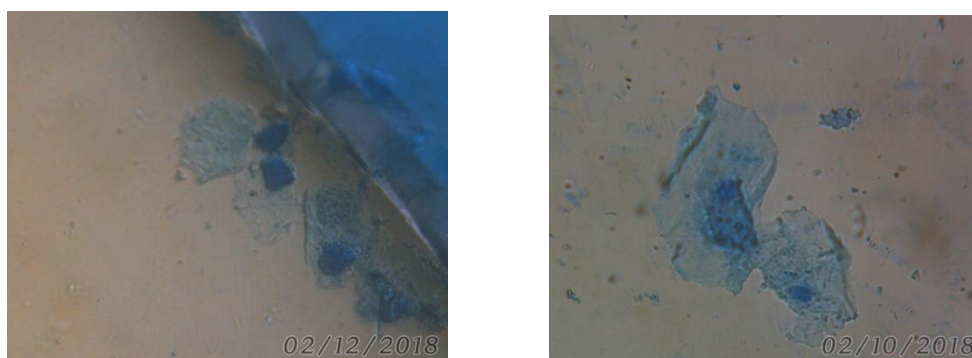


Рисунок 8. Электронное микрофото. Десквамированные эндотелиальные клетки в плазме крови. Окраска: метиленовый синий, 600x400.

## 2.5. Статистические методы исследования

Статистическая и математическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программного обеспечения «Microsoft Excel 2016» и «SPSS 19 for Windows» [69]. Нормальность распределения в группах оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального

распределения проверку статистических гипотез в группах осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента. Для сравнения данных независимых выборок с отклонением от нормального распределения использовали непараметрический критерий U-Манна-Уитни. Для сравнения распределения случайной величины двух групп использовали критерий хи-квадрат. Для сравнения центральных параметров трех и более экспериментальных групп был использован F-критерий Фишера, критерий H-Kruskal-Wallis ANOVA [52].

С целью выявления зависимостей между различными показателями проводили корреляционный анализ. В зависимости от нормальности распределения использовали коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ) или Спирмена ( $r_s$ ). Для определения доминирующего компонента и взаимосвязей между значениями переменных проводили факторный анализ полученных параметров. Процедуру факторного анализа осуществляли в несколько этапов. Сначала вычисляли корреляционную матрицу переменных, включенных в дисперсионный анализ ANOVA, далее осуществляли извлечение факторов. При этом в каждой экспериментальной группе была исследована полная дисперсия всех параметров, а для выделения значимых факторов использовался критерий «каменистой осыпи» [69]. В результате вращения каждая переменная имела максимальную нагрузку, как правило, по одному фактору, и малую - по всем остальным. Факторная нагрузка отражает связь между переменной и фактором, являясь подобием коэффициента корреляции. Значение нагрузки лежит в пределах от -1 до +1 [45].

Были проведены 15 серий экспериментальных исследований (табл. 3). Все данные представлены в виде медианы, межквартильных интервалов (25–75 процентиля) – (Median (Q1 – Q3)) и «средней арифметической и её стандартной ошибки» – ( $M \pm m$ ). Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Таблица 3.

## Экспериментальные группы животных

№	Серии экспериментов	Количество животных	
		Прооперированные	Выжившие
1.	Интактные животные	-	11
2.	Ложнооперированные животные	20	20
3.	Гипоксические тренировки животных	-	13
4.	Введение 0,9% р-ра натрия хлорида для инфузий внутрибрюшинно	-	12
5.	Введение аденозина внутрибрюшинно	-	8
6.	Неполная глобальная ишемия головного мозга (3 часа)	11	7
7.	Неполная глобальная ишемия головного мозга (1 сутки)	19	12
8.	Неполная глобальная ишемия головного мозга (10 суток)	29	16
9.	Неполная глобальная ишемия головного мозга (21 сутки)	52	19
10.	Ишемия/реперфузия головного мозга (3 часа)	8	7
11.	Ишемия/реперфузия головного мозга (1 сутки)	10	10
12.	Ишемия/посткондиционирование головного мозга (3 часа)	7	7
13.	Ишемия/посткондиционирование головного мозга (1 сутки)	10	10
14.	Гипоксическое прекондиционирование головного мозга (1 сутки)	15	9
15.	Фармакологическое прекондиционирование головного мозга (1 сутки)	11	8
Общее количество животных в эксперименте		236	

### **ГЛАВА 3. НЕГАЗООБМЕННЫЕ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ В ДИНАМИКЕ НЕПОЛНОЙ ГЛОБАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Нарушения в системе внешнего дыхания являются частыми осложнениями у больных с острым нарушением мозгового кровообращения и характеризуются развитием нейрогенного отека легких, органного ДВС-синдрома, ОРДС и застойной пневмонии [39, 71, 77, 181, 245]. Для определения роли нарушения негасообменных функций легких в механизме формирования дыхательной недостаточности в динамике развития ишемического поражения мозга проведены исследования в условиях неполной глобальной ишемии головного мозга через 1, 10 и 21 сутки эксперимента.

#### **3.1. Негасообменные функции легких при неполной глобальной ишемии головного мозга (1 сут.)**

Неполную глобальную ишемию головного мозга моделировали путем двусторонней окклюзии общих сонных артерий ( $n = 19$ ). Летальность в группе составила 37%.

Через 1 сутки после билатеральной окклюзии общих сонных артерий у животных наблюдались значительные неврологические нарушения, которые проявлялись в виде одно- или двустороннего птоза – 80%, гипотонуса в конечностях – 64%, судорожной активности – 10%, манежных движений – 30%. Неврологический дефицит в данной группе составил  $8,5 \pm 1,0$  баллов.

Через сутки от начала эксперимента в составе сурфактанта увеличилась фракция фосфолипидов на 73% [ $Z = -3,97$ ;  $p = 0,0001$ ], содержание

холестерина оставалось в пределах контрольных величин (табл. 4). Индекс фосфолипиды/холестерин повысился до  $4,76 \pm 0,40$  относительно контроля  $2,18 \pm 0,18$  усл. ед. [ $Z = -3,97$ ;  $p = 0,0001$ ]. Одновременно с повышением фосфолипидов возросла активность фосфолипазы  $A_2$  и достигла  $47,13 \pm 4,91$  ед. [ $Z = -3,58$ ;  $p = 0,0001$ ].

Таблица 4.

Основные параметры сурфактантной системы и водного баланса легких при неполной глобальной ишемии головного мозга (1 сут.); ( $M \pm m$ )

Показатели		Опытная группа, n = 12		Контрольная группа, n = 20		p
		M	m	M	m	
Жидкость, %	Общая	115,71	3,13	109,30	4,12	>0,5
	Экстравазкулярная	106,70	3,83	102,68	4,13	>0,5
Кровенаполнение легких, %		9,79	0,75	7,48	0,33	<0,01
Фосфолипиды (общие), мкмоль/г		290,30	27,70	167,52	7,04	<0,01
Холестерин, мкмоль/г		56,38	4,61	65,74	3,56	>0,5
Фосфолипиды/Холестерин, усл.ед.		4,76	0,40	2,18	0,18	<0,01
Фосфолипаза (активность), ед.		47,13	4,91	31,76	1,34	<0,01
ПН st, мН/м		30,20	0,64	30,05	0,79	>0,5
ПН min, мН/м		19,60	0,42	16,82	0,50	<0,01
ПН max, мН/м		32,40	0,37	35,79	0,28	<0,01
Индекс стабильности, усл. ед.		0,46	0,02	0,70	0,02	<0,01
% макрофагов в БАС		90,00	1,30	86,00	0,68	<0,01
% лимфоцитов в БАС		8,20	1,20	12,63	0,55	<0,01
% нейтрофилов БАС		1,10	0,40	1,31	0,25	>0,5
Фагоцитарный индекс, %		75,00	3,50	49,63	1,25	<0,01
Фагоцитарное число, усл. ед.		2,08	0,13	2,06	0,09	>0,5

Примечание (здесь и далее): n – количество животных; M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического;  $p < 0,01$  – различия статистически значимы по сравнению с контролем;  $p > 0,5$  – различия статистически не значимы по сравнению с контролем.

В клеточном составе бронхо-альвеолярных смывов увеличилось содержание альвеолярных макрофагов [ $Z = -2,86$ ;  $p = 0,004$ ], при относительном уменьшении доли лимфоцитов на 35% [ $Z = -2,96$ ;  $p = 0,003$ ],



количество нейтрофилов достоверно не изменилось. Число фагоцитирующих макрофагов возросло на 51% [ $Z = -3,49$ ;  $p = 0,0001$ ], а фагоцитарное число оставалось в пределах контрольных значений.

Изменение метаболизма сурфактанта сопровождалось ухудшением поверхностно-активных свойств альвеолярной выстилки, о чем свидетельствовало увеличение минимального поверхностного натяжения на 17% [ $Z = -3,29$ ;  $p = 0,001$ ], максимальное поверхностное натяжение составило  $32,40 \pm 0,37$  мН/м вместо  $35,79 \pm 0,28$  мН/м [ $Z = -3,98$ ;  $p = 0,0001$ ]. Индекс стабильности альвеол понизился на 34% относительно контроля [ $Z = -3,98$ ;  $p = 0,0001$ ] (табл. 4). Одним из факторов, нарушающих поверхностно-активные свойства сурфактанта, являются продукты липопероксидации [56, 73], что подтверждают результаты наших исследований. В условиях эксперимента содержание малонового диальдегида повысилось в 2,9 раза [ $Z = -2,96$ ;  $p = 0,003$ ]. Источником свободных радикалов могут быть фагоцитирующие клетки, что подтверждается наличием корреляционной связи между МДА и макрофагами ( $r_s = 0,56$ ;  $p < 0,05$ ). Одновременно с прооксидантной активностью возросла активность каталазы и достигла  $16,14 \pm 0,84$  при  $11,60 \pm 1,35$  мМ/мин/г/сух.ост. в контроле [ $Z = -2,61$ ;  $p = 0,009$ ] (табл. 5). Изменения в системе сурфактанта наблюдались на фоне высокого кровенаполнения легких [ $Z = -2,61$ ;  $p = 0,009$ ] (табл. 4).

При анализе гемостазиологических параметров было установлено повышение коагуляционного потенциала в системном кровотоке, что проявилось уменьшением протромбинового времени на 60% [ $Z = -3,32$ ;  $p = 0,001$ ]. Тромбопластиновое время оставалось в пределах контрольных значений. В малом круге кровообращения коагуляционный потенциал возрос в большей степени с уменьшением как ПВ на 75% [ $Z = -3,51$ ;  $p = 0,001$ ], так и АЧТВ на 43% [ $Z = -3,23$ ;  $p = 0,001$ ]. Артерио-венозная разница по ПВ уменьшилась на 38% [ $Z = -3,31$ ;  $p = 0,001$ ], АЧТВ – на 47% [ $Z = -2,62$ ;  $p =$

0,001]. Время фибринолиза в венозном секторе не отличалось от контрольных значений, в артериальной крови – возросло на 63% [ $Z = -3,35$ ;  $p = 0,001$ ] с увеличением артерио-венозной разницы на 51% [ $Z = -3,22$ ;  $p = 0,001$ ] (табл. 5).

Таблица 5.

Основные параметры системы гемостаза и свободно радикальных процессов легочной ткани при ишемии головного мозга (1 сут.); ( $M \pm m$ )

Показатели	Опытная группа, n = 12		Контрольная группа, n = 20		p
	M	m	M	m	
ПВ артер. крови, с	7,90	0,38	31,13	2,57	<0,01
ПВ вен. крови, с	8,20	0,92	20,36	1,21	<0,01
ПВ артер/вен усл.ед.	0,95	0,11	1,54	0,10	<0,01
АЧТВ артер. крови, с	19,00	0,81	33,13	3,08	<0,01
АЧТВ вен. крови, с	22,50	1,29	19,91	1,44	>0,5
АЧТВ артер/вен, усл.ед.	0,90	0,06	1,70	0,19	<0,01
XIIa- зав. фибринолиз артер. крови, мин	15,27	0,76	9,38	0,19	<0,01
XIIa- зав. фибринолиз вен. крови, мин	14,33	0,63	13,71	0,35	>0,5
XIIa- зав. фибринолиз артер/вен, усл.ед.	1,03	0,10	0,68	0,01	<0,01
Каталаза (активность), мМ/мин/г/сух.ост.	16,14	0,84	11,60	1,35	<0,01
МДА, мкмоль/г/сух.ост.	0,58	0,05	0,20	0,04	<0,01

Известно, что макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы являются источниками цитокинов, ферментов и активных форм кислорода, которые могут изменить коагуляционный и фибринолитический потенциал крови [108, 109]. В эксперименте были выявлены множественные корреляционные связи гемостазиологических параметров и компонентов клеточного состава бронхо-альвеолярных смывов (табл. 6), что подтверждает их участие в механизмах гиперкоагуляции.

Таблица 6.

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между гемостазиологическими и цитологическими параметрами в первые сутки ишемии головного мозга

Коррелируемые показатели	$r_s$	$p$
макрофаги – ПВ вен. крови	- 0,921	0,0018
лимфоциты – ПВ вен. крови	0,803	0,002
нейтрофилы – АЧТВ вен. крови	0,707	0,018
нейтрофилы–ХПа-зав. фибринолиз артер. крови	- 0,707	0,018
нейтрофилы – ПВ артер. крови	0,725	0,012
лимфоциты – МДА	- 0,671	0,038

Примечание:  $n$  – количество животных;  $r_s$  – коэффициент корреляции Спирмена;  $p$  – различия статистически значимы по сравнению с контролем.

Для комплексной оценки негазообменных функций легких, определения характера взаимосвязей параметров и выявления доминирующих компонентов был проведен факторный анализ. При проведении процедуры анализа главных компонент корреляционной матрицы исследуемых переменных выделили четырехкомпонентную структуру распределения показателей негазообменных функций легких (табл. 7).

Первая и вторая компоненты, доля которых составила соответственно 37,99% и 31,71% в общей дисперсии, объединили переменные, характеризующие водный баланс (кровенаполнение легких, общую и экстраваскулярную жидкости), поверхностную активность бронхо-альвеолярных смывов, параметры, отражающие процессы дестабилизации сурфактанта легких (активность фосфолипазы, МДА), а также гемостазиологические показатели (фибринолиз арт., АЧТВ артер.кр.). Главной компонентой в структуре первого фактора явилось кровенаполнение

легких, что свидетельствует о значимости изменений органной гемодинамики в генезе расстройств негазообменных функций легких.

Таблица 7.

Факторные нагрузки (f) параметров негазообменных функций легких в первые сутки неполной глобальной ишемии головного мозга

Исходные переменные	Структура компонент			
	1 (f)	2 (f)	3 (f)	4 (f)
<b>Доля дисперсии, %</b>	<b>37,995%</b>	<b>31,705%</b>	<b>16,085%</b>	<b>14,216%</b>
Кровенаполнение	0,928			
XIIa-зав. фибринолиз артер.кр.	0,902			
ПН st	0,896			
ПН max	0,850			
МДА	-0,835			
Общая жидкость		0,930		
АЧТВ артериальной крови		-0,922		
Экстравакулярная жидкость		0,870		
Фосфолипаза (активность)		0,747		
Каталаза (активность)			0,970	
Фагоцитарный индекс			-0,923	
ПВ артериальной крови			0,907	
Фагоцитарное число				0,890
Фосфолипиды (общие)				0,836
Холестерин				0,810
ПН min				-0,765

Примечание: учитывались значения факторных нагрузок более 0,6 ( $p < 0,05$ ).

Увеличение кровенаполнения в условиях дизрегуляции системы гемостаза, взаимосвязь параметра в факторной структуре с МДА и повышение активности липопероксидации, а также снижение поверхностной активности сурфактанта позволяет предположить уменьшение эффективности перфузии в системе малого круга кровообращения через сутки после ишемического повреждения мозга. В структуре второго фактора

объединены показатели общей и экстраваскулярной жидкости легких. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в параметрах водного баланса, их взаимосвязь с активностью фосфолипазы в факторной структуре, значительно увеличенной в условиях эксперимента, можно рассматривать как фактор риска развития отека легких (табл. 7).

Таким образом, через сутки в условиях неполной глобальной ишемии мозга изменения негазообменных функций легких характеризовались увеличением оборота фосфолипидов с низкой поверхностной активностью на фоне повышенного органного кровенаполнения. Изменения перфузии в системе малого круга кровообращения наблюдались на фоне увеличения коагуляционного и снижения фибринолитического потенциала крови, высокой про- и антиоксидантной активности легочной ткани.

### **3.2. Негазообменные функции легких при неполной глобальной ишемии головного мозга (10 сут.)**

Прооперировано 29 животных, летальность в группе составила 45%. Через 10 суток от начала эксперимента у животных наблюдались следующие неврологические расстройства: одно или двусторонний птоз – 85%, гипотонус в конечностях – 72%, судорожная активность – 5%, манежные движения – 45%. Неврологический дефицит составил  $7,0 \pm 1,5$  баллов.

Сравнение показателей контрольной ( $n = 20$ ) и экспериментальных групп в первые сутки ( $n = 12$ ) и на десятый день ( $n = 16$ ) неполной глобальной ишемии мозга с использованием дисперсионного анализа ANOVA и критерия Фишера выявило межгрупповые различия переменных: общая жидкость легких [ $F = 13,67$ ;  $p = 0,005$ ], кровенаполнение легких [ $F = 10,49$ ;  $p = 0,006$ ], экстраваскулярная жидкость [ $F = 5,97$ ;  $p = 0,029$ ], фосфолипиды [ $F =$

18,62;  $p = 0,002$ ], холестерин [ $F = 8,30$ ;  $p = 0,011$ ], ПН st [ $F = 71,41$ ;  $p = 0,0001$ ], ПН min [ $F = 11,85$ ;  $p = 0,003$ ], ПН max [ $F = 13,19$ ;  $p = 0,002$ ], индекс стабильности [ $F = 58,69$ ;  $p = 0,0001$ ], активность фосфолипазы [ $F = 23,19$ ;  $p = 0,0001$ ], АЧТВ артериальной крови [ $F = 5,61$ ;  $p = 0,034$ ], АЧТВ венозной крови [ $F = 6,60$ ;  $p = 0,023$ ], ПВ артериальной крови [ $F = 32,39$ ;  $p = 0,0001$ ], ПВ венозной крови [ $F = 8,96$ ;  $p = 0,013$ ], XIIa-зависимый фибринолиз артериальной крови [ $F = 6,31$ ;  $p = 0,031$ ], XIIa-зависимый фибринолиз венозной крови [ $F = 76,76$ ;  $p = 0,0001$ ], фагоцитарный индекс [ $F = 86,90$ ;  $p = 0,0001$ ], фагоцитарное число [ $F = 5,52$ ;  $p = 0,041$ ], активность каталазы [ $F = 12,12$ ;  $p = 0,004$ ], МДА [ $F = 43,25$ ;  $p = 0,001$ ].

При попарном анализе показателей было установлено, что общее количество фосфолипидов уменьшилось на 17% по сравнению с ишемией мозга в первые сутки эксперимента [ $Z = -2,68$ ;  $p_1 = 0,002$ ] (табл. 8). Одновременно наблюдалось снижение холестерина на 37% относительно контроля [ $Z = -2,59$ ;  $p = 0,01$ ] и на 26% - по сравнению с экспериментальной группой [ $Z = -2,40$ ;  $p_1 = 0,016$ ]. Коэффициент ФЛ/Хол увеличился в динамике на 52% [ $Z = -2,25$ ;  $p_1 = 0,024$ ]. Активность фосфолипазного гидролиза продолжала нарастать и превысила контрольные значения в 2,7 раза [ $Z = -3,97$ ;  $p = 0,0001$ ], а параметры опытной группы – в 1,7 раз [ $Z = -2,09$ ;  $p_1 = 0,036$ ].

Поверхностная активность сурфактанта, как и в первые сутки ишемии мозга, оставалась низкой. Минимальное поверхностное натяжение повысилось на 26% [ $Z = -2,69$ ;  $p = 0,006$ ], статическое - на 19% [ $Z = -2,45$ ;  $p = 0,009$ ], максимальное - на 5% относительно контроля [ $Z = -2,47$ ;  $p = 0,014$ ] (табл. 8). Индекс стабильности альвеол понизился на 17% и составил  $0,58 \pm 0,02$  усл. ед. против  $0,70 \pm 0,02$  усл. ед. в контроле [ $Z = -3,26$ ;  $p = 0,001$ ]. Наличие корреляционных связей между активностью фосфолипазы и поверхностным натяжением, как статическим, так и максимальным ( $r_s = -$

0,582,  $p \leq 0,05$  и  $r_s = -0,818$ ,  $p < 0,01$ , соответственно) отражает роль деструктивного потенциала фосфолипазы в снижении поверхностно-активных свойств выстилающего комплекса альвеол.

Таблица 8.

Основные параметры негазообменных функций легких при неполной глобальной ишемии головного мозга (10 сут.); ( $M \pm m$ )

Показатели		Ишемия мозга (1 сут.), n = 12		Ишемия мозга (10 сут.), n = 16		Контрольная группа, n = 20	
		M	m	M	m	M	m
Жидкость, %	Общая	115,71	3,13	117,00	2,60	109,30	4,12
	Экстравазкулярная	106,70	3,83	107,61	16,32	102,68	4,13
Кровенаполнение легких, %		9,79**	0,75	8,65	0,71	7,48	0,33
Фосфолипиды (общие), мкмоль/г		290,30**	27,70	242,18^^	32,90	167,52	7,04
Холестерин, мкмоль/г		56,38	4,61	41,47**^	9,00	65,74	3,56
Фосфолипиды/Холестерин, усл.ед.		4,76**	0,40	7,24*^	1,21	2,18	0,18
Фосфолипаза (активность), ед.		47,13**	4,91	87,15***^	4,76	31,76	1,34
ПН st, мН/м		30,20	0,64	35,70***^^	0,42	30,05	0,79
ПН min, мН/м		19,60**	0,42	21,20**	0,45	16,82	0,50
ПН max, мН/м		32,40**	0,37	37,60*^^	0,24	35,79	0,28
Индекс стабильности, усл. ед.		0,46**	0,02	0,58***^^	0,02	0,70	0,02
% макрофагов в БАС		90,00**	1,30	87,80^	1,60	86,06	0,68
% лимфоцитов в БАС		8,20**	1,20	10,80*^	1,80	12,63	0,55
% нейтрофилов в БАС		1,10	0,40	1,30^	0,50	1,31	0,25
Фагоцитарный индекс, %		75,00**	3,50	65,40***^^	1,83	49,63	1,25
Фагоцитарное число, усл. ед.		2,08	0,13	1,60***^^	0,04	2,06	0,09
ПВ артер. крови, с		7,90**	0,38	13,08***^	1,21	31,13	2,57
ПВ вен. крови, с		8,20**	0,92	16,66^^	1,01	20,36	1,21
ПВ артер/вен, усл.ед.		0,95**	0,11	0,80**	0,07	1,54	0,10
АЧТВ артер. крови, с		19,00**	0,81	25,05*^^	1,64	33,13	3,08
АЧТВ вен. крови, с		22,50	1,29	26,30***^^	1,97	19,91	1,44
АЧТВ артер/вен, усл.ед.		0,90**	0,06	1,00**	0,06	1,70	0,19
ХПа-зав. фиб-з артер. крови, мин		15,27**	0,76	8,02*^^	0,58	9,38	0,19
ХПа-зав. фиб-з вен. крови, мин		14,33	0,63	18,40***^^	0,83	13,71	0,35
ХПа-зав. фиб-з артер/вен, усл.ед.		1,03**	0,10	0,45*^^	0,06	0,68	0,01
Каталаза (активность), мМ/мин/г/сух.ост.		16,14**	0,84	10,37^^	1,14	11,60	1,35
МДА, мкмоль/г/сух.ост.		0,58**	0,05	1,01***^^	0,19	0,20	0,04

Примечание: n - количество животных; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$  – различия статистически значимы по сравнению с контролем; ^  $p_1 < 0,05$ , ^^  $p_1 \leq 0,01$  – различия статистически значимы по сравнению с ишемией (1 сут.).

Интенсивность свободно-радикального окисления в динамике возросла в 1,7 раза относительно параметров у опытных животных в первые сутки ишемии [ $Z = -3,09$ ;  $p_1 = 0,002$ ], тогда как активность каталазы понизилась на 36% [ $Z = -2,82$ ;  $p_1 = 0,005$ ].

Содержание макрофагов в составе БАС не отличалось от контроля [ $Z = -0,95$ ;  $p = 0,34$ ], но уменьшилось по сравнению с первой опытной группой до  $87,80 \pm 1,60$  % против  $90,00 \pm 1,30$ % [ $Z = -2,19$ ;  $p_1 = 0,029$ ]. При этом фагоцитарная активность макрофагов в динамике ишемии мозга снижалась, что проявилось в уменьшении фагоцитарного индекса на 13% [ $Z = -2,65$ ;  $p_1 = 0,009$ ], а фагоцитарного числа на 23% [ $Z = -3,156$ ;  $p_1 = 0,001$ ] (табл. 8).

Содержание десквамированных эндотелиоцитов, как и в ранние сроки ишемии, превышало контрольные значения - на 88% в венозной крови и на 40% в артериальном секторе ( $p < 0,01$ ) с сохранением эндотелиальной дисфункции, что нашло подтверждение в изменениях гемостазиологических параметров.

В системном кровотоке выявили удлинение АЧТВ на 17% [ $Z = -2,84$ ;  $p_1 = 0,007$ ], а ПВ на 103% [ $Z = -3,13$ ;  $p_1 = 0,002$ ] в динамике эксперимента, однако явления гиперкоагуляции крови сохранялись. В артериальном секторе также тромбопластиновое время увеличилось на 32% [ $Z = -3,27$ ;  $p_1 = 0,001$ ], а протромбиновое - на 66% по сравнению с опытной группой [ $Z = -2,38$ ;  $p_1 = 0,02$ ] с сохранением высокого коагуляционного потенциала относительно контрольных значений (табл. 8).

Артерио-венозная разница по гемостазиологическим параметрам, как и в первые сутки ишемии, была инвертирована с уменьшением показателя на 41% по АЧТВ [ $Z = -3,42$ ;  $p = 0,001$ ] и на 48% по ПВ [ $Z = -3,31$ ;  $p = 0,001$ ]. Выявленная корреляционная связь между МДА и ПВ артер.кр. ( $r_s = -0,794$ ;  $p < 0,01$ ) свидетельствует об участии свободных радикалов в сохранении эндотелиальной дисфункции как и в ранние сроки ишемии мозга.



Взаимосвязи между цитологическими и гемостазиологическими показателями, в частности, между макрофагами и АЧТВ вен.кр. ( $r_s = 0,956$ ;  $p < 0,05$ ), лимфоцитами и АЧТВ артер.кр. ( $r_s = -0,676$ ;  $p < 0,05$ ), лимфоцитами и АЧТВ вен.кр. ( $r_s = -0,676$ ;  $p < 0,05$ ), нейтрофилами и АЧТВ вен.кр. ( $r_s = -0,676$ ;  $p < 0,05$ ), нейтрофилами и ПВ вен.кр. ( $r_s = 0,51$ ;  $p < 0,05$ ) отражают участие иммунных клеток в контроле активности системы гемостаза.

Оценка фибринолитического потенциала крови позволила выявить еще более значительное его понижение в системном кровотоке с увеличением времени ХПа-зависимого фибринолиза на 28% [ $Z = -2,88$ ;  $p_1 = 0,004$ ] в динамике ишемии мозга. Однако в малом круге кровообращения фибринолитический потенциал крови, напротив, возрос с уменьшением времени лизиса эуглобулинов на 47% [ $Z = -3,25$ ;  $p_1 = 0,001$ ] по сравнению с опытной группой и на 14% [ $Z = -2,00$ ;  $p = 0,046$ ] относительно контроля (табл. 8).

При проведении процедуры факторного анализа была установлена четырехкомпонентная структура распределения показателей негазообменных функций легких (табл. 9). Вклад первого фактора в совокупную дисперсию составил 47,92%, что больше, чем в сравниваемой серии (37,99% в первые сутки необратимой ишемии мозга). Увеличение числа показателей и высокие факторные нагрузки в структуре первого фактора свидетельствуют о тесной взаимосвязи и напряженности в системе контроля негазообменных функций легких. Главной компонентой первого фактора явился показатель поверхностной активности сурфактанта (ПН max), который взаимосвязан с параметрами водного баланса (кровенаполнение, общая и экстравазкулярная жидкость), липидного состава, свойств сурфактанта (холестерин, ПН st) и активностью фосфолипазы.

Структура ведущего фактора подтверждает значимость контроля водного баланса и поверхностной активности выстилающего комплекса

альвеол, как и в первые сутки эксперимента. При этом нарастающая активность фосфолипазы и её взаимосвязь с параметрами сурфактанта и водного баланса легких свидетельствуют о сохранении высокого риска дестабилизации альвеоло-капиллярной мембраны на 10 сутки ишемии мозга. Второй фактор объединил 23,49% совокупности дисперсии и включил в себя параметры прооксидантной активности (МДА), фагоцитарной активности макрофагов (ФИ, ФЧ), взаимосвязанные с гемостазиологическими параметрами (АЧТВ артер.кр., ПВ артер.кр.).

Таблица 9.

Факторные нагрузки (f) параметров негазообменных функций легких на 10-е сутки неполной глобальной ишемии головного мозга

Исходные переменные	Структура компонент			
	1 (f)	2 (f)	3 (f)	4 (f)
<b>Доля дисперсии, %</b>	<b>47,92%</b>	<b>23,49%</b>	<b>19,23%</b>	<b>9,37%</b>
ПН max	0,935			
Общая жидкость	0,919			
Фосфолипаза (активность)	-0,914			
Экстравазкулярная жидкость	0,908			
Холестерин	-0,881			
Кровенаполнение	0,837			
ПН st	0,708			
МДА		-0,995		
Фагоцитарный индекс		-0,956		
Фагоцитарное число		0,934		
АЧТВ артериальной крови		-0,846		
ПВ артериальной крови		-0,732		
ПН min			0,993	
Каталаза (активность)			-0,972	
ХПа-зав. фибринолиз артер.кр.			0,737	
Фосфолипиды (общие)				- 0,924

Примечание: учитывались значения факторных нагрузок более 0,6 (p <0,05).

Сложившаяся структура второго фактора описывает роль активных форм кислорода и клеточных компонентов системы врожденного иммунитета в сохранении высокого коагуляционного потенциала крови.

Таким образом, на десятые сутки в динамике ишемии мозга наблюдали уменьшение липидов в составе сурфактанта на фоне прогрессивного нарастания фосфолипазного гидролиза и прооксидантной активности легочной ткани с сохранением низкой поверхностной активности выстилающего комплекса альвеол. В системе малого круга кровообращения коагуляционный потенциал крови оставался высоким с одновременным восстановлением активности системы фибринолиза. В условиях повышения деструктивного потенциала, обусловленного свободными радикалами и фосфолипазной активностью, нарастает риск дезорганизации альвеоло-капиллярной мембраны и нарушения водного баланса легких.

### **3.3. Негазообменные функции легких при неполной глобальной ишемии головного мозга (21 сут.)**

Экспериментальные исследования выполнены на 52 крысах-самцах, летальность – 63 %. Неврологические нарушения у животных проявились в виде одно или двустороннего птоза – 84%, гипотонуса в конечностях – 80%, судорожной активности – 4%, манежных движений – 62%. Неврологический дефицит в данной группе составил  $6,5 \pm 2$  баллов.

Сравнение показателей контрольной ( $n = 20$ ) и экспериментальных групп в первые сутки ( $n = 12$ ), на десятые сутки ( $n = 16$ ) и на третьей неделе ( $n = 19$ ) неполной глобальной ишемии мозга с использованием дисперсионного анализа ANOVA и критерия Фишера выявило межгрупповые различия переменных: общая жидкость легких [ $F = 17,28$ ;  $p = 0,001$ ], кровенаполнение

легких [F = 8,23; p = 0,01], экстравазкулярная жидкость [F = 14,15; p = 0,003], фосфолипиды [F = 42,16; p = 0,0001], холестерин [F = 16,51; p = 0,002], ПН st [F = 44,18; p = 0,0001], ПН min [F = 4,87; p = 0,03], ПН max [F = 24,00; p = 0,001], индекса стабильности [F = 9,00; p = 0,012], активность фосфолипазы [F = 18,87; p = 0,001], АЧТВ артериальной крови [F = 22,55; p = 0,0001], АЧТВ венозной крови [F = 14,61; p = 0,001], ПВ артериальной крови [F = 7,23; p = 0,015], ПВ венозной крови [F = 41,68; p = 0,0001], XIIa-зависимый фибринолиз артериальной крови [F = 62,21; p = 0,0001], XIIa-зависимый фибринолиз венозной крови [F = 98,32; p = 0,0001], фагоцитарный индекс [F = 92,32; p = 0,0001], фагоцитарное число [F = 85,59; p = 0,0001], активность каталазы [F = 6,80; p = 0,016], МДА [F = 30,28; p = 0,0001].

При попарном сравнении параметров было установлено, что количество фосфолипидов сурфактанта еще более уменьшилось и составило  $127,11 \pm 11,20$  при  $167,52 \pm 7,04$  мкмоль/г в контроле [Z = -2,34; p = 0,019], что было меньше на 56% и 47% соответственно по сравнению с опытными группами [Z = -4,06; p<sub>1</sub> = 0,0001], [Z = -3,42; p<sub>2</sub> = 0,001] (табл. 10). Содержание холестерина, напротив, увеличилось и достигло контрольных значений. Коэффициент фосфолипиды/холестерин понизился в 4,1 раза в динамике ишемии мозга [Z = -2,57; p<sub>2</sub> = 0,01]. Активность фосфолипазы А<sub>2</sub> оставалась на высоком уровне, как и на 10 день эксперимента [Z = -1,16; p<sub>2</sub> = 0,2] и составила  $73,89 \pm 6,83$  вместо  $31,76 \pm 1,34$  ед. в контроле [Z = -3,49; p = 0,0001]. Поверхностная активность выстилающего комплекса альвеол прогрессивно снижалась с увеличением минимального поверхностного натяжения до  $23,09 \pm 0,61$  мН/м [Z = -3,88; p = 0,0001], [Z = -3,14; p<sub>1</sub> = 0,002], [Z = -2,74; p<sub>2</sub> = 0,006]. Статическое поверхностное натяжение соответствовало контрольным значениям. Максимальное поверхностное натяжение составило  $33,25 \pm 0,61$  при  $35,79 \pm 0,28$  мН/м в контроле [Z = -2,54; p = 0,011]. Индекс стабильности альвеол к 21 сут. ишемии мозга достиг минимальных значений

и был равен  $0,36 \pm 0,02$  усл.ед., что существенно отличалось от параметров в первые сутки -  $0,46 \pm 0,02$  [ $Z = -3,10$ ;  $p_1 = 0,002$ ] и на 10-е сутки эксперимента -  $0,58 \pm 0,02$  усл.ед. [ $Z = -3,90$ ;  $p_2 = 0,0001$ ] при  $0,70 \pm 0,02$  усл.ед. в контроле [ $Z = -3,88$ ;  $p = 0,0001$ ].

Содержание МДА-активных метаболитов в легочной ткани в динамике ишемического поражения мозга достигло максимума к 21 сут. эксперимента [ $Z = -2,58$ ;  $p = 0,01$ ], [ $Z = -2,57$ ;  $p_1 = 0,010$ ], [ $Z = -2,33$ ;  $p_2 = 0,02$ ]. Активность каталазы оставалась в пределах контрольных величин (табл. 11).

На третьей неделе ишемии мозга произошли значительные нарушения баланса жидкости в легочной ткани. Кровенаполнение легких увеличилось на 27% [ $Z = -2,61$ ;  $p = 0,009$ ] относительно контроля и на 9% [ $Z = -2,35$ ;  $p_2 = 0,03$ ] в динамике эксперимента. Органная гипергидратация проявилась увеличением содержания как общей жидкости легких – на 16% [ $Z = -3,17$ ;  $p = 0,002$ ], так и жидкости экстраваскулярного сектора – на 15% [ $Z = -2,11$ ;  $p = 0,04$ ] (табл. 10). Напряженность в системе контроля водного баланса легких подтверждается наличием корреляционной связи между параметрами общей и экстраваскулярной жидкости ( $r_s = 0,891$ ;  $p < 0,01$ ).

При оценке клеточного состава бронхо-альвеолярных смывов было установлено, что количество альвеолярных макрофагов продолжало уменьшаться и составило  $75,70 \pm 2,10\%$  при  $86,06 \pm 0,68\%$  в контроле [ $Z = -3,74$ ;  $p = 0,0001$ ],  $90,00 \pm 1,30\%$  - при ишемии мозга в первые сутки [ $Z = -3,05$ ;  $p_1 = 0,002$ ] и  $87,80 \pm 1,60\%$  - на десятый день эксперимента [ $Z = -3,52$ ;  $p_2 = 0,0001$ ]. Их фагоцитарная активность прогрессивно понижалась, что проявилось уменьшением фагоцитарного индекса на 21% относительно параметров в первые сутки [ $Z = -3,354$ ;  $p_1 = 0,001$ ] и на 15% - на 10 день ишемии мозга [ $Z = -3,10$ ;  $p_2 = 0,004$ ]. Фагоцитарное число уменьшилось на 32% по сравнению с контрольными цифрами [ $Z = -3,29$ ;  $p = 0,001$ ] (табл. 10).

Таблица 10.

Основные параметры сурфактантной системы и водного баланса легких при неполной глобальной ишемии  
головного мозга (21 сут.); (M ± m)

Показатели		Ишемия мозга (1 сут.), n = 12		Ишемия мозга (10 сут.), n = 16		Ишемия мозга (21 сут.), n = 19		Контрольная группа, n = 20	
		M	m	M	m	M	m	M	m
Жидкость, %	Общая	115,71	3,13	117,00	2,60	126,53**	5,60	109,30	4,12
	Экстравазкулярная	106,70	3,83	107,61	16,32	117,63*	5,59	102,68	4,13
Кровенаполнение легких, %		9,79**	0,75	8,65	0,71	9,46**#	1,38	7,48	0,33
Фосфолипиды (общие), мкмоль/г		290,30**	27,70	242,18^^	32,90	127,11*^^##	11,2	167,52	7,04
Холестерин, мкмоль/г		56,38	4,61	41,47***^	9,00	68,34^#	4,15	65,74	3,56
Фосфолипиды/Холестерин, усл.ед.		4,76**	0,40	7,24*^	1,21	1,76^^##	0,18	2,18	0,18
Фосфолипаза (активность), ед.		47,13**	4,91	87,15***^	4,76	73,89***^	6,83	31,76	1,34
ПН st, мН/м		30,20	0,64	35,70***^^	0,42	30,80##	0,56	30,05	0,79
ПН min, мН/м		19,60**	0,42	21,20**	0,45	23,09***^^##	0,61	16,82	0,50
ПН max, мН/м		32,40**	0,37	37,60*^^	0,24	33,25*#	0,61	35,79	0,28
Индекс стабильности, усл. ед.		0,46**	0,02	0,58***^^	0,02	0,36***^^##	0,02	0,70	0,02
% макрофагов в БАС		90,00**	1,30	87,80^	1,60	75,70***^^##	2,10	86,06	0,68
% лимфоцитов в БАС		8,20**	1,20	10,80*^	1,80	21,30***^^##	2,40	12,63	0,55
% нейтрофилов в БАС, %		1,10	0,40	1,30^	0,50	3,00^^	0,80	1,31	0,25
Фагоцитарный индекс, %		75,00**	3,50	65,40***^^	1,83	55,60*^^##	2,00	49,63	1,25
Фагоцитарное число, усл. ед.		2,08	0,13	1,60***^^	0,04	1,40***^^	0,05	2,06	0,09

Примечание (здесь и далее): n – количество животных; \* p < 0,05; \*\* p ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с контролем; ^ p<sub>1</sub> < 0,05, ^^ p<sub>1</sub> ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с ишемией мозга (1сут.); # p<sub>2</sub> < 0,05, ## p<sub>2</sub> ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с ишемией мозга (10 сут.).

Изменения гемостазиологических параметров на третьей неделе ишемии мозга свидетельствовали о понижении коагуляционного потенциала крови в системном кровотоке с удлинением тромбопластинового времени на 31% относительно контроля [ $Z = -2,44$ ;  $p = 0,015$ ], и на 16% на первый день эксперимента [ $Z = -2,18$ ;  $p_1 = 0,03$ ] (табл. 11).

Таблица 11.

Основные параметры системы гемостаза и свободно радикальных процессов легочной ткани при неполной глобальной ишемии головного мозга (21 сут.);

( $M \pm m$ )

Показатели	Ишемия мозга (1 сут.), n = 12		Ишемия мозга (10 сут.), n = 16		Ишемия мозга (21 сут.), n = 19		Контрольная группа, n = 20	
	M	m	M	m	M	m	M	m
ПВ артер. крови, с	7,90**	0,38	13,08***^	1,21	11,25**	1,82	31,13	2,57
ПВ вен. крови, с	8,20**	0,92	16,66^^	1,01	19,23	2,14	20,36	1,21
ПВ артер/вен. усл.ед.	0,95**	0,11	0,80**	0,07	0,60**	0,07	1,54	0,10
АЧТВ артер. крови, с	19,00**	0,81	25,05***^	1,64	23,27***#	1,60	33,13	3,08
АЧТВ вен. крови, с	22,50	1,29	26,30***^^	1,97	26,15*^	1,65	19,91	1,44
АЧТВ артер/вен. усл.ед.	0,90**	0,06	1,00**	0,06	0,95**	0,13	1,70	0,19
ХПа-зав. фиб-з артер. крови, мин	15,27**	0,76	8,02***^	0,58	8,40^^	0,40	9,38	0,19
ХПа-зав. фиб-з вен. крови, мин	14,33	0,63	18,40***^^	0,83	8,29***#	0,60	13,71	0,35
ХПа-зав. фиб-з артер/вен. усл.ед.	1,03**	0,10	0,45***^	0,06	1,10***#	0,12	0,68	0,01
Каталаза (активность), мМ/мин/г/сух.ост.	16,14**	0,84	10,37^^	1,14	13,73	1,08	11,60	1,35
МДА, мкмоль/г/сух.ост.	0,58**	0,05	1,01***^	0,19	1,91***^^#	0,13	0,20	0,04

При этом протромбиновое время соответствовало контрольным значениям. Вместе с тем, в артериальном секторе коагуляционный потенциал оставался высоким с уменьшением времени по тесту ПВ на 64% [ $Z = -3,34$ ;  $p = 0,001$ ], по АЧТВ – на 30% [ $Z = -2,05$ ;  $p = 0,04$ ], как и в ранние сроки

ишемии мозга (1 сут.), и на 10 день эксперимента. При этом артериовенозный коэффициент, как и во все сроки ишемии, оставался низким: по ПВ [ $Z = -3,24$ ;  $p = 0,001$ ] и АЧТВ [ $Z = -2,73$ ;  $p = 0,006$ ]. Наличие корреляционных связей между кровенаполнением и АЧТВ в артериальном секторе ( $r_s = -0,546$ ;  $p < 0,05$ ), кровенаполнением и АЧТВ арт/вен ( $r_s = -0,690$ ;  $p < 0,05$ ) косвенно подтверждает роль гемодинамического фактора в генезе нарушения гемостазрегулирующих механизмов. Анализ состояния системы фибринолиза позволил установить ее активацию в системном кровотоке, что проявилось уменьшением времени лизиса сгустка до  $8,29 \pm 0,60$  мин при  $18,40 \pm 0,83$  мин на 10 день эксперимента [ $Z = -2,97$ ;  $p_2 = 0,003$ ] и  $13,71 \pm 0,35$  мин в контроле [ $Z = -2,43$ ;  $p = 0,015$ ]. В артериальном секторе фибринолитический потенциал крови, сниженный в ранние сроки ишемии мозга [ $Z = -3,35$ ;  $p = 0,001$ ], восстановился на 10 сутки эксперимента [ $Z = -3,25$ ;  $p_1 = 0,001$ ] и оставался высоким к концу третьей недели ишемии мозга [ $Z = -0,69$ ;  $p = 0,563$ ] (табл. 11).

Признаки гемостатической формы эндотелиальной дисфункции к 3 недели ишемии сохранялись, что подтверждается увеличением в циркуляции ДЭК до  $8,75 \pm 3,25 \cdot 10^5$  кл/мкл в артериальной крови ( $p < 0,01$ ) при  $4,50 \pm 0,50 \cdot 10^5$  кл/мкл в контроле и до  $5,00 \pm 1,25 \cdot 10^5$  кл/мкл в венозном секторе ( $p < 0,01$ ) при  $4,25 \pm 0,25 \cdot 10^5$  кл/мкл.

Процедура факторного анализа параметров на 21 сутки эксперимента позволила установить увеличение вклада первого фактора в общую дисперсию до 52,16%, при 37,99% в 1 сутки и 47,92% на 10 сутки нарушения церебрального кровотока (табл. 12). Данная динамика свидетельствует об увеличении взаимосвязей исследуемых показателей и повышении напряженности механизмов контроля негазообменных функций легких в динамике необратимой ишемии мозга. Ведущей компонентой первого фактора явилась экстраваскулярная жидкость, увеличенная в условиях



эксперимента. Взаимосвязь параметров водного баланса (общая и экстраваскулярная жидкость) в факторной структуре с активностью фосфолипазы и МДА отражает роль высокого деструктивного потенциала в дестабилизации альвеоло-капиллярной мембраны и перераспределении жидкости во внесосудистый сектор.

Таблица 12.

Факторные нагрузки (f) параметров негaзообменных функций легких на 21 сутки неполной глобальной ишемии головного мозга

Исходные переменные	Структура компонент			
	1 (f)	2 (f)	3 (f)	4 (f)
<b>Доля дисперсии, %</b>	<b>52,16%</b>	<b>24,0%</b>	<b>14,75%</b>	<b>9,09%</b>
Экстраваскулярная жидкость	0,926			
Хол	-0,892			
Общая жидкость	0,890			
Фагоцитарное число	0,876			
Фосфолипаза (активность)	-0,808			
МДА	0,703			
ПВ артериальной крови		-0,982		
АЧТВ артериальной крови		-0,928		
ПН st		0,885		
ПН min		0,879		
ПН max		0,865		
ХПа-зав. фибринолиз артер.кр.			0,984	
Кровенаполнение			0,972	
Фагоцитарный индекс				0,928
Каталаза (активность)				-0,893
Фосфолипиды (общие)				0,616

Примечание: учитывались значения факторных нагрузок более 0,6 ( $p < 0,05$ ).

Важным изменением негaзообменных функций легких на 21 сут. ишемии мозга явилось снижение эффективности механизмов врожденного иммунитета, на что указывает перемещение параметра фагоцитарное число в структуру ведущего фактора. Вторая компонента (24,0% дисперсии)

охватила гемостазиологические параметры (ПВ артер. кр., АЧТВ артер. кр.), взаимосвязанные с поверхностным натяжением БАС (ПН st, ПН min, ПН max). Выявленные корреляции в структуре данного фактора демонстрируют взаимосвязь развития гемостатической формы эндотелиальной дисфункции в легочном кровотоке с формированием дисфункции сурфактанта.

Таким образом, на третьей неделе неполной глобальной ишемии головного мозга уменьшился оборот альвеолярных фосфолипидов на фоне нарастающей активации фосфолипазного гидролиза, наблюдалось ухудшение поверхностно-активных свойств выстилающего комплекса альвеол и развитие гипергидратации легочной ткани. В системе гемостаза сохранялся высокий коагуляционный потенциал крови в малом круге кровообращения с восстановлением её фибринолитической активности на фоне прогрессирующего нарастания прооксидантной активности легочной ткани. Сложившаяся факторная структура отражает доминирующее значение нарушения водного баланса с развитием гипергидратации в патогенезе расстройств газообменных функций легких, а также подтверждает значение интенсивности фосфолипазного гидролиза и процессов пероксидации в развитии эндотелиальной дисфункции и дезорганизации выстилающего комплекса альвеол.

## **ГЛАВА 4. НЕГАЗООБМЕННЫЕ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ В ОСТРЕЙШИЙ ПЕРИОД ИШЕМИИ МОЗГА, В УСЛОВИЯХ РЕПЕРФУЗИИ И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ**

В клинической практике при остром нарушении мозгового кровообращения наибольшую эффективность имеют мероприятия, проводимые в так называемый период «терапевтического окна», занимающий временной интервал от 3 до 6 часов с момента резкого снижения или прекращения церебрального кровотока [36, 82]. Одной из таких процедур является тромболизис, который направлен на уменьшение зоны ишемии и сохранение жизнеспособности нейронов в области «ишемической полутени». Негативным последствием тромболизиса и последующей реперфузии является активация свободно-радикальных процессов и усиленная элиминация продуктов метаболизма из ишемизированной ткани с дальнейшим поступлением их в системный кровоток [42, 138, 200]. В условиях ишемии, а также при восстановлении мозгового кровотока повышенные требования предъявляются к легким, обеспечивающим эффективность газообмена и сохранение оптимума гомеостатических параметров. Изучению негазообменных функций легких в острейший период (3 часа) ишемии головного мозга, при ишемии/реперфузии и в условиях посткондиционирования посвящена данная глава собственных исследований.

### **4.1. Негазообменные функции легких в острейший период (3 часа) ишемии головного мозга**

Через 3 часа после билатеральной окклюзии ОСА у животных наблюдались значительные неврологические нарушения, которые проявлялись в виде одно- или двустороннего полуптоза – 100%, вялости и замедления движений – 100%, парезов конечностей – до 80%, судорожной активности – 10%, манежных движений – 30%. Неврологический дефицит в группе составил  $3,5 \pm 1,0$  баллов. Летальность - 36%. В группе ложнооперированных животных неврологические расстройства отсутствовали.

При анализе параметров системы сурфактанта в эксперименте было установлено, что содержание фосфолипидов в бронхо-альвеолярных смывах составило 186,29 (139,90 – 216,28) мкмоль/г, холестерина – 71,95 (61,87 – 75,92) мкмоль/г, коэффициент фосфолипиды/холестерин был равен 2,74 (2,32 – 2,89) усл.ед., что соответствовало контрольным значениям. Активность фосфолипазы  $A_2$  достоверно не изменялась (табл. 13).

Статическое, минимальное и максимальное поверхностное натяжение также не отличались от контроля (табл. 13). Индекс стабильности альвеол достоверно не изменился и составил 0,66 (0,62 – 0,78) усл.ед. [ $Z = -0,04$ ;  $p = 0,97$ ].

В водном балансе легких экстраваскулярная жидкость уменьшилась на 12% относительно контрольных цифр [ $Z = -2,17$ ;  $p = 0,03$ ]. Содержание общей жидкости и кровенаполнение легких не изменились [ $Z = -1,07$ ;  $p = 0,28$ ], [ $Z = -0,41$ ;  $p = 0,68$ ] соответственно (табл. 13).

При оценке коагуляционного потенциала венозной крови было установлено, что протромбиновое время соответствовало контрольным значениям (табл. 14), тромбопластиновое время увеличилось на 66% [ $Z = -2,88$ ;  $p = 0,004$ ]. В системе малого круга кровообращения, напротив, выявили уменьшение АЧТВ на 27% [ $Z = -3,12$ ;  $p = 0,002$ ], ПВ – на 33% [ $Z = -3,22$ ;  $p = 0,001$ ] относительно контрольных значений. Артерио-венозная разница по

АЧТВ арт/вен понизилась с 1,49 (1,29 – 1,65) до 0,79 (0,61 – 1,22) усл.ед. [ $Z = -3,22$ ;  $p = 0,001$ ], по ПВ – с 1,47 (1,24 – 1,74) до 1,11 (0,96 – 1,13) усл.ед. [ $Z = -3,13$ ;  $p = 0,002$ ].

Таблица 13.

Основные параметры сурфактантной системы и водного баланса легких в острейший период неполной глобальной ишемии головного мозга (3 часа)

Показатели		Опытная группа, n = 7		Контрольная группа, n = 20		p
		Median	Q1 – Q3	Median	Q1 – Q3	
Жидкость, %	Общая	98,87	82,97-121,30	108,18	96,88-121,10	>0,5
	Экстравакулярная	89,58	73,57-118,92	102,22	95,36-115,00	<0,05
Кровенаполнение легких, %		9,44	6,02-11,53	7,40	6,46-8,02	>0,5
Фосфолипиды (общие), мкмоль/г		186,29	139,90-216,28	152,39	146,90-193,26	>0,5
Холестерин, мкмоль/г		71,95	61,87-75,92	65,50	59,18-74,83	>0,5
Фосфолипиды/Холестерин, усл.ед.		2,74	2,32-2,89	2,24	1,70-2,80	>0,5
Фосфолипаза (активность), ед.		29,06	26,69-30,34	31,20	27,40-36,50	>0,5
ПН st, мН/м		29,40	27,05-31,40	30,80	26,80-32,60	>0,5
ПН min, мН/м		17,70	15,50-18,25	17,40	15,00-18,20	>0,5
ПН max, мН/м		35,10	34,40-35,50	36,00	35,20-36,50	>0,5
Индекс стабильности, усл. ед.		0,66	0,62-0,78	0,70	0,63-0,75	>0,5

Примечание: n – количество животных; Median – медиана, Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль;  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$  – различия статистически значимы по сравнению с контролем;  $p > 0,5$  – различия статистически не значимы по сравнению с контролем.

Анализ параметров XIIa-зависимого фибринолиза выявил депрессию фибринолитической активности как венозной, так и артериальной крови. Время фибринолиза венозной крови увеличилось на 42% [ $Z = -3,42$ ;  $p = 0,001$ ], в артериальном секторе – на 81% [ $Z = -3,42$ ;  $p = 0,001$ ] относительно контроля. Артерио-венозная разница возросла с 0,69 (0,66 – 0,70) до 0,90 (0,87 – 0,91) усл.ед. [ $Z = -3,42$ ;  $p = 0,001$ ] (табл. 14).

Изменения коагуляционного и фибринолитического потенциалов крови могут быть результатом развития гемостатической формы эндотелиальной дисфункции, что подтверждается повышением количества десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов в венозной крови до 12,00 (6,00 – 13,00) \*10<sup>5</sup> при 4,00 (4,00 – 4,50) \*10<sup>5</sup> кл/мкл в контроле (p <0,01), в артериальной крови до 10,00 (8,00 – 11,00) \*10<sup>5</sup> против 5,00 (4,00 – 5,00) \*10<sup>5</sup> кл/мкл (p <0,01).

Таблица 14.

Основные параметры системы гемостаза и свободно радикальных процессов легочной ткани в острейший период неполной глобальной ишемии головного мозга (3 часа)

Показатели	Опытная группа, n = 7		Контрольная группа, n = 20		p
	Median	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Median	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
ПВ артер. крови, с	20,50	19,30-22,93	30,80	24,6-32,30	<0,01
ПВ вен. крови, с	19,50	18,43-22,03	19,10	17,00-21,50	>0,5
ПВ артер/вен., усл.ед.	1,11	0,96-1,13	1,47	1,24-1,74	<0,01
АЧТВ артер. крови, с	20,80	18,10-25,30	28,35	25,30-32,25	<0,01
АЧТВ вен. крови, с	29,80	18,48-33,28	18,00	17,90-20,01	<0,01
АЧТВ артер/вен., усл.ед.	0,79	0,61-1,22	1,49	1,29-1,65	<0,01
XIIa-зав. фиб-з артер. кр., мин	17,35	16,65-17,85	9,56	8,92-9,79	<0,01
XIIa-зав. фиб-з вен. кр., мин	19,60	18,73-19,90	13,80	13,20-14,30	<0,01
XIIa-зав. фиб-з артер/вен., усл.ед.	0,90	0,87-0,91	0,69	0,66-0,70	<0,01
Каталаза (активность), мМ/мин/г/сух.ост.	16,66	14,78-20,39	12,66	10,74-20,69	<0,01
МДА, мкмоль/г/сух.ост.	0,39	0,35-0,50	0,20	0,12-0,28	<0,05

Примечание: n – количество животных; p <0,01, p <0,05 – различия статистически значимы по сравнению с контролем; p >0,5 – различия статистически не значимы по сравнению с контролем.

Известно, что фактором риска развития дисфункции эндотелия является увеличение активности процессов липопероксидации. В условиях ишемии мозга содержание малонового диальдегида в легочной ткани повысилось в 2 раза и составило 0,39 (0,35 – 0,50) мкмоль/г/сух.ост. [Z = -2,30; p = 0,02]. Появилась корреляционная взаимосвязь между показателями

МДА и временем ХПа-зависимого фибринолиза артериальной крови ( $r_s = 0,72$ ,  $p < 0,05$ ), что подтверждает роль активных форм кислорода в развитии эндотелиальной дисфункции. Активность каталазы также увеличилась и составила 16,66 (14,78 – 20,39) против 12,66 (10,74 – 20,69) мМ/мин/г/сух.ост. у контрольных животных [ $Z = -2,92$ ;  $p = 0,004$ ].

Таким образом, при острейшей ишемии головного мозга повышается коагуляционный потенциал крови в системе малого круга кровообращения на фоне угнетения системы фибринолиза и высокой про- и антиоксидантной активности легочной ткани.

## **4.2. Негазообменные функции легких при ишемии/реперфузии головного мозга**

Обратимую глобальную ишемию головного мозга моделировали посредством наложения микрохирургических сосудистых клипс (Aescular AG, Германия) билатерально на ОСА на 10 минут с последующей реперфузией. Исследования негазообменных функций легких осуществляли через 3 часа и 1 сутки после ишемии/реперфузии мозга. Летальность животных в первой группе составила 12,5%, во второй группе – 0%.

### **4.2.1. Негазообменные функции легких в острейший период (3 часа) ишемии/реперфузии головного мозга**

При оценке неврологического дефицита было установлено, что в первые три часа после обратимой ишемии мозга у животных наблюдались одно- или двусторонний полуптоз в 100%, насильственная двигательная активность в виде манежных движений – 30%. Парезы и параличи

конечностей не зафиксированы. Неврологический дефицит в данной группе колебался  $2,0 \pm 0,5$  баллов.

Сравнение показателей контрольной и экспериментальных групп с неполной глобальной ишемией головного мозга (3 часа) и в условиях ишемии/реперфузии (3 часа) критерием Н – Kruskal-Wallis выявило межгрупповые различия переменных: кровенаполнение легких [H = 13,96; p = 0,001], экстраваскулярная жидкость [H = 6,68; p = 0,035], фосфолипиды [H = 14,58; p = 0,001], ПН max [H = 7,76; p = 0,021], активность фосфолипазы [H = 7,45; p = 0,024], АЧТВ артериальной крови [H = 19,14; p = 0,0001], ПВ артериальной крови [H = 14,25; p = 0,001], XIIa-зависимый фибринолиз артериальной крови [H = 7,28; p = 0,041], XIIa-зависимый фибринолиз венозной крови [H = 4,82; p = 0,05], активность каталазы [H = 6,23; p = 0,044], МДА [H = 7,76; p = 0,021].

Дальнейшее межгрупповое попарное сопоставление параметров показало, что содержание фосфолипидов и холестерина через 3 часа после ишемии/реперфузии соответствовало контрольным значениям и показателям при ишемии мозга ( $p, p_1 > 0,05$ ) (табл. 15). Коэффициент фосфолипиды/холестерин был равен 2,69 (2,23 – 2,91) усл.ед. и также соответствовал контрольным значениям ( $p = 0,06$ ). Активность ферментов фосфолипазного гидролиза относительно опытной группы снизилась на 11% [ $Z = -2,14$ ;  $p_1 = 0,03$ ] и на 17% [ $Z = -2,32$ ;  $p = 0,02$ ] относительно контроля. Статическое и минимальное поверхностное натяжение не изменились. Максимальное поверхностное натяжение уменьшилось на 8% относительно ишемии мозга [ $Z = -2,24$ ;  $p_1 = 0,02$ ] и на 10% [ $Z = -2,42$ ;  $p = 0,02$ ] - контроля. Индекс стабильности альвеол понизился до 0,61 (0,59 – 0,62) усл. ед. при 0,70 (0,63 – 0,75) у контрольных [ $Z = -2,84$ ;  $p = 0,005$ ] и 0,66 (0,62 – 0,78) усл. ед. у опытных животных [ $Z = -2,25$ ;  $p_1 = 0,02$ ].



Исследование свободно-радикальных процессов в легочной ткани выявило увеличение содержания МДА до 0,38 (0,32 – 0,39), как и в условиях ишемии мозга - 0,39 (0,35 – 0,50) мкмоль/г/сух.ост., что в 1,9 раза выше контрольных величин [ $Z = -2,38$ ;  $p = 0,02$ ]. Однако активность каталазы, в отличие от опыта с ишемией мозга, в условиях ишемии/реперфузии уменьшилась на 27% [ $Z = -2,91$ ;  $p_1 = 0,004$ ] (табл. 16).

Изменения водного баланса легких в условиях ишемии/реперфузии были сопоставимы с параметрами у животных с острой ишемией мозга. Содержание общей жидкости и кровенаполнение легких при ишемии/реперфузии, как и при ишемии мозга, не отличались от контроля (табл. 15). Экстравазкулярная жидкость уменьшилась до 90,97 (60,92 – 92,61) [ $Z = -1,96$ ;  $p = 0,05$ ], как и в условиях ишемии - 89,58 (73,57 – 118,92) при 102,22 (95,36 – 115,0) % в контроле.

При оценке гемостазиологических параметров было установлено, что в системном кровотоке коагуляционный потенциал при ишемии/реперфузии был выше, чем в условиях ишемии мозга. Протромбиновое время уменьшилось на 17% [ $Z = -2,07$ ;  $p_1 = 0,04$ ], АЧТВ – на 18% [ $Z = -2,54$ ;  $p_1 = 0,014$ ] относительно острой ишемии мозга (3 часа) (табл. 16). В системе малого круга кровообращения коагуляционный потенциал возрос в еще большей степени: ПВ уменьшилось на 71% [ $Z = -2,86$ ;  $p = 0,004$ ] по сравнению с контролем и на 57% [ $Z = -3,26$ ;  $p_1 = 0,001$ ] относительно опыта, АЧТВ снизилось на 36% и 13% [ $Z = -2,53$ ;  $p = 0,015$ ], [ $Z = -2,34$ ;  $p_1 = 0,02$ ] соответственно. Артерио-венозный коэффициент был инвертирован как по ПВ [ $Z = -2,58$ ;  $p = 0,01$ ], [ $Z = -2,28$ ;  $p_1 = 0,02$ ], так и по АЧТВ [ $Z = -2,43$ ;  $p = 0,02$ ]. Активность системы фибринолиза в условиях ишемии/реперфузии, как и при острой ишемии мозга, была угнетена. Время теста XIIa-зависимый фибринолиз в артериальной крови увеличилось на 73% [ $Z = -2,83$ ;  $p = 0,004$ ], в венозном секторе – на 38% [ $Z = -2,65$ ;  $p = 0,008$ ] относительно контроля.

Таблица 15.

## Основные параметры сурфактантной системы и водного баланса легких при ишемии/реперфузии головного мозга

Показатели		Ишемия мозга (3 часа), n = 7		Ишемия/реперфузия (3 часа), n = 7		Ишемия/реперфузия (1сут.), n = 10		Контрольная группа, n = 20	
		Median	Q1 – Q3	Median	Median	Median	Median	Median	Q1 – Q3
Жид- кость, %	Общая	98,87	82,97-121,30	98,87	67,35-101,56	121,95#	103,71-125,23	108,18	96,88-121,10
	Экстравакулярная	89,58*	73,57-118,92	90,97*	60,92-92,61	108,50^##	102,06-119,04	102,22	95,36-115,00
Кровенаполнение легких, %		9,44	6,02-11,53	7,90	3,61-12,71	3,94	3,44-6,86	7,40	6,46-8,02
Фосфолипиды (общие), мкмоль/г		186,29	139,90-216,28	178,75	(161,45-181,63)	95,04**^^##	77,56-105,56	152,39	(146,90-193,26)
Холестерин, мкмоль/г		71,95	61,87-75,92	66,01	63,51-69,34	36,99	29,46-75,73	65,50	59,18-74,83
Фосфолипиды/Холестерин, усл.ед.		2,74	2,32-2,89	2,69	2,23-2,91	2,17	1,56-2,93	2,24	1,70-2,80
Фосфолипаза (активность), ед.		29,06	26,69-30,34	25,95*^	21,92-27,27	28,17	25,48-30,21	31,20	27,40-36,50
ПН st, мН/м		29,40	27,05-31,40	27,20	26,80-30,80	30,90#	30,00-31,30	30,80	26,80-32,60
ПН min, мН/м		17,70	15,50-18,25	17,40	16,20-17,60	18,10*#	17,80-19,00	17,40	15,00-18,40
ПН max, мН/м		35,10	34,40-35,50	32,40*^	31,20-33,00	33,50*^#	33,10-34,60	36,00	35,20-36,50
Индекс стабильности, усл. ед.		0,66	0,62-0,78	0,61**^	0,59-0,62	0,59^	0,56-0,66	0,70	0,63-0,75

Примечание: n – количество животных; \*p < 0,05, \*\*p ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с контролем; ^p<sub>1</sub> < 0,05, ^^p<sub>1</sub> ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с острой ишемией мозга (3 часа); #p<sub>2</sub> < 0,05, ##p<sub>2</sub> ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению по сравнению с острой ишемией/реперфузией (3 часа).

Таблица 16.

Основные параметры системы гемостаза и свободно радикальных процессов легочной ткани при ишемии/реперфузии головного мозга

Показатели	Ишемия мозга (3часа), n = 7		Ишемия/реперфузия (3часа), n = 7		Ишемия/реперфузия (1сут.), n = 10		Контрольная группа, n = 20	
	Median	Q1 – Q3	Median	Q1 – Q3	Median	Q1 – Q3	Median	Q1 – Q3
ПВ артер. крови, с	20,50**	19,30-22,93	8,90**^^	7,30-12,00	23,50**###	22,20-24,20	30,80	24,60-32,30
ПВ вен. крови, с	19,50	18,43-22,03	16,20^	8,20-19,60	24,75^#	24,20-25,40	19,10	17,00-21,50
ПВ артер/вен., усл.ед.	1,11**	0,96-1,13	0,71*^	0,64-0,89	0,94**^#	0,88-1,01	1,47	1,24-1,74
АЧТВ артер. крови, с	20,80**	18,10-25,30	18,20*^	16,50-19,50	19,83**	19,03-20,83	28,35	25,30-32,25
АЧТВ вен. крови, с	29,80**	18,48-33,28	24,50^	20,60-25,20	18,05^^	17,75-19,80	18,00	17,90-20,01
АЧТВ артер/вен., усл.ед.	0,79**	0,61-1,22	0,79*	0,74-0,80	1,09*^#	1,08-1,32	1,49	1,29-1,65
ХПа-зав. фиб-з артер. крови, мин	17,35**	16,65-17,85	16,50**	16,00-17,70	7,40^^###	7,34-10,46	9,56	8,92-9,79
ХПа-зав. фиб-з вен. крови, мин	19,60**	18,73-19,90	19,00**	18,00-19,50	14,48	12,82-18,20	13,80	13,20-14,30
ХПа-зав. фиб-з артер/вен., усл.ед.	0,90**	0,87-0,91	0,89**	0,87-0,91	0,54^#	0,42-0,80	0,69	0,66-0,70
Каталаза (активность), мМ/мин/г/сух.ост.	16,66**	14,78-20,39	12,09^^	10,24-13,29	15,75###	15,24-17,26	12,66	10,74-20,69
МДА мкмоль/г/сух.ост.	0,39*	0,35-0,50	0,38*	0,32-0,39	0,32*	0,25-0,37	0,20	0,12-0,28

Примечание: n – количество животных; \*p < 0,05, \*\*p ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с контролем; ^p<sub>1</sub> < 0,05, ^^p<sub>1</sub> ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с острой ишемией мозга (3 часа); #p<sub>2</sub> < 0,05, ##p<sub>2</sub> ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с острой ишемией/реперфузией (3 часа).

Артерио-венозный индекс по тесту XIIa-зависимый фибринолиз увеличился на 30% [ $Z = -3,025$ ;  $p = 0,002$ ].

В результате исследований была выявлена обратная корреляционная связь между временем XIIa-зависимого фибринолиза и АЧТВ артериальной крови ( $r_s = -0,63$ ;  $p < 0,05$ ), а также между МДА и АЧТВ артериальной крови ( $r_s = -0,71$ ;  $p < 0,05$ ), что отражает наличие дисбаланса про- и антикоагулянтной активности крови с развитием гемостатической формы эндотелиальной дисфункции и подтверждает значение активных форм кислорода в её развитии. Содержание циркулирующих эндотелиальных клеток в артериальной крови экспериментальных животных увеличилось до  $7,00 (5,00 - 10,00) \cdot 10^5$  против  $5,00 (4,00 - 5,00) \cdot 10^5$  кл/мкл в контроле, в венозной крови – до  $6,50 (5,00 - 8,00) \cdot 10^5$  против  $4,00 (4,00 - 4,50) \cdot 10^5$  кл/мкл в контроле ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, через 3 часа после ишемии/реперфузии головного мозга, как и в условиях острой ишемии, повышается коагуляционный потенциал крови в системе малого круга кровообращения на фоне угнетения системы фибринолиза. Изменения в системе гемостаза сопряжены с высокой прооксидантной активностью легочной ткани.

#### **4.2.2. Негазообменные функции легких (1 сут.) при ишемии/реперфузии головного мозга**

Через сутки после ишемии/реперфузии неврологические нарушения у животных характеризовались слабостью и вялостью движений – 100%, одно- или двусторонним полуптозом – 100%, а также единичными маневренными движениями – 10%. Неврологический дефицит в группе составил  $2,5 \pm 0,5$  балла.

При сравнении показателей контрольной и экспериментальных групп животных с ишемией/реперфузией головного мозга (3 часа, 1 сут.) критерием Н – Kruskal-Wallis были выявлены межгрупповые различия показателей: кровенаполнение легких [H = 11,65; p = 0,003], экстравазкулярная жидкость [H = 8,86; p = 0,022], ПН max [H = 6,13; p = 0,047], индекс стабильности [H = 7,44; p = 0,024], ПВ артериальной крови [H = 8,36; p = 0,025], МДА [H = 6,48; p = 0,039], активность каталазы легочной ткани [H = 9,02; p = 0,011].

Было установлено, что через сутки после ишемии/реперфузии мозга содержание фосфолипидов в составе сурфактанта уменьшилось на 47% [Z = -3,00; p<sub>2</sub> = 0,003] относительно группы животных с реперфузией мозга через 3 часа и на 38% [Z = -3,63; p = 0,0001] по сравнению с контролем (табл. 15). Уровень холестерина составил 36,99 (29,46 – 75,73) мкмоль/г, что соответствовало параметрам у контрольных (p = 0,22) и опытных животных (p<sub>2</sub> = 0,64). Индекс фосфолипиды/холестерин достоверно не изменился (p = 0,80) (p<sub>2</sub> = 0,13). Активность фосфолипазы соответствовала контрольным значениям.

Количественные изменения в составе липидов сурфактанта сопровождались понижением его поверхностной активности: увеличилось минимальное поверхностное натяжение до 18,10 (17,80 – 19,00) вместо 17,40 (15,00 – 18,40) мН/м в контроле [Z = -1,91; p = 0,048] и при 17,40 (16,20 – 17,60) мН/м в ранний период ишемии/реперфузии мозга [Z = -2,41; p<sub>2</sub> = 0,02]. Максимальное поверхностное натяжение возросло до 33,50 (33,10 – 34,60) при 32,40 (31,20 – 33,00) мН/м в сравниваемой серии [Z = -2,09; p<sub>2</sub> = 0,04] и 36,0 (35,20 – 36,50) мН/м в контроле [Z = -2,40; p = 0,02]. Индекс стабильности альвеол оставался низким, как и в ранние сроки ишемии/реперфузии (p = 0,076) (p<sub>2</sub> = 0,31) (табл. 15).

Изменения водного баланса характеризовались увеличением объема общей жидкости легких на 23% [Z = -2,20; p<sub>2</sub> = 0,03] по сравнению с

реперфузией мозга (3 часа). Возросло содержание жидкости в экстраваскулярном секторе на 19% [ $Z = -3,00$ ;  $p_2 = 0,003$ ]. Кровенаполнение легочной ткани не изменилось ( $p > 0,05$ ).

Активность процессов свободно–радикального окисления оставалась высокой, как и в ранний период реперфузии мозга. Содержание малонового диальдегида в легочной ткани увеличилось на 60% ( $p = 0,035$ ) относительно контроля. Одновременно повысилась активность каталазы на 30% [ $Z = -3,01$ ;  $p_2 = 0,003$ ] и достигла контрольных величин (табл. 16). Установленная корреляционная связь между каталазой и МДА легочной ткани ( $r_s = 0,61$ ;  $p < 0,05$ ), а также повышение активности ферментов антиоксидантной защиты может свидетельствовать об активации саногенетических механизмов через сутки после реперфузии мозга, чего не отмечалось в ранние сроки эксперимента ( $r_s = 0,55$ ;  $p > 0,05$ ).

Коагуляционный потенциал венозной крови опытных животных, как и в ранние сроки ишемии/реперфузии не отличался от контроля, а в артериальном секторе оставался высоким (табл. 16). Протромбиновое время по сравнению с ишемией/реперфузией мозга (3 часа) увеличилось до 23,50 (22,20 – 24,20) вместо 8,90 (7,30 – 12,00) сек [ $Z = -2,59$ ;  $p_2 = 0,009$ ], но оставалось меньше контроля на 30% [ $Z = -2,66$ ;  $p = 0,008$ ]. Тромбопластиновое время составило 19,83 (19,03 – 20,83) при 18,20 (16,50 – 19,50) сек в группе с ишемией/реперфузией (3 часа) [ $Z = -0,91$ ;  $p_2 = 0,37$ ], при 28,35 (25,30 – 32,25) сек [ $Z = -3,18$ ;  $p = 0,001$ ] у контрольных животных. Артерио-венозный коэффициент по тестам АЧТВ и ПВ оставался инвертированным. В отличие от параметров при ишемии/реперфузии (3 часа) через сутки отмечалось восстановление фибринолитической активности крови. Время XIIa-зависимого фибринолиза в венозном секторе, сниженное в ранние сроки восстановления мозгового кровотока до 19,00 (18,00 – 19,50) мин., через сутки соответствовало контрольным значениям и составило 14,48

(12,82 – 18,20) мин. ( $p > 0,05$ ). В артериальной крови фибринолитический потенциал возрос в большей степени: время фибринолиза уменьшилось на 55% по сравнению с опытными животными [ $Z = -3,19$ ;  $p_2 = 0,003$ ].

Проведенные исследования позволили установить, что через сутки после ишемии/реперфузии головного мозга уменьшилось содержание фосфолипидов сурфактанта, понизился индекс стабильности альвеол. В системе гемостаза сохранялся высокий коагуляционный потенциал крови с одновременным восстановлением её фибринолитической активности. Изменения негазообменных функций легких в динамике ишемии/реперфузии наблюдались на фоне интенсификации процессов липопероксидации в легочной ткани. Проявлением реализации саногенетических программ через сутки после восстановления мозгового кровотока явилось повышение активности ферментов антиоксидантной защиты и активация системы фибринолиза.

### **4.3. Негазообменные функции легких при ишемии/посткондиционировании головного мозга**

Животным экспериментальных групп моделировали обратимую глобальную ишемию головного мозга на ОСА на 10 минут с последующим посткондиционированием. Лабораторный этап исследований проводился через 3 часа и 1сут. после хирургического вмешательства. Летальность животных: в первой и второй группах – 0%.

#### **4.3.1. Негазообменные функции легких в острейший период (3 часа) ишемии/посткондиционирования головного мозга**

В течение первых трех часов послеоперационного периода у животных наблюдали следующие признаки неврологического дефицита: вялость и замедленные движения – 100%, парезы – 50%, одно- или двусторонний полуптоз – 80%, манежные движения – 90%. Неврологический дефицит в группе составил  $3,0 \pm 0,5$  баллов.

Сравнение показателей контрольной и экспериментальных групп в условиях ишемии головного мозга и постК (3 часа) критерием Н – Kruskal-Wallis выявило межгрупповые различия переменных, характеризующих состояние сурфактантной системы, водного баланса легких и показатели гемостаза: кровенаполнение легких [ $H = 8,58$ ;  $p = 0,014$ ], ПН max [ $H = 9,22$ ;  $p = 0,01$ ], активность фосфолипазы [ $H = 12,35$ ;  $p = 0,002$ ], АЧТВ артериальной крови [ $H = 11,61$ ;  $p = 0,003$ ], АЧТВ венозной крови [ $H = 11,85$ ;  $p = 0,004$ ], ПВ артериальной крови [ $H = 10,81$ ;  $p = 0,004$ ], ПВ венозной крови [ $H = 11,74$ ;  $p = 0,003$ ], активность каталазы [ $H = 7,07$ ;  $p = 0,03$ ]. МДА [ $H = 13,89$ ;  $p = 0,001$ ].

При попарном сопоставлении параметров было показано, что в острейший период ишемии/постК содержание фосфолипидов и холестерина в составе сурфактанта не изменилось (табл. 17). Коэффициент фосфолипиды/холестерин был равен 2,43 (2,20 – 2,62) усл.ед. [ $Z = -0,06$ ;  $p = 0,96$ ], что также соответствовало контрольным значениям. В условиях ишемии/постК интенсивность процессов катаболизма легочного сурфактанта была низкой, о чем свидетельствовало снижение активности фосфолипазы  $A_2$  на 39% [ $Z = -3,098$ ;  $p_1 = 0,002$ ] по сравнению с ишемией мозга и снижение на 43% [ $Z = -3,14$ ;  $p = 0,002$ ] относительно контроля.

Показатели поверхностной активности сурфактанта – статическое, минимальное и максимальное поверхностное натяжение оставались в пределах контрольных значений, а также соответствовали параметрам опытной группы при ишемии мозга. Индекс стабильности альвеол



достоверно не изменился и составил 0,63 (0,62 – 0,72) усл.ед. ( $p = 0,40$ ,  $p_1 = 0,71$ ).

В водном балансе при ишемии/постК повысилось кровенаполнение легких на 127% [ $Z = -2,78$ ;  $p = 0,005$ ] относительно контроля и на 78% [ $Z = -3,031$ ;  $p_1 = 0,002$ ] по сравнению с опытом. Содержание общей и экстраваскулярной жидкости в легочной ткани соответствовали контролю и параметрам сравниваемой серии (табл. 17).

При анализе гемостазиограммы (табл. 18) было установлено, что в условиях ишемии/постК коагуляционный потенциал в системном кровотоке был выше, чем при ишемии мозга, что проявилось в уменьшении ПВ до 17,50 (16,20 – 19,40) сек в сравниваемой серии при 19,10 (17,00 – 21,50) сек в контроле [ $Z = -1,97$ ;  $p = 0,049$ ]. Тромбопластиновое время венозной крови уменьшилось до 20,70 (20,00 – 20,80) при 29,80 (18,48 – 33,28) сек в опыте [ $Z = -2,91$ ;  $p_1 = 0,005$ ] и 18,00 (17,90 – 20,01) сек в контроле [ $Z = -0,69$ ;  $p = 0,49$ ]. В малом круге кровообращения коагуляционный потенциал возрос еще в большей степени: ПВ уменьшилось на 42% [ $Z = -3,26$ ;  $p_1 = 0,001$ ] по сравнению с опытной группой; АЧТВ - на 21% [ $Z = -2,90$ ;  $p_1 = 0,004$ ] соответственно. Артерио-венозная разница по АЧТВ и ПВ оставалась инвертированной.

Одним из факторов риска развития тромбофилической формы эндотелиальной дисфункции является нарушение оптимального кровотока и возрастание напряжения сдвига. Косвенным свидетельством неблагоприятной гемодинамической ситуации в условиях эксперимента является сильная отрицательная корреляционная связь между кровенаполнением легких и ПВ венозной крови ( $r_s = -0,961$ ;  $p < 0,01$ ). Другим фактором риска развития тромбофилии является высокая активность свободно-радикальных процессов.

Таблица 17.

Основные параметры сурфактантной системы и водного баланса легких при  
ишемии/посткондиционировании головного мозга

Показатели		Ишемия мозга (3 часа), n = 7		Ишемия/постК (3 часа), n = 7		Ишемия/постК (1сут.), n = 10		Контрольная группа, n = 20	
		Median	Q1 – Q3	Median	Q1 – Q3	Median	Q1 – Q3	Median	Q1 – Q3
Жидкость %	Общая	98,87	82,97-121,30	110,24	110,04-129,75	106,83	102,03-128,51	108,18	96,88-121,10
	Экстравакулярная	89,58*	73,57-118,92	93,85	88,26-118,09	101,55^^	97,16-116,88	102,22	95,36-115,0
Кровенаполнение легких, %		9,44	6,02-11,53	16,80**^^	11,25-21,74	6,19##	4,48-7,92	7,40	6,46-8,02
Фосфолипиды (общие), мкмоль/г		186,29	139,90-216,28	158,67	149,04-160,75	101,55**^#	90,85-129,04	152,39	146,90-193,26
Холестерин, мкмоль/г		71,95	61,87-75,92	63,54	60,50-70,83	51,42^	44,82-69,51	65,50	59,18-74,83
Фосфолипиды/Холестерин, усл.ед.		2,74	2,32-2,89	2,43	2,20-2,62	1,68	1,63-2,33	2,24	1,70-2,80
Фосфолипаза (активность), ед.		29,06	26,69-30,34	17,66**^^	14,90-21,54	35,59*^^##	33,88-49,59	31,20	27,40-36,50
ПН st, мН/м		29,40	27,05-31,40	27,20	26,90-27,80	33,40^^##	31,20-33,90	30,80	26,80-32,60
ПН min, мН/м		17,70	15,50-18,25	17,40	16,80-17,80	21,60**^##	21,40-21,90	17,40	15,00-18,20
ПН max, мН/м		35,10	34,40-35,50	34,40	33,90-34,40	36,80#	36,70-37,00	36,00	35,20-36,50
Индекс стабильности, усл. ед.		0,66	0,62-0,78	0,63	0,62-0,72	0,58**	0,56-0,61	0,70	0,63-0,75

Примечание: n – количество животных; \*p < 0,05, \*\*p ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с контролем; ^p<sub>1</sub> < 0,05, ^^p<sub>1</sub> ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с острой ишемией мозга (3 часа); #p<sub>2</sub> < 0,05, ##p<sub>2</sub> ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с острой ишемией/постК (3 часа).

Таблица 18.

Основные параметры системы гемостаза и свободно радикальных процессов легочной ткани при  
ишемии/посткондиционировании головного мозга

Показатели	Ишемия (3 часа), n = 7		Ишемия/постК (3 часа), n = 7		Ишемия/постК (1сут.), n = 10		Контрольная группа, n = 20	
	Median	Q1 – Q3	Median	Q1 – Q3	Median	Q1 – Q3	Median	Q1 – Q3
ПВ артер. крови, с	20,50**	19,30-22,93	11,65***^	11,30-13,50	6,90***^##	6,90-7,05	30,80	24,60-32,30
ПВ вен. крови, с	19,50	18,43-22,03	17,50*	16,20-19,40	7,25***^##	6,90-7,95	19,10	17,00-21,50
ПВ артер/вен, усл.ед.	1,11**	0,96-1,13	0,70***^	0,64-0,71	0,96***#	0,88-1,00	1,47	0,24-1,74
АЧТВ артер. крови, с	20,80**	18,10-25,30	16,50***^	16,28-17,03	21,95***#	17,40-23,05	28,35	25,30-32,25
АЧТВ вен. крови, с	29,80**	18,48-33,28	20,70^^	20,00-20,80	27,80***#	25,70-29,89	18,00	17,90-20,01
АЧТВ артер/вен, усл.ед.	0,79**	0,61-1,22	0,79**	0,79-0,85	0,77**	0,62-0,87	1,49	1,29-1,65
ХПа-зав. фиб-з артер. крови, мин	17,35**	16,65-17,85	16,85**	16,13-17,20	21,88***^##	20,81-22,40	9,56	8,92-9,79
ХПа-зав. фиб-з вен. крови, мин	19,60**	18,73-19,90	18,50***^	18,13-18,88	23,37**	22,07-25,24	13,80	13,20-14,30
ХПа-зав. фиб-з артер/вен, усл.ед.	0,90**	0,87-0,91	0,91**	0,88-0,93	0,97**	0,82-1,10	0,69	0,66-0,70
Каталаза (активность), мМ/мин/г/сух.ост.	16,66**	14,78-20,39	14,47	13,57-15,80	19,71***##	15,59-20,51	12,66	10,74-20,69
МДА, мкмоль/г/сух.ост.	0,39*	0,35-0,50	0,40*	0,35-0,42	0,26*^#	0,20-0,40	0,20	0,12-0,28

Примечание: n – количество животных; \*p < 0,05, \*\*p ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с контролем; ^p<sub>1</sub> < 0,05, ^^p<sub>1</sub> ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с острой ишемией мозга (3 часа); #p<sub>2</sub> < 0,05, ##p<sub>2</sub> ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с острой ишемией/постК (3 часа).

Интенсификация перекисного окисления липидов в условиях эксперимента подтверждается высоким содержанием МДА в легочной ткани - 0,40 (0,35 – 0,42) вместо 0,20 (0,12 – 0,28) мкмоль/г/сух.ост. в контроле [ $Z = -2,30$ ;  $p = 0,02$ ], активность каталазы при этом не изменилась (табл. 18). Установлены взаимосвязи между показателями ПОЛ и гемостазиологическими параметрами, в частности, корреляционная связь между МДА и ПВ артериальной крови ( $r_s = -0,75$ ;  $p < 0,05$ ), МДА и временем ХПа-зависимого фибринолиза артериальной крови ( $r_s = 0,80$ ;  $p < 0,05$ ), МДА и коэффициентом ХПа-зависимого фибринолиза арт/вен ( $r_s = 0,80$ ;  $p < 0,05$ ). Увеличилось число циркулирующих эндотелиальных клеток. Их содержание в артериальной крови составило  $7,50 (6,00 - 9,50) \cdot 10^5$  против  $5,00 (4,00 - 5,00) \cdot 10^5$  кл/мкл в контроле, в венозной крови -  $6,00 (5,50 - 8,50) \cdot 10^5$  против  $4,00 (4,00 - 4,50) \cdot 10^5$  кл/мкл у контрольных животных ( $p < 0,05$ ).

При оценке системы фибринолиза установили, что изменения, выявленные при ишемии мозга, сохранялись и в условиях ишемии/постК (табл. 18). Время лизиса эуглобулинового сгустка в венозной крови было удлинено до 18,50 (18,13 – 18,88) вместо 13,80 (13,20 – 14,30) в контроле [ $Z = -3,37$ ;  $p = 0,001$ ], при 19,60 (18,73 – 19,90) мин [ $Z = -2,31$ ;  $p_1 = 0,02$ ] в опыте. В малом круге кровообращения также определялся низкий фибринолитический потенциал крови. Время фибринолиза увеличилось на 76% [ $Z = -3,36$ ;  $p = 0,001$ ] и соответствовало параметрам опытной группы. Артерио-венозная разница увеличилась на 32% [ $Z = -2,87$ ;  $p = 0,004$ ] относительно контрольных значений.

Таким образом, через три часа после ишемии и восстановления кровотока в режиме посткондиционирования отмечали повышение коагуляционного потенциала крови в системе малого круга кровообращения на фоне угнетения фибринолиза. Явления гиперкоагуляции были выражены в

большой степени, чем в условиях ишемии и были сопряжены с высокой прооксидантной активностью в легочной ткани.

#### **4.3.2. Негазообменные функции легких через (1 сут.) при ишемии/посткондиционировании головного мозга**

Через сутки после ишемии/постК головного мозга у животных наблюдали следующие признаки неврологического дефицита: слабость конечностей – до 100%, одно- или двусторонний полуптоз – 40%, маневные движения – 10%. Неврологический дефицит в группе составил  $3,5 \pm 1,0$  баллов.

Сравнение показателей негазообменных функций легких контрольной и экспериментальных групп при ишемии и ишемии/постК через 3 часа и 1 сутки от начала эксперимента критерием Н – Kruskal-Wallis выявило межгрупповые различия переменных, характеризующих состояние сурфактантной системы, водного баланса легких и гемостазиологических параметров: кровенаполнение легких [H = 10,58; p = 0,005], ПН st [H = 9,30; p = 0,01], ПН min [H = 14,51; p = 0,001], ПН max [H = 8,83; p = 0,012], индекс стабильности [H = 15,72; p = 0,0001], активность фосфолипазы [H = 14,33; p = 0,001], АЧТВ артериальной крови [H = 12,00; p = 0,002], АЧТВ венозной крови [H = 11,48; p = 0,003], ПВ артериальной крови [H = 18,30; p = 0,0001], ПВ венозной крови [H = 15,64; p = 0,0001], ХПа-зависимый фибринолиз венозной крови [H = 8,70; p = 0,013], активность каталазы [H = 11,35; p = 0,003], МДА [H = 13,04; p = 0,001].

Установлено, что через сутки после ишемии/постК мозга в составе сурфактанта уменьшилось содержание фосфолипидов на 36% [Z = -2,33; p<sub>2</sub> = 0,02] по сравнению с группой животных через 3 часа после ишемии/постК и на 33% [Z = -3,63; p = 0,001] относительно контрольных величин. Уровень

холестерина составил 51,42 (44,82 – 69,51) мкмоль/г, что соответствовало параметрам в контроле ( $p = 0,16$ ) и опыте ( $p_2 = 0,14$ ). Индекс фосфолипиды/холестерин достоверно не изменился (табл. 17). Активность фосфолипазы  $A_2$  повысилась в 2 раза [ $Z = -3,07$ ;  $p_2 = 0,002$ ] в динамике ишемии/постК, а также на 14% [ $Z = -2,15$ ;  $p = 0,03$ ] превышало контрольные значения. Количественные изменения в составе липидов сурфактанта сопровождались выраженными изменениями его поверхностной активности. Изменения проявились в увеличении статического поверхностного натяжения смывов на 23% [ $Z = -2,7$ ;  $p_2 = 0,005$ ] по сравнению с ранним периодом ишемии/постК мозга. Минимальное поверхностное натяжение возросло на 24% [ $Z = -2,60$ ;  $p_2 = 0,009$ ] относительно сравниваемой серии и контроля [ $Z = -3,57$ ;  $p = 0,001$ ]. Максимальное поверхностное натяжение не отличалось от контрольных значений. Индекс стабильности оставался низким и был равен 0,58 (0,56 – 0,61), как и в ранние сроки ишемии/постК – 0,63 (0,62 – 0,72) ( $p_2 = 0,09$ ), вместо 0,70 (0,63 – 0,75) усл.ед. [ $Z = -3,85$ ;  $p = 0,0001$ ] в контроле (табл. 17).

В водном балансе легких через 1 сутки ишемии/постК мозга восстановилось кровенаполнение легких, что составило 6,19 (4,48 – 7,92)% ( $p = 0,08$ ), при 16,80 (11,25 – 21,74)% в сравниваемой серии [ $Z = 2,58$ ;  $p_2 = 0,01$ ].

Анализ гемостазиограммы выявил дисбаланс показателей коагуляционного гемостаза в системном кровотоке с уменьшением ПВ до 7,25 (6,90 – 7,95) вместо 19,10 (17,00 – 21,50) сек в контроле [ $Z = -3,71$ ;  $p = 0,0001$ ] и 17,50 (16,20 – 19,40) сек в сравниваемой серии [ $Z = -3,31$ ;  $p = 0,001$ ], а также увеличением АЧТВ до 27,80 (25,70 – 29,89) вместо 20,70 (20,00 – 20,80) сек при ишемии/постК (3 часа) [ $Z = -2,13$ ;  $p_2 = 0,03$ ] и 18,00 (17,90 – 20,01) в контроле [ $Z = -3,02$ ;  $p = 0,003$ ] (табл. 18). В артериальном секторе явления гиперкоагуляции сохранялись, как и через 3 часа после ишемии/постК. Протромбиновое время уменьшилось на 41% [ $Z = -2,78$ ;  $p_2 =$

0,005] относительно опытной группы и на 78% [ $Z = -3,71$ ;  $p = 0,0001$ ] по сравнению с контролем. Тромбопластиновое время уменьшилось на 23% [ $Z = -3,35$ ;  $p = 0,001$ ] относительно контрольных величин. Артерио-венозный коэффициент, как и при ишемии мозга и ишемии/постК (3 часа), был инвертирован и составил по тесту ПВ 0,96 (0,88 – 1,00) вместо 1,47 (1,24 – 1,74) усл.ед. в контроле [ $Z = -3,68$ ;  $p = 0,0001$ ], по тесту АЧТВ был равен 0,77 (0,62 – 0,87) вместо 1,49 (1,29 – 1,65) усл.ед. у контрольных животных [ $Z = -3,68$ ;  $p = 0,0001$ ]. Наряду с изменением коагуляционного потенциала крови через сутки после ишемии/постК сохранялась ее низкая фибринолитическая активность. В системном кровотоке время лизиса эуглобулинового сгустка было удлинено на 69% [ $Z = -2,54$ ;  $p = 0,01$ ] по сравнению с контролем, в легочном кровотоке время фибринолиза увеличилось на 30% [ $Z = -2,96$ ;  $p_2 = 0,003$ ] относительно раннего периода ишемии/постК и возросло на 129% [ $Z = -3,42$ ;  $p = 0,001$ ] относительно контроля. Артерио–венозная разница по тесту XIIIa-зависимого фибринолиза оставалась высокой [ $Z = -3,22$ ;  $p = 0,001$ ]. Как и в ранний период (3 часа) ишемии/постК, через сутки от начала эксперимента существенную роль в дисрегуляции системы гемостаза играли свободные радикалы. Об этом свидетельствует повышение концентрации малонового диальдегида в легочной ткани на 30% [ $Z = -1,93$ ;  $p = 0,045$ ] относительно контроля, а также корреляционные связи между МДА и АЧТВ артериальной крови ( $r_s = -0,784$ ;  $p < 0,05$ ), МДА и АЧТВ венозной крови ( $r_s = -0,60$ ;  $p < 0,05$ ), МДА и ПВ венозной крови ( $r_s = -0,59$ ;  $p < 0,05$ ), МДА и кровенаполнением легких ( $r_s = -0,59$ ;  $p < 0,05$ ). Однако в динамике восстановления мозгового кровотока в режиме ишемии/постК активность ПОЛ снизилась с 0,40 (0,35-0,42) до 0,26 (0,20-0,40) мкмоль/г/сух.ост. [ $Z = -2,35$ ;  $p_2 = 0,016$ ], а активность каталазы возросла на 36% по сравнению с опытной группой [ $Z = -2,65$ ;  $p_2 = 0,006$ ] и на 56% [ $Z = -2,96$ ;  $p = 0,004$ ] по сравнению с контролем (табл. 18). Установлена средней силы

корреляционная связь между МДА и каталазой легочной ткани ( $r_s = 0,59$ ;  $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о реализации саногенетических механизмов в данных условиях эксперимента.

Таким образом, через сутки в условиях ишемии/постК наблюдались изменения сурфактантной системы, которые характеризовались уменьшением продукции фосфолипидов, увеличением поверхностного натяжения смывов и снижением индекса стабильности альвеол. В легочном кровотоке сохранялись явления гиперкоагуляции на фоне более значительного угнетения системы фибринолиза. Антиоксидантная активность легочной ткани значительно возрастала при уменьшении интенсивности свободно-радикальных процессов.



## **ГЛАВА 5. НЕГАЗООБМЕННЫЕ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ ПРИ НЕПОЛНОЙ ГЛОБАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МОЗГА В УСЛОВИЯХ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ**

В настоящее время одним из актуальных направлений нейропротекции при ишемическом поражении головного мозга является активация эндогенных механизмов адаптации к гипоксии, являющихся генетически детерминированными [18, 206, 210, 221]. Известно, что различные виды кратковременного гипоксического воздействия оказывают нейропротекторный эффект при глобальной ишемии головного мозга, который опосредован преимущественно активацией аденозиновых А1-рецепторов [34, 76]. В данной главе собственных исследований представлены параметры негАЗООБМЕННЫХ функций легких при ишемии мозга с предшествующими гипоксическими тренировками или введением аденозина.

### **5.1. Негазообменные функции легких в условиях гипоксического прекоНДИЦИОНИРОВАНИЯ головного мозга**

Моделирование гипоксического прекоНДИЦИОНИРОВАНИЯ (ГПреК) осуществляли в два этапа. На первом этапе животным в течение четырех дней в гермокамере проводили четыре сеанса эпизодов кратковременной гипоксии и реоксигенации по 10 минут каждый [19]. На втором этапе билатерально выполняли необратимую окклюзию ОСА и через сутки изучали негАЗООБМЕННЫЕ функции легких. Летальность животных в серии составила 40%.

При сравнении параметров контрольных групп - ложнооперированных ( $n = 20$ ), в условиях гипоксических тренировок ( $n = 13$ ), а также

экспериментальных групп – в первые сутки ишемии мозга ( $n = 12$ ), при гипоксическом прекондиционировании ( $n = 9$ ) с использованием  $H$  – критерия Kruskal-Wallis были установлены значимые различия переменных: кровенаполнение легких [ $H = 10,99$ ;  $p = 0,012$ ], фосфолипиды [ $H = 13,67$ ;  $p = 0,003$ ], холестерин [ $H = 8,19$ ;  $p = 0,042$ ], ПН st [ $H = 12,53$ ;  $p = 0,007$ ], ПН min [ $H = 10,80$ ;  $p = 0,013$ ], индекс стабильности [ $H = 9,77$ ;  $p = 0,021$ ], активность фосфолипазы [ $H = 11,53$ ;  $p = 0,009$ ], АЧТВ артериальной крови [ $H = 16,24$ ;  $p = 0,001$ ], ПВ артериальной крови [ $H = 22,77$ ;  $p = 0,0001$ ], ПВ венозной крови [ $H = 16,39$ ;  $p = 0,001$ ], ХПа-зависимый фибринолиз артериальной крови [ $H = 22,83$ ;  $p = 0,0001$ ], ХПа-зависимый фибринолиз венозной крови [ $H = 19,07$ ;  $p = 0,0001$ ].

При дальнейшем межгрупповом сопоставлении параметров было установлено, что в условиях прекондиционирования содержание фосфолипидов составило 154,30 (139,00 – 197,10) мкмоль/г, что не отличалось от параметров у ложнопериоперированных животных [ $Z = -0,41$ ;  $p = 0,69$ ], но увеличилось на 46% относительно животных, которым проводили гипоксические тренировки [ $Z = -2,60$ ;  $p_1 = 0,009$ ], однако в 2,06 раза было меньше, чем при ишемии мозга [ $Z = -1,47$ ;  $p_2 = 0,014$ ]. Содержание холестерина и коэффициент фосфолипиды/холестерин соответствовали контрольным значениям (табл. 19). Активность фосфолипазы в данной группе была максимальной – 75,80 (56,10 – 89,40) ед. и на 143% превысила значения параметров у ложнопериоперированных животных [ $Z = -2,65$ ;  $p = 0,008$ ], на 30% - при гипоксических тренировках [ $Z = -2,43$ ;  $p_1 = 0,015$ ], а также на 46% - при ишемии мозга [ $Z = -2,31$ ;  $p_2 = 0,021$ ]. Поверхностная активность бронхоальвеолярных смывов у животных опытной группы оставалась низкой, как и при ишемии мозга. Минимальное поверхностное натяжение лаважной жидкости соответствовало результатам при ишемии мозга и составило 19,50 (17,85 – 20,75) мН/м [ $Z = -0,71$ ;  $p_2 = 0,48$ ], что превышало

значения как при гипоксических тренировках - 18,20 (18,00 – 18,40) мН/м [ $Z = -2,39$ ;  $p_1 = 0,017$ ], так и у ложноперирированных крыс - 17,40 (15,00 – 18,20) мН/м [ $Z = -3,00$ ;  $p = 0,003$ ]. Максимальное поверхностное натяжение также соответствовало параметрам при ишемии мозга и составило 33,00 (31,10 – 33,75) мН/м [ $Z = -0,82$ ;  $p_2 = 0,44$ ], вместо 36,00 (35,20 – 36,50) мН/м в контроле [ $Z = -3,31$ ;  $p = 0,01$ ]. Индекс стабильности при сочетанном воздействии был равен 0,49 (0,46 – 0,54) усл.ед., что не отличалось от параметра при ишемии мозга [ $Z = -1,34$ ;  $p_2 = 0,18$ ], но был меньше на 70% контрольных величин [ $Z = -3,53$ ;  $p = 0,0001$ ] и на 13% - в условиях гипоксии [ $Z = -2,48$ ;  $p_1 = 0,013$ ].

При ГПреК, как и при ишемии мозга, отметили интенсификацию процессов свободно-радикального окисления, однако количество ТБК-активных метаболитов в легочной ткани по сравнению с ишемией мозга уменьшилось в 1,7 раза [ $Z = -2,88$ ;  $p_2 = 0,004$ ], но было выше в 1,8 раза по сравнению с ложноперирированными животными [ $Z = -3,05$ ;  $p = 0,002$ ]. Одновременно уменьшилась активность каталазы легочной ткани и составила 9,94 (9,39 – 9,99) мМ/мин/г/сух.ост. [ $Z = -2,29$ ;  $p = 0,022$ ], [ $Z = -3,16$ ;  $p_1 = 0,002$ ], [ $Z = -3,39$ ;  $p_2 = 0,004$ ] (табл. 20).

Особенностью изменения водного баланса легких в условиях ГПреК явилось уменьшение органного кровенаполнения на 46% относительно ишемии мозга [ $Z = -2,67$ ;  $p_2 = 0,008$ ] и на 32% по сравнению с ложноперирированными животными [ $Z = -3,46$ ;  $p = 0,001$ ] (табл. 19). При этом кровенаполнение соответствовало параметрам, выявленным в условиях гипоксических тренировок [ $Z = -0,57$ ;  $p_1 = 0,569$ ], что может быть следствием гипоксической вазоконстрикции [29].

Таблица 19.

Основные параметры сурфактантной системы и водного баланса легких в условиях гипоксического  
прекондиционирования головного мозга

Показатели		Опытные группы				Контрольные группы			
		Ишемия мозга (1 сут.), n = 12		ГПреК (1 сут.), n = 9		Гипоксические тренировки, n = 13		Ложнооперированные, n = 20	
		Median	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Median	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Median	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Median	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>
Жидкость %	Общая	115,50	113,00-128,50	108,30##	105,13-110,53	98,53	97,12-103,33	108,18	96,88-121,10
	Экстравазкулярная	105,60	103,05-121,50	103,45##	101,23-105,22	93,77*	92,35-96,37	102,22	95,36-115,00
Кровенаполнение легких, %		9,30**	7,96-11,40	5,06**^^	4,44-5,31	4,91*	3,42-7,79	7,40	6,46-8,02
Фосфолипиды (общие), мкмоль/г		304,25**	277,55-329,80	154,30^##	139,00-197,10	105,36**	95,37-121,47	152,39	146,90-193,26
Холестерин, мкмоль/г		61,83	46,24-75,40	62,90	57,80-79,80	71,29	61,45-75,62	65,50	59,18-74,83
Фосфолипиды/Холестерин, усл.ед.		4,81**	4,39-6,71	2,40^^##	1,76-3,20	1,49*	1,29-1,85	2,24	1,70-2,80
Фосфолипаза (активность), ед		52,00**	40,88-66,60	75,80**^#	56,10-89,40	58,52**	55,14-63,62	31,20	27,40-36,50
ПН st, мН/м		30,30	27,65-32,00	28,70##	27,90-30,05	27,40*	26,80-27,60	30,80	26,80-32,60
ПН min, мН/м		19,60**	19,40-21,45	19,50**#	17,85-20,75	18,20	18,00-18,40	17,40	15,00-18,20
ПН max, мН/м		32,70**	30,90-33,15	33,00*	31,10-33,75	32,30**	31,65-33,00	36,00	35,20-36,50
Индекс стабильности, усл.ед.		0,45**	0,43-0,51	0,49**#	0,46-0,54	0,56**	0,54-0,59	0,70	0,63-0,75

Примечание: n- количество животных; \* p < 0,05, \*\* p ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с группой ложнооперированных животных (1сут.); # p<sub>1</sub> < 0,05, ## p<sub>1</sub> ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с гипоксическими тренировками; ^ p<sub>2</sub> < 0,05, ^^ p<sub>2</sub> ≤ 0,01 - различия статистически значимы по сравнению с ишемией мозга (1сут.).

Таблица 20.

Основные параметры системы гемостаза и свободно радикальных процессов легочной ткани в условиях гипоксического preconditionирования головного мозга

Показатели	Опытные группы				Контрольные группы			
	Ишемия мозга (1 сут.), n = 12		ГПреК (1 сут.), n = 9		Гипоксические тренировки, n = 13		Ложнооперированные, n = 20	
	Median	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Median	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Median	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Median	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>
ПВ артер. крови, с	7,90**	6,90-8,05	18,65***^^	16,65-23,90	28,00	23,20-29,70	30,80	24,60-32,30
ПВ вен. крови, с	8,20**	7,13-9,61	17,05**^^	15,25-18,40	18,30	15,20-22,40	19,10	17,00-21,50
ПВ артер/вен, усл.ед.	0,96**	0,85-1,11	1,06*	0,93-1,54	1,39	1,25-1,77	1,47	1,24-1,74
АЧТВ артер. крови, с	19,00**	16,20-19,60	25,90^^	22,55-29,00	28,10	22,60-31,40	28,35	25,30-32,25
АЧТВ вен. крови, с	22,50	20,50-27,20	22,40	19,08-32,10	19,60	17,70-23,70	18,00	17,90-20,01
АЧТВ артер/вен, усл.ед.	0,85**	0,71-0,94	1,14	0,87-1,30	1,39	1,19-1,54	1,49	1,29-1,65
XIIa-зав. фиб-з артер. крови, мин	15,27**	14,20-16,40	19,67***^^	18,31-21,76	9,80	7,70-10,50	9,56	8,92-9,79
XIIa-зав. фиб-з вен. крови, мин	14,33	13,30-14,50	23,66***^^	21,64-26,54	12,60	11,20-15,00	13,80	13,20-14,30
XIIa-зав. фиб-з артер/вен, усл.ед.	1,04**	0,94-1,13	0,85**^	0,76-0,93	0,77	0,66-0,82	0,69	0,66-0,70
Каталаза (активность), мМ/мин/г/сух.ост.	16,15**	14,75-18,74	9,94*^^##	9,39-9,99	12,69	12,07-14,20	12,66	10,74-20,69
МДА, мкмоль/г/сух.ост.	0,61**	0,47-0,81	0,36***^^	0,33-0,37	0,27	0,26-0,29	0,20	0,12-0,28

Примечание: n - количество животных; \* p < 0,05, \*\* p ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с группой ложнооперированных животных (1 сут.); # p<sub>1</sub> < 0,05, ## p<sub>1</sub> ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с гипоксическими тренировками; ^ p<sub>2</sub> < 0,05, ^^ p<sub>2</sub> ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с ишемией мозга (1 сут.).

Содержание общей и экстравазкулярной жидкости не отличалось от параметров при ишемии мозга и у ложноперирированных животных, но было выше, чем при гипоксических тренировках (табл. 19).

При сопоставлении гемостазиологических параметров у ложноперирированных животных и в условиях гипоксических тренировок статистически значимых различий не обнаружено. В качестве основной группы контроля использовали ложноперирированных животных (табл. 20).

В условиях ГПреК уменьшился коагуляционный потенциал в системном кровотоке, о чем свидетельствовало увеличение протромбинового времени на 108% по сравнению с ишемией мозга [ $Z = -3,47$ ;  $p_2 = 0,001$ ], однако оно не достигло контрольных величин [ $Z = -2,911$ ;  $p = 0,04$ ]. При этом тромбопластиновое время соответствовало контрольным значениям (табл. 20). При прохождении крови через сосуды малого круга кровообращения в условиях ГПреК гиперкоагуляция сохранялась, но проявлялась в меньшей степени, чем при ишемии мозга. Протромбиновое время увеличилось на 136% [ $Z = -3,78$ ;  $p_2 = 0,0001$ ], тромбопластиновое время – на 36% [ $Z = -2,85$ ;  $p_2 = 0,004$ ] по сравнению с ишемией мозга. Инверсия артерио-венозной разницы по гемостазиологическим показателям, выявленная при ишемии мозга, в условиях ГПреК не отмечалась. Однако изменения в системе фибринолиза, выявленные при ишемии мозга, в условиях гипоксического preconditionирования усугубились. Время XIIa-зависимого фибринолиза в системном кровотоке увеличилось на 65% относительно опытной группы [ $Z = -3,68$ ;  $p_2 = 0,0001$ ] и на 71% по сравнению с контролем [ $Z = -3,34$ ;  $p = 0,001$ ]. В артериальном секторе данный параметр также увеличился: на 29% по сравнению с ишемией мозга [ $Z = -3,27$ ;  $p_2 = 0,001$ ] и на 106% - по сравнению с контрольной группой животных [ $Z = -3,34$ ;  $p = 0,001$ ], но артерио-венозная разница по тесту XIIa-зависимого фибринолиза уменьшилась до 0,85 (0,76 – 0,93) вместо 1,04 (0,94 – 1,13) усл.ед. в условиях

ишемии мозга [ $Z = -2,23$ ;  $p_2 = 0,026$ ], при 0,69 (0,66 – 0,70) усл. ед. в контроле [ $Z = -2,65$ ;  $p = 0,008$ ].

Таким образом, в условиях гипоксического прекондиционирования сохраняются изменения поверхностной активности сурфактанта легких, индуцированные ишемией мозга, на фоне интенсификации фосфолипазного гидролиза и дисбаланса про- и антиоксидантов легочной ткани. Кровенаполнение легких, увеличенное при ишемии мозга, понизилось в условиях ГПреК. Наблюдалась оптимизация коагуляционного потенциала крови, значительно увеличенного в условиях ишемии мозга, при сохранении депрессии фибринолитической активности, в большей степени в системном кровотоке.

## **5.2. Негазообменные функции легких в условиях фармакологического прекондиционирования головного мозга**

Моделирование фармакологического прекондиционирования (ФПреК) осуществлялись посредством внутрибрюшинного введения аденозина (Новосибхимфарм, Россия) в дозе 750 мкмоль/кг за один час до окклюзии ОСА с обеих сторон [34]. Летальность животных составила 30%.

В качестве контрольных групп были использованы ложнооперированные животные ( $n = 20$ ), животные с внутрибрюшинным введением изотонического раствора натрия хлорида ( $n = 12$ ) и животные с внутрибрюшинным введением аденозина ( $n = 8$ ) (табл. 21, 22). При сопоставлении параметров в группах контроля с использованием  $H$  – критерия Kruskal-Wallis и по  $U$  – критерию Манна-Уитни статистически значимых различий не обнаружено, поэтому за основной контроль приняли параметры ложнооперированных животных.

При сравнении показателей контрольной ( $n = 20$ ) и экспериментальных групп в первые сутки ишемии мозга ( $n = 12$ ), в условиях ФПреК ( $n = 8$ ) с использованием  $H$  – критерия Kruskal-Wallis выявлены статистически значимые различия переменных: ПН min [ $H = 6,36$ ;  $p = 0,041$ ], ПН max [ $H = 9,66$ ;  $p = 0,014$ ], индекс стабильности [ $H = 9,91$ ;  $p = 0,007$ ], активность фосфолипазы [ $H = 6,45$ ;  $p = 0,04$ ], АЧТВ артериальной крови [ $H = 15,31$ ;  $p = 0,0001$ ], ПВ артериальной крови [ $H = 14,97$ ;  $p = 0,001$ ], ПВ венозной крови [ $H = 13,60$ ;  $p = 0,001$ ], ХПа-зависимый фибринолиз артериальной крови [ $H = 15,13$ ;  $p = 0,001$ ] и ХПа-зависимый фибринолиз венозной крови [ $H = 14,74$ ;  $p = 0,001$ ], активность каталазы [ $H = 10,99$ ;  $p = 0,004$ ], МДА [ $H = 5,99$ ;  $p = 0,05$ ]

При статистической обработке параметров  $U$  – критерием установлено, что в условиях ФПреК содержание фосфолипидов уменьшилось на 44% относительно ишемии мозга [ $Z = -2,08$ ;  $p_1 = 0,021$ ] и не отличалось от контроля [ $Z = -0,77$ ;  $p = 0,441$ ]. Содержание холестерина соответствовало значениям как экспериментальной [ $Z = -0,29$ ;  $p_1 = 0,77$ ], так и контрольной группы животных [ $Z = -1,68$ ;  $p = 0,094$ ] (табл. 21). При этом коэффициент фосфолипиды/холестерин был на 68% выше контрольных значений [ $Z = -2,58$ ;  $p = 0,01$ ]. Активность фосфолипазы также оставалась на высоком уровне и составила 41,03 (40,00 – 63,14) при 52,00 (40,88 – 66,60) ед. в условиях ишемии мозга [ $Z = -0,23$ ;  $p_1 = 0,82$ ] против 31,20 (27,40 – 36,50) ед. у ложнопериоперированных животных [ $Z = -2,95$ ;  $p = 0,003$ ].

Поверхностно-активные свойства сурфактанта снизились, но в меньшей степени, чем при ишемии мозга. Минимальное поверхностное натяжение бронхоальвеолярных смывов уменьшилось до 18,60 (17,60 – 18,80) против 19,60 (19,40 – 21,45) мН/м в опыте [ $Z = -2,50$ ;  $p_1 = 0,012$ ], но оставалось выше параметров контроля 17,40 (15,00-18,20) мН/м [ $Z = -2,05$ ;  $p = 0,04$ ]. Максимальное поверхностное натяжение было равным 33,40 (32,90 – 33,60), что соответствовало параметрам при ишемии мозга [ $Z = -1,03$ ;  $p_1 =$



0,31]. Статическое поверхностное натяжение соответствовало контрольным значениям [ $Z = -0,23$ ;  $p = 0,82$ ]. Вместе с тем, индекс стабильности альвеол увеличился на 27% относительно ишемии мозга [ $Z = -2,95$ ;  $p_1 = 0,003$ ], но не достиг контрольных величин [ $Z = -3,28$ ;  $p = 0,001$ ] (табл. 21).

Позитивные изменения в системе сурфактанта легких произошли на фоне уменьшения прооксидантной и повышения антиоксидантной активности легочной ткани. Содержание МДА-активных метаболитов, увеличенное при ишемии мозга до 0,61 (0,47 – 0,81), в условиях ФПреК снизилось до контрольных величин и составило 0,22 (0,11 – 0,37) мкмоль/г/сух. ост. [ $Z = -0,84$ ;  $p = 0,40$ ], [ $Z = -3,09$ ;  $p_1 = 0,002$ ]. Увеличилась активность каталазы легочной ткани до 17,30 (15,74-18,12) при 16,15 (14,75 – 18,74) в сравниваемой серии [ $Z = -2,44$ ;  $p_1 = 0,015$ ], вместо 12,66 (10,74 – 20,69) мМ/мин/г/сух.ост. в контроле [ $Z = -2,10$ ;  $p = 0,036$ ] (табл. 22). Выявленные корреляционные связи между каталазой и минимальным поверхностным натяжением ( $r_s = -0,823$ ;  $p < 0,05$ ), а также каталазой и индексом стабильности альвеол ( $r_s = 0,971$ ;  $p < 0,01$ ) косвенно свидетельствуют о значимости высокого антиоксидантного потенциала легочной ткани в оптимизации поверхностной активности выстилающего альвеолярного комплекса.

При анализе показателей водного баланса выявили увеличение органного кровенаполнения, как и при ишемии мозга, на 35% [ $Z = -2,58$ ;  $p = 0,01$ ] относительно контроля. Общая и экстравазкулярная жидкость легких соответствовали контрольным значениям (табл. 21).

Коагуляционный потенциал крови по сравнению с параметрами у животных при ишемии мозга понизился, но оставался высоким. В системном кровотоке протромбиновое время возросло на 102% по сравнению с сравниваемой серией [ $Z = -3,09$ ;  $p_1 = 0,002$ ], тромбопластиновое время сохранялось в пределах контрольных значений [ $Z = -1,40$ ;  $p = 0,25$ ].

Таблица 21.

Основные параметры сурфактантной системы и водного баланса легких в условиях фармакологического  
прекондиционирования головного мозга

Показатели		Опытные группы				Контрольные группы					
		Ишемия мозга (1 сут.), n = 12		ФПреК (1 сут.), n = 8		Введение 0,9% р-ра NaCl, n = 12		Введение аденозина, n = 8		Ложнооперированные, n = 20	
		Median	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Median	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Median	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Median	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Median	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>
Жид- кость	Общая, %	115,50	113,00-128,50	116,67	110,54-118,48	101,25	93,11-110,64	109,65	107,24-110,36	108,18	96,88-121,10
	Экстравазкулярная, %	105,60	103,05-121,50	103,57	105,57-107,82	94,48	89,11-105,60	102,48	101,08-103,32	102,22	95,36-115,00
Кровенаполнение легких, %		9,30**	7,96-11,40	9,96*	8,34-15,45	6,02	5,09-7,07	6,73	6,09-7,72	7,40	6,46-8,02
Фосфолипиды (общие), мкмоль/г		304,25**	277,55-329,80	177,55^	165,12-239,73	149,51	131,89-169,78	154,45	148,02-172,56	152,39	146,90-193,26
Холестерин, мкмоль/г		61,83	46,24-75,40	53,34	40,65-66,55	52,91	49,25-62,92	58,65	54,05-62,54	65,50	59,18-74,83
Фосфолипиды/Холестерин, усл.ед.		4,81**	4,39-6,71	3,77**	2,33-4,06	2,83	2,61-3,21	2,63	2,58-2,78	2,24	1,70-2,80
Фосфолипаза (активность), ед.		52,00**	40,88-66,60	41,03**	40,00-63,14	32,01	29,08-39,64	32,55	30,05-36,89	31,20	27,40-36,50
ПН st, мН/м		30,30	27,65-32,00	31,20	29,70-31,50	32,30	29,80-32,80	31,25	29,95-32,85	30,80	26,80-32,60
ПН min, мН/м		19,60**	19,40-21,45	18,60*^	17,60-18,80	17,10	16,70-17,60	17,60	16,50-17,80	17,40	15,00-18,20
ПН max, мН/м		32,70**	30,90-3,15	33,40**	32,90-33,60	37,20	34,00-37,70	36,50	35,50-37,00	36,00	35,20-36,50
Индекс стабильности, усл. ед.		0,45**	0,43-0,51	0,57**^^	0,57-0,60	0,72	0,68-0,75	0,71	0,65-0,76	0,7	0,63-0,75

Примечание: n- количество животных; \* p < 0,05, \*\* p ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с группой ложнооперированных животных (1 сут.); ^ p<sub>1</sub> < 0,05, ^^ p<sub>1</sub> ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с ишемией мозга (1 сут.).

Таблица 22.

Основные параметры системы гемостаза и свободно радикальных процессов легочной ткани в условиях фармакологического preconditionирования головного мозга

Показатели	Опытные группы				Контрольные группы					
	Ишемия мозга (1 сут.), n = 12		ФПреК (1 сут.), n = 8		Введение 0,9% р-ра NaCl, n = 12		Введение аденозина, n = 8		Ложнооперированные, n = 20	
	Median	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Median	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Median	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Median	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Median	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>
ПВ артер. крови, с	7,90**	6,90-8,05	25,90*^^	16,75-28,05	28,40	27,30-31,40	29,68	25,65-34,32	30,80	24,60-32,30
ПВ вен. крови, с	8,20**	7,13-9,61	16,60*^^	16,40-16,85	17,70	16,60-18,50	18,06	16,65-20,59	19,10	17,00-21,50
ПВ артер/вен, усл.ед.	0,96**	0,85-1,11	1,51^	1,02-1,67	1,61	1,58-1,80	1,64	1,5-1,67	1,47	1,24-1,74
АЧТВ артер. крови, с	19,00**	16,20-19,60	23,60*^^	22,10-25,70	34,30	31,00-36,80	29,65	27,05-34,56	28,35	25,30-32,25
АЧТВ вен. крови, с	22,50	20,50-27,20	21,00	19,70-21,75	21,10	19,20-22,40	19,45	18,25-21,85	18,00	17,90-20,01
АЧТВ артер/вен, усл.ед.	0,85**	0,71-0,94	1,07*^^	0,98-1,23	1,63	1,61-1,64	1,52	1,48-1,58	1,49	1,29-1,65
XIа-зав зав. фиб-з артер. кр., мин	15,27**	14,20-16,40	10,60^	9,60-11,50	9,80	7,70-10,50	9,75	8,85-10,05	9,56	8,92-9,79
XIIа-зав. фиб-з вен. крови, мин	14,33	13,30-14,50	9,80*^^	8,48-11,07	12,60	11,20-15,00	13,15	12,86-13,64	13,80	13,20-14,30
XIIа-зав. фиб-з артер/вен, усл.ед.	1,04**	0,94-1,13	1,14**	0,96-1,18	0,77	0,66-0,82	0,74	0,69-0,74	0,69	0,66-0,70
Каталаза (активность), мМ/мин/г/сух.ост.	16,15**	14,75-18,74	17,30*^	15,74-18,12	10,26	9,35-12,66	11,87	9,85-15,63	12,66	10,74-20,69
МДА, мкмоль/г/сух.ост.	0,61**	0,47-0,81	0,22^^	0,11-0,37	0,19	0,13-0,22	0,21	0,15-0,26	0,20	0,12-0,28

Примечание: n- количество животных; \* p < 0,05, \*\* p ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с группой ложнооперированных животных (1 сут.); ^ p<sub>1</sub> < 0,05, ^^ p<sub>1</sub> ≤ 0,01 – различия статистически значимы по сравнению с ишемией мозга (1 сут.).

В артериальном секторе ПВ увеличилось на 228% относительно ишемии мозга [ $Z = -3,51$ ;  $p = 0,0001$ ], но было меньше на 16% [ $Z = -2,24$ ;  $p = 0,025$ ] по сравнению с контролем. По тесту АЧТВ наблюдалась аналогичная динамика [ $Z = -3,04$ ;  $p_1 = 0,002$ ], [ $Z = -2,33$ ;  $p = 0,02$ ] (табл. 22). Оптимизация гемостазиологических параметров отразилась на артерио-венозной разнице, которая увеличилась как по ПВ до 1,51 (1,02 – 1,67) усл.ед. [ $Z = -2,13$ ;  $p_1 = 0,033$ ], [ $Z = -0,69$ ;  $p = 0,491$ ], так и по АЧТВ 1,07 (0,98 – 1,23) усл. ед. [ $Z = -2,59$ ;  $p_1 = 0,01$ ], [ $Z = -2,01$ ;  $p = 0,044$ ]. Наряду с оптимизацией коагуляционного потенциала крови в условиях ФПреК возрос и её фибринолитический потенциал. Время фибринолиза венозной крови уменьшилось на 23% по сравнению с ишемией мозга [ $Z = -3,21$ ;  $p_1 = 0,001$ ] и на 29% – относительно контрольных величин [ $Z = -3,26$ ;  $p = 0,001$ ]. В малом круге кровообращения время лизиса сгустка уменьшилось на 31% относительно сравниваемой группы [ $Z = -2,08$ ;  $p_1 = 0,037$ ] и достигло контроля [ $Z = -1,74$ ;  $p = 0,83$ ]. Артерио-венозная разница показателя составила 1,14 (0,96 – 1,18) [ $Z = -0,75$ ;  $p_1 = 0,45$ ], вместо 0,69 (0,66 – 0,70) усл. ед. в контроле [ $Z = -3,25$ ;  $p = 0,001$ ] (табл. 22).

Таким образом, в условиях ФПреК отмечается оптимизация поверхностно-активных свойств альвеолярного выстилающего комплекса, на фоне уменьшения прооксидантной и повышения антиоксидантной активности легочной ткани. Изменения водного баланса, индуцированные ишемией мозга, сохранялись. В системе гемостаза уменьшился коагуляционный потенциал крови на фоне увеличения её фибринолитической активности как в системном, так и легочном кровотоке.

## ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острое нарушение мозгового кровообращения занимает ведущее место в структуре церебро-васкулярных заболеваний и является важной медико-социальной и экономической проблемой, что обусловлено высокой смертностью и значительными расходами на лечение и медицинскую реабилитацию пациентов [36, 82, 170, 175]. Частыми осложнениями ишемии мозга наряду с расстройствами когнитивных функций, развитием неврологических синдромов, являются дизрегуляторные висцеропатии, в том числе с нарушениями в системе внешнего дыхания [32, 110, 181, 235, 245]. Мы в своих исследованиях проанализировали состояние негазообменных функций легких в динамике ишемического поражения мозга, в условиях пре- и посткондиционирования, и попытались выявить приоритетные направления и степень выраженности дизрегуляторных расстройств в разные сроки нарушения мозгового кровообращения.

Было установлено, что в острейшую фазу ишемии, через 3 часа после нарушения мозгового кровообращения, изменений в системе сурфактанта и водного баланса легких не наблюдалось. Однако значительно повысился коагуляционный потенциал крови в легочном кровотоке с уменьшением протромбинового ( $p = 0,001$ ) и тромбопластинового времени ( $p = 0,002$ ) и инверсией коэффициентов АЧТВ арт/вен, ПВ арт/вен, на фоне угнетения её фибринолитической активности ( $p = 0,001$ ) (рис. 9). Полагают, что интенсификация оксидативного стресса является одним из основных факторов нарушения реактивности эндотелия с последующим развитием эндотелиальной дисфункции, в том числе при ишемии мозга [9, 13, 36, 157]. Известно, что уже через 5 минут от начала ишемии повышается активность

перекисного окисления липидов с увеличением концентрации свободных радикалов как в структурах головного мозга, так и в системном кровотоке [6, 28, 46, 138]. Мы также определяли интенсификацию ПОЛ у экспериментальных животных с увеличением малонового диальдегида в легочной ткани ( $p = 0,02$ ) и одновременным повышением активности каталазы ( $p = 0,004$ ). Наличие прямой корреляционной связи между МДА и временем ХПа-зависимого фибринолиза артериальной крови ( $r_s = 0,72$ ,  $p < 0,05$ ), а также увеличение циркулирующих эндотелиальных клеток как в системном, так и в легочном кровотоке ( $p < 0,01$ ) подтверждает наличие стресс-индуцированной эндотелиальной дисфункции и свидетельствует о существенной роли угнетения фибринолитической активности крови в нарушениях в системе гемостаза.

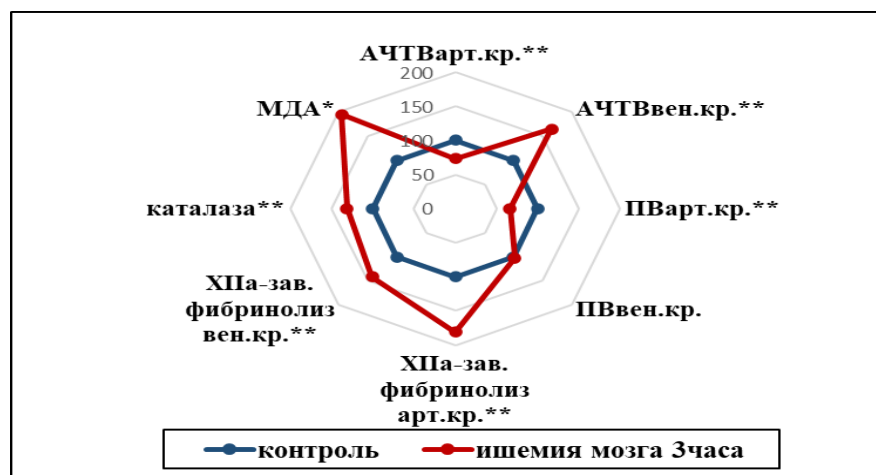


Рисунок 9. Показатели системы гемостаза, про- и антиоксидантной активности крови при острой ишемии головного мозга (3 часа).

Примечание: контроль – 100%; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$  – различия статистически значимы по сравнению с контролем.

Современные методы ведения больных с ишемическим инсультом предусматривают проведение тромболитической терапии, направленной на восстановление мозгового кровотока и уменьшение объема поражения ткани

головного мозга [36, 137, 176]. Исследования негемообменных функций легких выполненные через 3 часа после ишемии/реперфузии, позволили установить, что наблюдаемые изменения в системе гемостаза, выявленные при острой ишемии мозга, сохранялись при восстановлении кровотока с более выраженными расстройствами, что проявилось укорочением протромбинового ( $p, p_1 < 0,01$ ) и тромбопластинового ( $p, p_1 < 0,05$ ) времени артериальной крови. При этом, активность системы фибринолиза, как и при ишемии мозга, была низкой с увеличением времени лизиса эуглобулинового сгустка как в венозном ( $p = 0,008$ ), так и в артериальном секторе ( $p = 0,004$ ) (рис. 10).

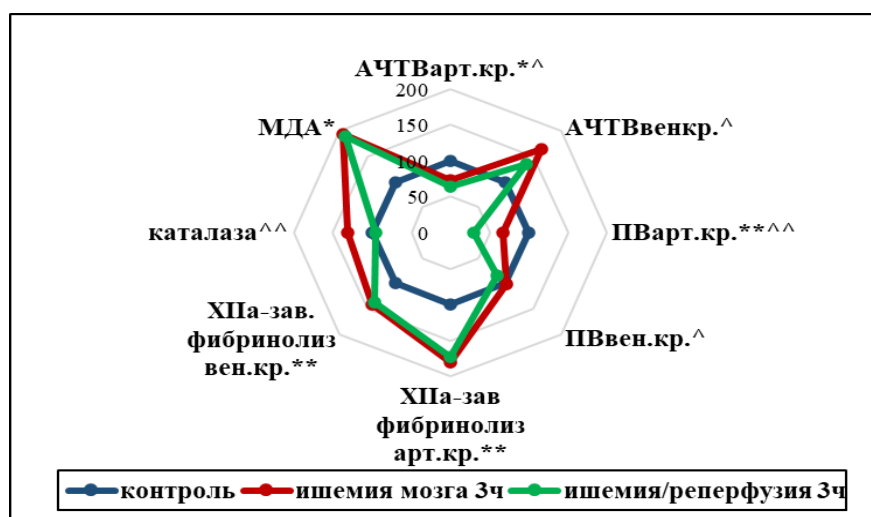


Рисунок 10. Показатели системы гемостаза, про- и антиоксидантной активности крови при ишемии/реперфузии головного мозга (3 часа).

Примечание: контроль – 100 %; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$  – различия статистически значимы по сравнению с контролем; ^  $p_1 < 0,05$ , ^^  $p_1 \leq 0,01$  – по сравнению с острой ишемией мозга (3 часа).

Известно, что одним из факторов повышения коагуляционного потенциала крови при реперфузионном поражении головного мозга является выброс в циркулирующий кровоток активных форм кислорода [138, 140, 185]. В работах Кличханова Н.К. с соавт. (2018) выявлено, что через 1 час

после восстановления мозгового кровотока в синаптических окончаниях нейронов увеличивается содержание МДА на 78% и одновременно угнетается антиоксидантная защита клеток вследствие снижения активности каталазы на 69%. В наших исследованиях увеличение МДА активных метаболитов в легочной ткани также наблюдалось на фоне снижения активности каталазы ( $p_1 = 0,004$ ) (рис. 10). Одновременно выявили корреляционные связи между параметрами гемостаза и МДА, как и при ишемии мозга: между МДА и АЧТВ артериальной крови ( $r_s = -0,71$ ,  $p < 0,05$ ), а также между XIIa-зависимым фибринолизом и АЧТВ артериальной крови ( $r_s = -0,63$ ,  $p < 0,05$ ). Наряду с изменениями в системе гемостаза наблюдали нарушение биофизических свойств сурфактанта с уменьшением индекса стабильности альвеол ( $p = 0,005$ ,  $p_1 = 0,02$ ). Согласно литературным данным, продукты липопероксидации в условиях снижения антиоксидантной защиты обеспечивают не только формирование эндотелиальной дисфункции, но и оказывают деструктивное влияние на легочную ткань с нарушением поверхностно-активных свойств сурфактанта [73, 98, 101].

Для уменьшения эффектов реперфузионного повреждения ишемизированных тканей и активации эндогенных саногенетических программ восстановление кровотока осуществляют в режиме посткондиционирования [15, 17, 117, 186, 258].

Однако проведенные исследования в ранние сроки (3 часа) ишемии/постК не выявили позитивных изменений в системе гемостаза с сохранением гиперкоагуляции крови, как и в условиях ишемии/реперфузии. Отмечали повышение коагуляционного потенциала крови в системном и легочном кровотоке с уменьшением ПВ ( $p$ ,  $p_1 < 0,05$ ) и АЧТВ ( $p$ ,  $p_1 < 0,01$ ), угнетением системы фибринолиза ( $p < 0,01$ ,  $p_1 < 0,05$ ) (рис. 11). Известно, что одними из ключевых эффекторов нейропротекции в условиях ишемии/постК являются ферменты антиоксидантной защиты, обеспечивающие снижение



уровня МДА в тканях головного мозга [258]. Однако в легочной ткани в условиях ишемии/постК высокий уровень активных метаболитов липопероксидации сохранялся ( $p = 0,02$ ), хотя снижения активности каталазы, как при ишемии/реперфузии не наблюдалось ( $p = 0,065$ ) (рис. 11). Корреляционные связи между МДА и параметрами гемостаза в условиях ишемии/постК, как и при ишемии/реперфузии сохранялись, а именно: МДА и ПВ артериальной крови ( $r_s = -0,75$ ,  $p < 0,05$ ), МДА и временем ХПа-зависимого фибринолиза артериальной крови ( $r_s = 0,80$ ,  $p < 0,05$ ). Их наличие, а также циркулирующие эндотелиальные клетки в артериальной и венозной крови ( $p < 0,05$ ) подтверждают развитие эндотелиальной дисфункции независимо от режима восстановления мозгового кровотока.

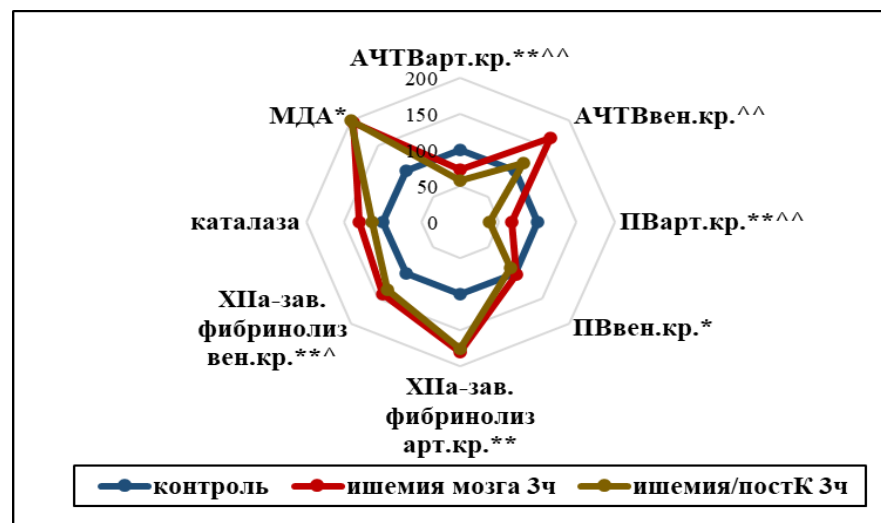


Рисунок 11. Показатели системы гемостаза, про- и антиоксидантной активности крови при ишемии/постК головного мозга (3 часа).

Примечание: контроль – 100 %; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$  – различия статистически значимы по сравнению с контролем; ^  $p_1 < 0,05$ , ^^  $p_1 \leq 0,01$  – по сравнению с острой ишемией мозга (3 часа).

Вместе с тем, в условиях постК, в отличие от ишемии/реперфузии в ранние сроки восстановления церебрального кровообращения изменений поверхностно-активных свойств сурфактанта легких не отмечалось ( $p = 0,40$ ,

$p_1 = 0,71$ ), что, вероятно, обусловлено менее выраженным деструктивным потенциалом активных форм кислорода в условиях оптимальной антиоксидантной активности легочной ткани.

Исследования, проведенные через сутки в динамике постишемического восстановления мозгового кровотока, позволили выявить однотипные изменения сурфактантной системы легких, как при реперфузии (1 сут.), так и постК, которые проявились уменьшением фосфолипидов бронхоальвеолярных смывов ( $p < 0,05$ ,  $p_1$ ,  $p_2 < 0,01$ ), повышением минимального ( $p_2 < 0,05$ ), максимального поверхностного натяжения ( $p$ ,  $p_2 < 0,05$ ) и уменьшением индекса стабильности альвеол ( $p < 0,05$ ) (рис. 12).

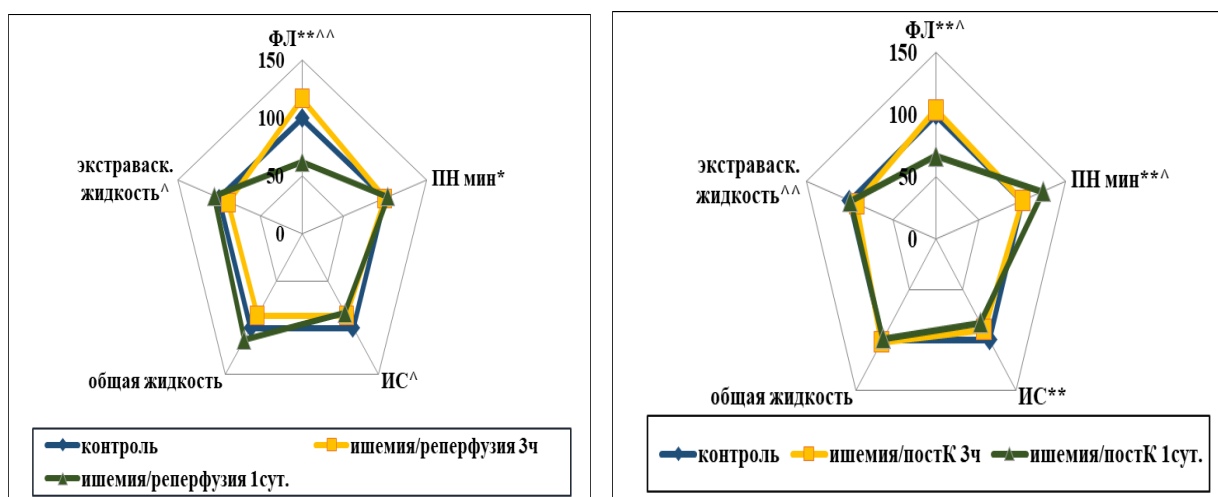


Рисунок 12. Показатели сурфактантной системы и водного баланса легких при ишемии/реперфузии и ишемии/постК (3 часа и 1 сут.) головного мозга.

Примечание: контроль – 100 %; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$  – различия статистически значимы по сравнению с контролем; ^  $p_1 < 0,05$ , ^^  $p_1 \leq 0,01$  – по сравнению с ишемией/реперфузией (3 часа) и ишемией/постК (3 часа).

Аналогичные изменения липидного состава сурфактанта с низкой поверхностной активностью наблюдали Васильева Н.Н., Брындина И.Г. (2012) в условиях нейрогенного стресса, что авторы связывали с действием

катехоламинов на метаболизм поверхностно-активных липидов и активацией ПОЛ.

Оценка про- и антиоксидантной активности легочной ткани в динамике восстановления мозгового кровотока показала, что в условиях ишемии/реперфузии уровень МДА оставался высоким ( $p < 0,05$ ), а при постК (1 сут.) уменьшался ( $p_1 < 0,05$ ). При этом активность каталазы легких через 1 сутки ишемии/реперфузии возросла и достигла контрольных значений ( $p_2 = 0,003$ ), а в условиях постК – значительно увеличилась ( $p = 0,004$ ) (рис. 13, 14). Аналогичные изменения активности каталазы и повышение активности супероксиддисмутазы определяли в нейронах гиппокампа, коры и стриатума через сутки после постК [117], что подтверждает нейропротективный эффект данного режима восстановления мозгового кровообращения.

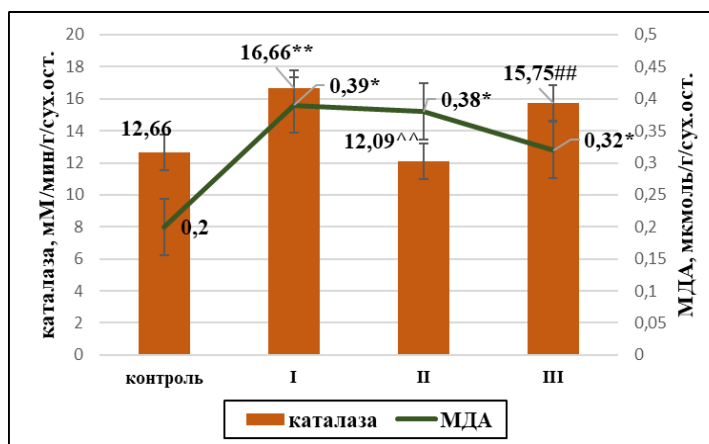


Рисунок 13. Показатели про-, и антиоксидантной активности легочной ткани при ишемии/реперфузии (3 часа и 1 сут.) головного мозга.

Примечание: медиана, 25–, 75– квартили; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  – различия статистически значимы по сравнению с контролем; ^  $p_1 < 0,05$ , ^^  $p_1 \leq 0,01$  – по сравнению с ишемией мозга (3 часа); #  $p_2 < 0,05$ , ##  $p_2 \leq 0,01$  – по сравнению с ишемией/реперфузией (3 часа). I – ишемия мозга (3 часа), II – ишемия/реперфузия (3 часа), III – ишемия/реперфузия (1 сут.).

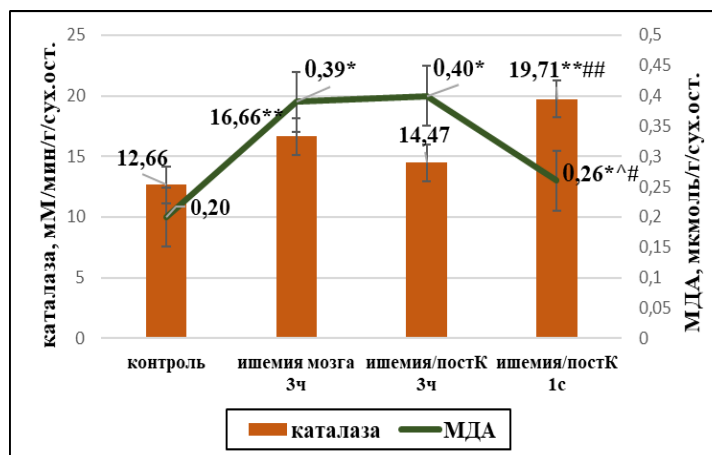


Рисунок 14. Показатели про-, и антиоксидантной активности легочной ткани при ишемии/постК (3 часа и 1 сут.) головного мозга.

Примечание: медиана, 25–, 75– квантили; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$  – различия статистически значимы по сравнению с контролем; ^  $p_1 < 0,05$ , ^^  $p_1 \leq 0,01$  – по сравнению с ишемией мозга (3 часа); #  $p_2 < 0,05$ , ##  $p_2 \leq 0,01$  – по сравнению с ишемией /постК (3 часа).

Выявленное повышение антиоксидантной активности легочной ткани в динамике постК, а также наличие корреляции между МДА и каталазой легких ( $r_s = 0,59$ ,  $p < 0,05$ ), можно рассматривать как проявление реализации органных саногенетических программ. Об этом косвенно свидетельствует отсутствие изменений водного баланса легких через сутки после восстановления мозгового кровотока в режиме постК. В то время в условиях ишемии/реперфузии на фоне сохранения высокой прооксидантной активности увеличивается объем общей ( $p_1 = 0,03$ ) и экстраваскулярной жидкости легочной ткани ( $p_1 = 0,003$ ) (рис. 12). Однако при реперфузии также наблюдаются проявления активации механизмов саногенеза с оптимизацией гемостаз-корректирующей функции легких, что проявляется уменьшением коагуляционного потенциала крови в системе малого круга кровообращения ( $p_1 = 0,009$ ). Однако полного восстановления тромбопластинового ( $p < 0,01$ ) и протромбинового ( $p < 0,01$ ) времени артериальной крови не наблюдалось (рис. 15).

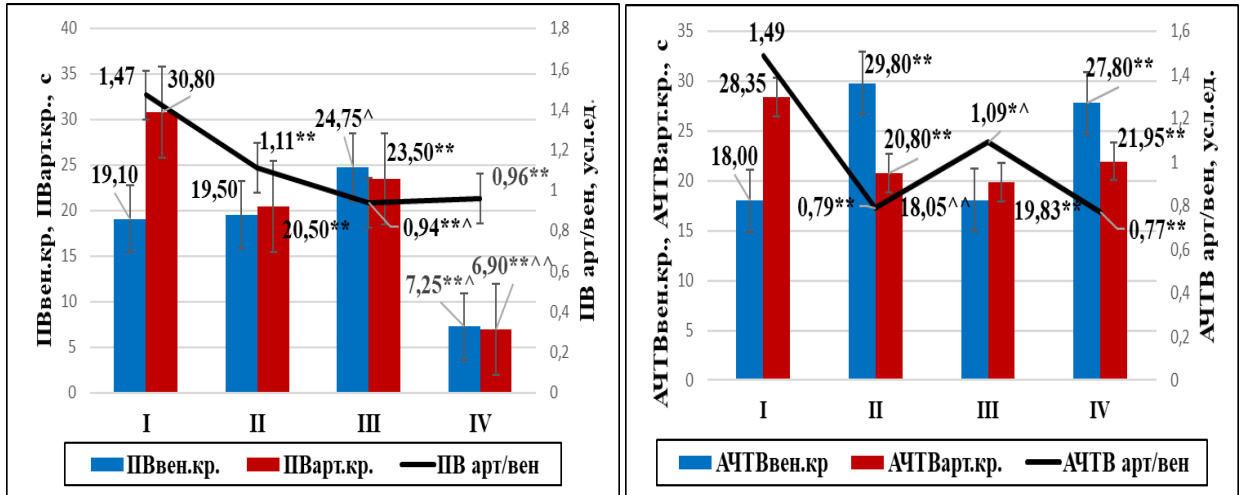


Рисунок. 15. Показатели системы гемостаза при ишемии мозга (3 часа), при ишемии/реперфузии (1 сут.) и ишемии/постК (1 сут.) головного мозга. Примечание (здесь и рис. 16): медиана, 25–, 75– квантили; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$  – различия статистически значимы по сравнению с контролем; <sup>^</sup>  $p_1 < 0,05$ , <sup>^^</sup>  $p_1 \leq 0,01$  – по сравнению с острой ишемией мозга (3 часа). I – контроль; II – ишемия мозга (3 часа), III – ишемия/реперфузия (1 сут.); IV – ишемия/постК (1 сут.).

Вероятно, позитивные изменения в системе гемокоагуляции были обусловлены восстановлением фибринолитической активности крови как в системном, так и легочном кровотоке ( $p > 0,05$ ) (рис. 16). При восстановлении мозгового кровотока в режиме ишемии/постК, напротив, изменения гемостазиологических параметров были более выраженными. Коагуляционный потенциал артериальной крови возрастал в большей степени со значительным уменьшением протромбинового времени ( $p = 0,001$ ), в сочетании с еще большим угнетением её фибринолитической активности в венозном ( $p = 0,01$ ) и артериальном секторах ( $p = 0,001$ ) (рис. 15, 16).

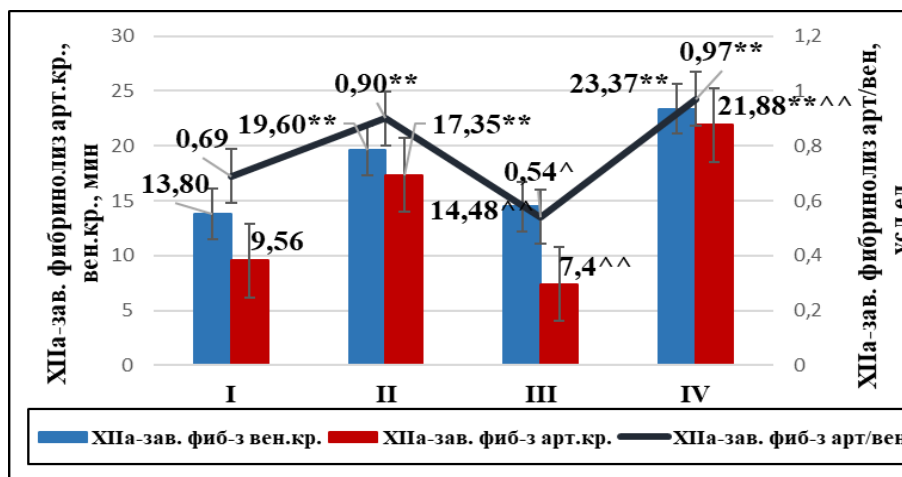


Рисунок. 16. Показатели системы фибринолиза при ишемии мозга (3 часа), ишемии/реперфузии (1 сут.) и ишемии/постК (1 сут.) головного мозга.

Примечание: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$  – различия статистически значимы по сравнению с контролем; ^  $p_1 < 0,05$ , ^^  $p_1 \leq 0,01$  – по сравнению с острой ишемией мозга (3 часа).

Таким образом, несмотря на оптимизацию про- и антиоксидантной активности легочной ткани в условиях ишемии/постК усугублялись проявления гемостатической формы эндотелиальной дисфункции. Как известно, ее индукторами наряду с активными формами кислорода являются напряжение сдвига, а также гиперцитокинемия [13, 109, 196], развитие которой при использовании режима постК описано в исследованиях Щербак Н.С. с соавт. (2020), что, по мнению авторов, обусловлено активацией микроглии в ишемизированной зоне мозга в условиях ее вторичной гипоксии.

Установлено, что летальность пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, достигает 35% в течение первых 21 суток [82, 93, 170]. При этом основная причина смертности в отсроченное время ишемии мозга связана с дисрегуляцией сердечно-сосудистой деятельности и системы внешнего дыхания с последующим развитием легочных осложнений, таких как нейрогенный отек легких, застойные пневмонии, органнй ДВС-синдром [71, 110, 218, 245].

В связи с этим, следующим этапом наших исследований явилось изучение негазообменных функций легких в динамике экспериментальной ишемии мозга.

Факторный анализ исследуемых параметров позволил установить, что в острый период ишемии, с первого по 21 день нарушения мозгового кровообращения, приоритетным направлением расстройств исследуемых легочных функций явилось нарушение контроля водного баланса легких с нарастанием органной гипергидратации и увеличением объема экстраваскулярной жидкости в динамике ишемического поражения мозга.

Через сутки после ишемии мозга у выживших животных (летальность 37%) увеличилось кровенаполнение легких ( $p = 0,009$ ), которое в структуре ведущего фактора имело максимальную факторную нагрузку (рис. 17). Данный параметр был взаимосвязан с показателями поверхностной активности сурфактанта (ПНst., ПНmax.), прооксидантной активностью легочной ткани (МДА) и временем ХПа-зависимого фибринолиза артериальной крови.

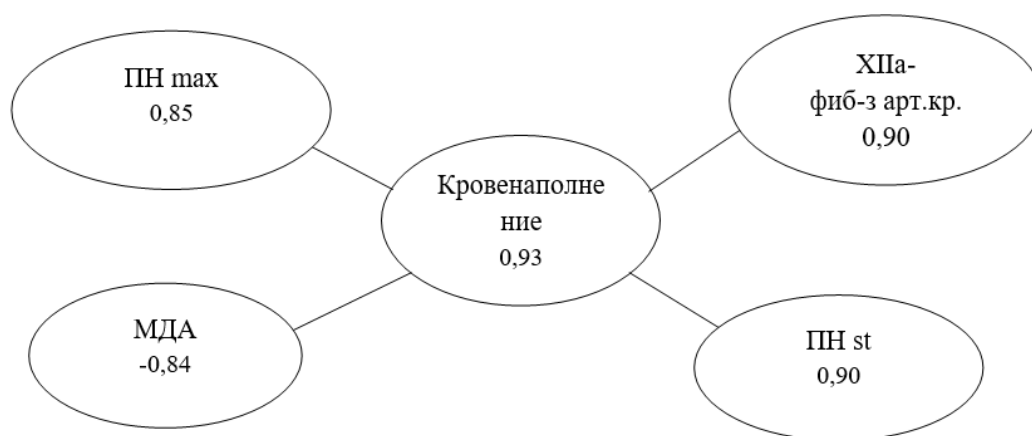


Рисунок 17. Влияние организационного фактора (ишемия головного мозга в первые сутки эксперимента) на структуру ведущей компоненты.

Подобная факторная структура позволяет предположить, что высокое кровенаполнение легких в первые сутки ишемии не обеспечивало оптимума перфузии легочной ткани, о чем косвенно свидетельствует угнетение системы фибринолиза ( $p = 0,001$ ) (рис. 22) и повышение коагуляционного потенциала крови в системе малого круга кровообращения (рис. 23, 24).

Выявленные изменения в системе гемостаза свидетельствуют о высоком риске тромбоэмболических осложнений, которые могут усугубить расстройства гемодинамики легких [72, 83, 114]. Еще одним фактором, влияющим на легочной кровоток в ранние сроки ишемии мозга, может быть повышение продукции простагландинов в условиях высокой активности фосфолипазного гидролиза ( $p = 0,0001$ ) (рис. 18), с последующей вазодилатацией сосудов и повышением органного кровенаполнения [26]. Кроме того, не исключено развитие венозного застоя в легочной ткани в условиях сердечной недостаточности, вероятность которой при инсультах по данным Рябинкиной Ю.В. с соавт. (2015) весьма высока.

Известно, что ишемия мозга сопровождается развитием стресс-индуцированного состояния с последующей гиперкатехоламинемией и интенсификацией ПОЛ [28, 111]. Уже через 5 минут после нарушения мозгового кровотока в крови увеличивается уровень первичных и вторичных продуктов липопероксидации, с максимальной их концентрацией в первые сутки от момента окклюзии мозговой артерии [28, 138, 200]. Полученные нами результаты также отражают высокую активность ПОЛ в первые сутки ишемии мозга с увеличением МДА в легочной ткани в 2,9 раза относительно контрольных цифр ( $p = 0,003$ ) (рис. 18). О значимости интенсификации ПОЛ при ишемии мозга свидетельствует включение МДА в структуру ведущего фактора и его взаимодействие с параметрами гемостаза и поверхностной активности сурфактанта.



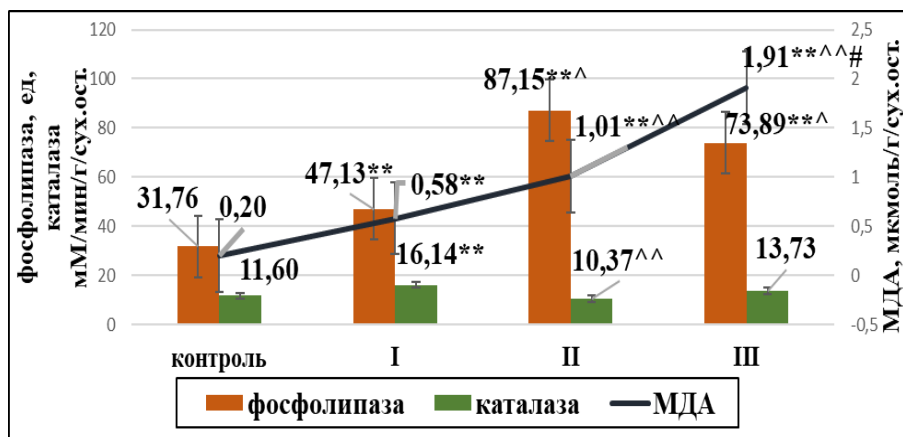


Рисунок 18. Показатели активности фосфолипазы, каталазы и содержания активных метаболитов в легочной ткани в динамике неполной глобальной ишемии головного мозга.

Примечание: I – ишемия мозга 1 сут., II – ишемия мозга 10 сут., III – ишемия мозга 21 сут.; здесь и далее: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$  – статистически значимые различия по сравнению с контролем; ^  $p_1 < 0,05$ , ^^  $p_1 \leq 0,01$  – по сравнению с ишемией мозга (1 сут.); #  $p_2 < 0,05$ , ##  $p_2 \leq 0,01$  – по сравнению с ишемией мозга (10 сут.).

Известно, что активные формы кислорода совместно с высокой фосфолипазной активностью обладают высоким деструктивным потенциалом, в том числе на альвеоло-капиллярную мембрану, что нашло подтверждение в наших исследованиях. Ухудшились биофизические свойства сурфактанта с увеличением минимального поверхностного натяжения ( $p < 0,01$ ) и уменьшением индекса стабильности альвеол ( $p < 0,01$ ) (рис. 19).

При этом содержание фосфолипидов в его составе увеличилось, что может быть результатом как усиления их синтеза, так и секреции альвеолоцитами 2 типа при стресс-индуцированном состоянии [8, 11]. Данные о роли катехоламинов в контроле метаболизма сурфактанта весьма противоречивы, однако в ряде исследований с использованием различных экспериментальных моделей также выявили стимулирующий эффект катехоламинов на продукцию фосфолипидов выстилающего комплекса альвеол [118, 119].

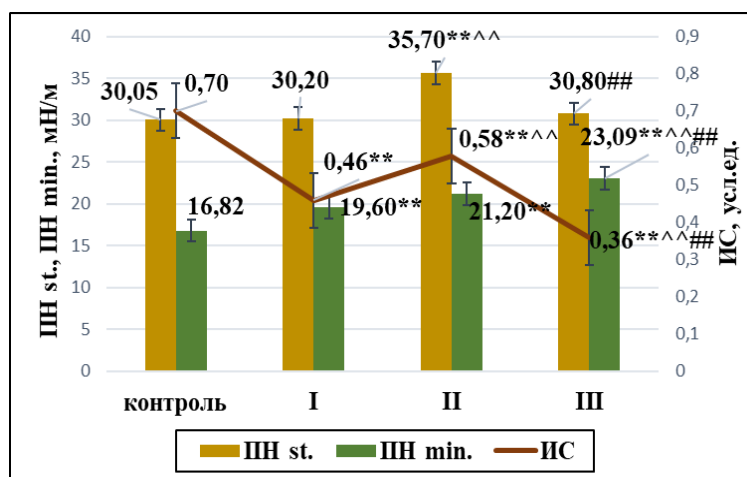


Рисунок 19. Показатели поверхностной активности легких в динамике неполной глобальной ишемии головного мозга.

Примечание: I – ишемия мозга 1 сут., II – ишемия мозга 10 сут., III – ишемия мозга 21 сут.

Исследования, проведенные на 10-е сутки ишемии мозга, позволили установить расширение вклада первого фактора до 47,92% в совокупную дисперсию относительно 37,99% в первые сутки ишемии с увеличением числа параметров в факторной структуре, что отражает повышение напряженности механизмов контроля негазообменных функций легких (рис. 20). В ведущем факторе наряду с кровенаполнением легких представлены общая и экстраваскулярная жидкость, что позволяет предположить значимость контроля водного баланса легких в динамике ишемии мозга, несмотря на отсутствие изменений абсолютных значений данных параметров. Это подтверждают результаты макроскопических исследований легких умерших животных (летальность - 45%). Выявлены признаки их полнокровия, наличия множественных разнофокусных зон кровоизлияний, тестовидная консистенция органов.

Особенностью структуры ведущего фактора на 10 сутки ишемии мозга явилась взаимосвязь параметров водного баланса и сурфактантной системы легких (рис. 20) с максимальной факторной нагрузкой параметра ПНmax.

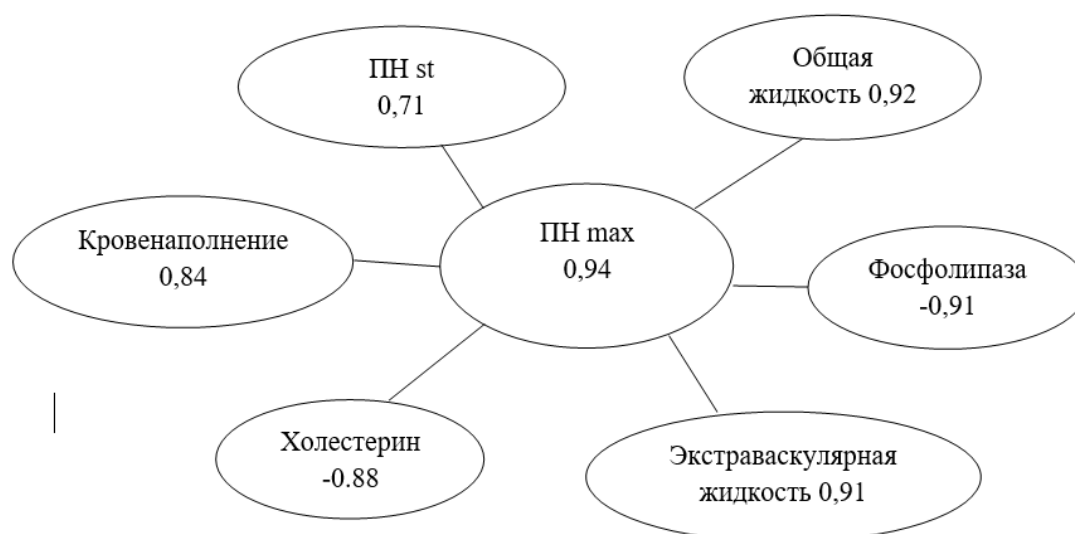


Рисунок 20. Влияние организационного фактора (ишемия головного мозга на 10 сутки эксперимента) на структуру ведущей компоненты.

Выявленные изменения биофизических свойств сурфактанта с увеличением ПНmin., ПНmax., ПНst. могли быть результатом прогрессивного нарастания активности фосфолипазы А<sub>2</sub> ( $p < 0,01$ ,  $p_1 < 0,05$ ), имеющей корреляционные связи со статическим поверхностным натяжением ( $r_s = -0,582$ ,  $p \leq 0,05$ ), максимальным поверхностным натяжением ( $r_s = -0,818$ ,  $p < 0,01$ ), также включенной в структуру первого фактора.

Наряду с повышением фосфолипазного гидролиза прогрессивно нарастает содержание активных форм кислорода в легочной ткани ( $p < 0,01$ ;  $p_1 < 0,05$ ) на фоне снижения активности каталазы ( $p_1 < 0,01$ ) (рис. 18). Аналогичное повышение ПОЛ с одновременным снижением активности глутатионредуктазы в структурах головного мозга отмечала Зарубина И.В. с соавт. (2016).

Еще одним звеном патогенеза развития сурфактантопатии в условиях ишемии может быть изменение качественного состава липидов сурфактанта. В частности, в факторной структуре выявлена взаимосвязь параметров поверхностной активности с содержанием холестерина бронхоальвеолярных

смывах (рис. 20) и его уменьшение на 10 сут. ишемии мозга ( $p < 0,01$ ,  $p_1 < 0,01$ ) (рис. 21).

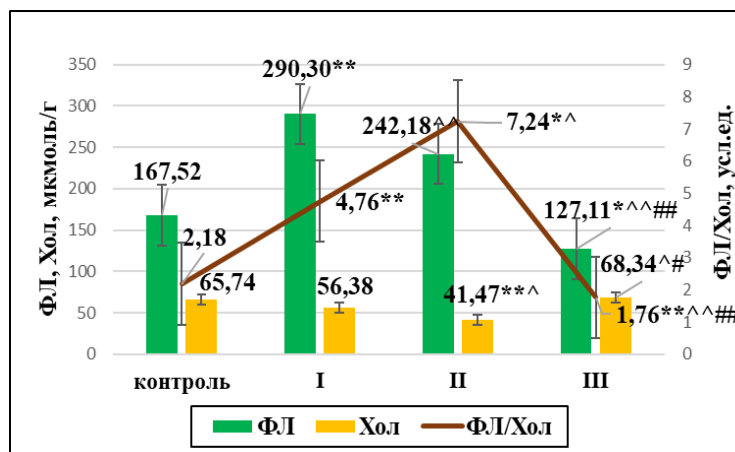


Рисунок 21. Показатели компонентов сурфактантной системы легких в динамике неполной глобальной ишемии мозга.

Примечание: I – ишемия мозга 1 сут., II – ишемия мозга 10 сут., III – ишемия мозга 21 сут.

По данным Bernhard W. (2016) наличие холестерина в составе сурфактанта стабилизирует альвеоло-капиллярную мембрану, а его уменьшение приводит к снижению поверхностной активности легких, а по данным Михайлова В.П. (2002) ухудшает резистентность легочной ткани к развитию отека. Наряду с уменьшением холестерина в составе сурфактанта также снизилось содержание фосфолипидов относительно ранних сроков ишемии мозга ( $p < 0,01$ ,  $p_1 < 0,05$ ) (рис. 21).

В системе гемостаза на десятые сутки эксперимента отмечали повышение фибринолитического потенциала крови в малом круге кровообращения с восстановлением времени XIIa-зависимого фибринолиза артериальной крови до контрольных значений ( $p > 0,05$ ;  $p_1 < 0,01$ ) и уменьшением артерио-венозной разницы по данному показателю ( $p < 0,05$ ;  $p_1 < 0,01$ ) (рис. 22).

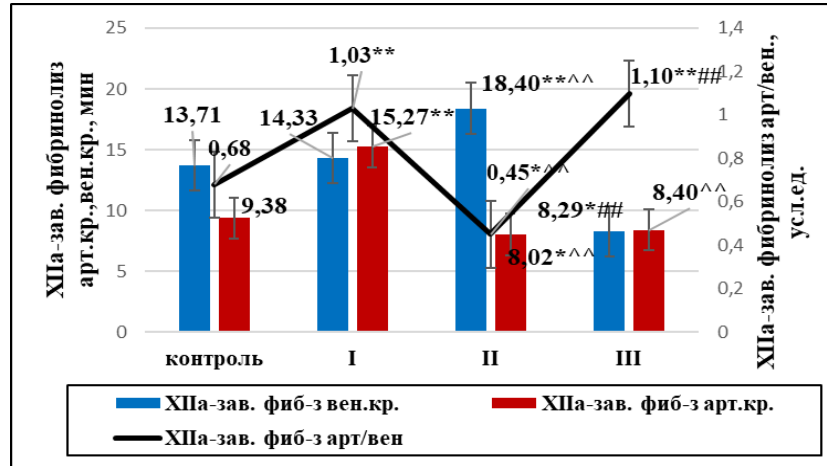


Рисунок 22. Показатели системы фибринолиза в динамике неполной глобальной ишемии головного мозга.

Примечание: I – ишемия мозга 1сут., II – ишемия мозга 10сут., III – ишемия мозга 21сут.

Вероятно, это обусловило понижение коагуляционного потенциала крови относительно ранних (1 сут.) сроков ишемии мозга (рис. 23, 24), однако полного восстановления АЧТВ (р <0,05) и ПВ (р <0,01) не произошло.

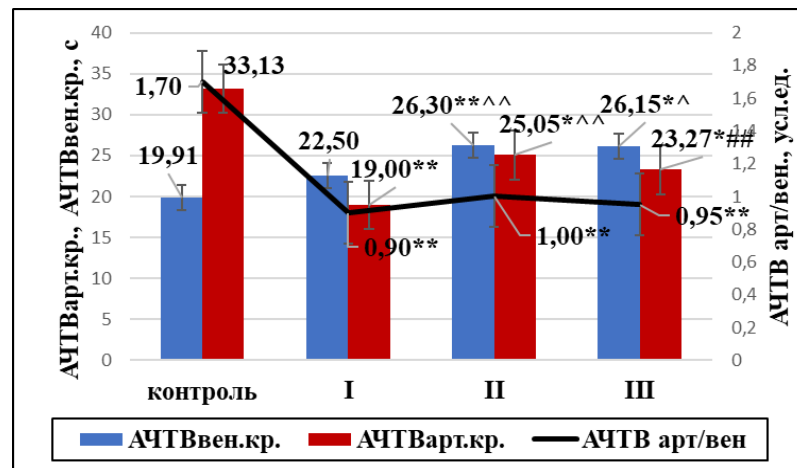


Рисунок 23. Показатели системы гемостаза в динамике неполной глобальной ишемии головного мозга.

Примечание: I – ишемия мозга 1сут., II – ишемия мозга 10 сут., III – ишемия мозга 21 сут.

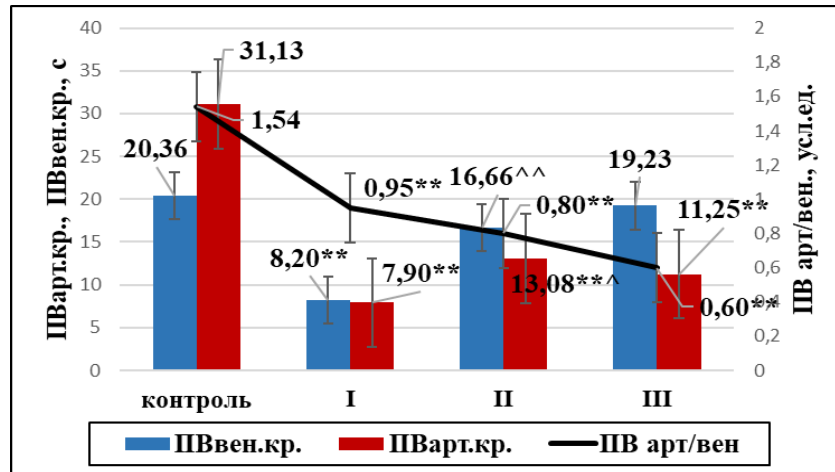


Рисунок 24. Показатели системы гемостаза в динамике неполной глобальной ишемии головного мозга.

Примечание: I – ишемия мозга 1 сут., II – ишемия мозга 10 сут., III – ишемия мозга 21 сут.

Данные изменения в системе гемостаза в условиях эксперимента могут рассматриваться как реализация саногенетических программ, направленных на поддержание оптимума перфузии легких, за счет выброса тканевого активатора плазминогена, основным источником которого является легочная ткань [98, 192].

К 21 суткам ишемии мозга напряженность механизмов контроля негазообменных функций легких возросла еще в большей степени, о чем свидетельствует увеличение вклада первого фактора до 52,16% в совокупную дисперсию с максимальной факторной нагрузкой параметра экстраваскулярная жидкость (рис. 25). Значительные изменения водного баланса характеризовались развитием гипергидратации легких с увеличением кровенаполнения ( $p = 0,009$ ), общей ( $p = 0,002$ ) и внесосудистой жидкости ( $p = 0,04$ ).

Известно, что основным звеном патогенеза развития нейрогенного отека легких является мембраногенный фактор [63, 112]. Наличие в факторной структуре параметров прогрессивно нарастающего МДА ( $p, p_1 < 0,01$ ;  $p_2 < 0,05$ ), активности фосфолипазы ( $p < 0,01$ ;  $p_1 < 0,05$ ), обладающих

высоким деструктивным потенциалом на альвеоло-капиллярную мембрану, подтверждает его роль в развитии отека легких (рис. 18, 25).

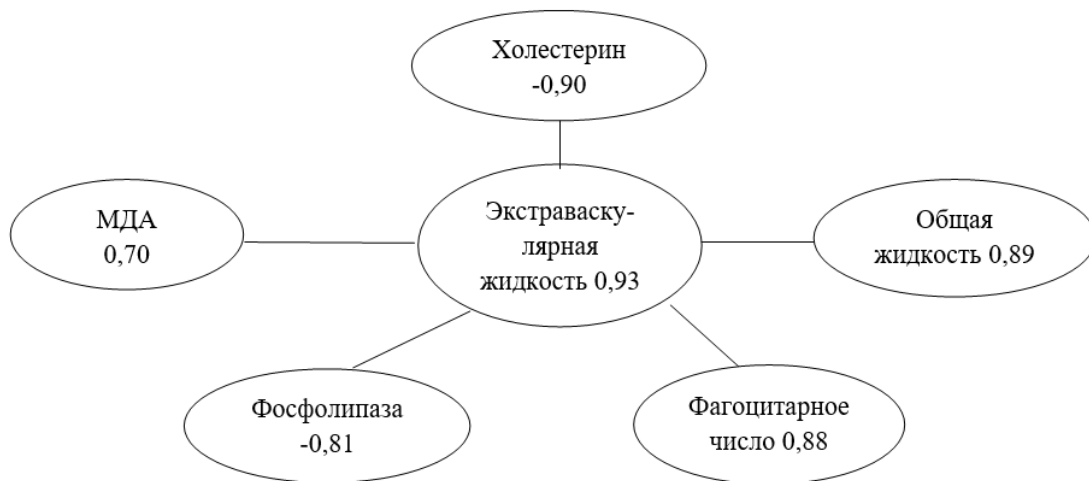


Рисунок 25. Влияние организационного фактора (ишемия головного мозга на 21 сутки эксперимента) на структуру ведущей компоненты.

Особенностью структуры ведущего фактора на 21 сутки эксперимента явилось включение в его состав фагоцитарного числа (рис. 25), которое прогрессивно уменьшалось в динамике ишемии мозга ( $p, p_1 < 0,01$ ) (рис. 26).

Содержание макрофагов в составе бронхо-альвеолярных смывов, увеличенное в первые сутки ишемии ( $p < 0,01$ ), также уменьшилось к 21 суткам эксперимента ( $p, p_1, p_2 < 0,01$ ), в динамике ишемии снижался фагоцитарный индекс ( $p < 0,05; p_1, p_2 < 0,01$ ). Установлено, что в структурах мозга в отдаленные сроки ишемии определяется повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- $\alpha$ ) [36, 149, 249], с последующей инсульт-индуцированной иммуносупрессией, которая проявляется периферической лимфопенией, дисбалансом цитокинов в системном кровотоке, уменьшением продукции интерферона- $\gamma$  [108, 141, 181]. Угнетение системного иммунного ответа, по мнению авторов, обусловлено активацией симпато-адреналовой системы под действием

провоспалительных цитокинов в структурах головного мозга [196, 255]. Полученные нами результаты свидетельствуют о прогрессирующем угнетении активности клеточных факторов врожденного иммунитета с последующим снижением органной резистентности и повышением риска развития воспалительных процессов в легочной ткани в отдаленные сроки ишемии. Эти эффекты могли быть обусловлены действием катехоламинов на  $\beta$ -адренорецепторы альвеолярных макрофагов со снижением их функциональной активности [178].

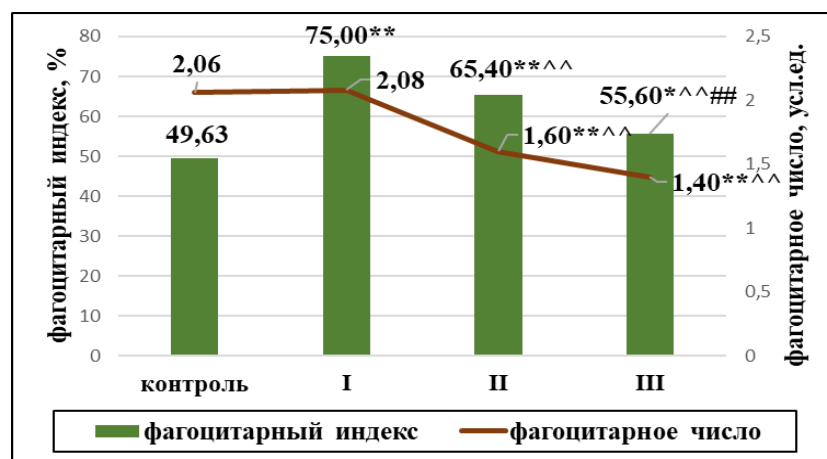


Рисунок 26. Фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов в динамике неполной глобальной ишемии головного мозга.

Примечание: I – ишемия мозга 1 сут., II – ишемия мозга 10 сут., III – ишемия мозга 21 сут.

Высокий риск развития воспалительных процессов в легочной ткани косвенно подтверждается увеличением относительного содержания нейтрофилов в составе бронхоальвеолярных смывов ( $p_1 < 0,01$ ) к третьей неделе ишемии, которые являясь источниками ферментов, провоспалительных цитокинов, не только усугубляют развитие воспаления, но и усиливают гипергидратацию легких [12, 88]. Наряду с расстройствами водного баланса и снижением органной резистентности на 21 сутки ишемии наблюдались значительные изменения сурфактантной системы легких с



прогрессирующим увеличением ПНmin. ( $p$ ,  $p_1$ ,  $p_2 < 0,01$ ) и уменьшением индекса стабильности альвеол ( $p$ ,  $p_1$ ,  $p_2 < 0,01$ ) (рис. 19). Нарушение поверхностно-активных свойств выстилающего альвеолярного комплекса могло быть обусловлено как интенсификацией фосфолипазного гидролиза ( $p < 0,01$ ;  $p_1 < 0,05$ ) (рис. 18), так и уменьшением продукции фосфолипидов сурфактанта ( $p < 0,05$ ;  $p_1$ ,  $p_2 < 0,01$ ) (рис. 21).

В системе гемостаза наблюдалось восстановление фибринолитического потенциала в легочном ( $p > 0,05$ ,  $p_1 < 0,01$ ), и повышение его в системном кровотоке ( $p < 0,05$ ,  $p_2 < 0,01$ ) (рис. 22). Несмотря на это, коагуляционный потенциал артериальной крови оставался высоким ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о сохранении риска развития тромбозных осложнений в отдаленные сроки нарушения мозгового кровообращения.

Известно, что в отдаленные сроки ишемии вследствие гибели нейронов, действия провоспалительных цитокинов, аутоантител различной нейроспецифичности нарушаются морфофункциональная и нейромедиаторная организации мозга. Эти изменения могли явиться основой для развития дизрегуляторных расстройств в системе внешнего дыхания с нарушением негазообменных функций легких [28, 181, 235]. Доказано, что наиболее чувствительными к ишемии структурами мозга являются гиппокамп, неокортекс, стриопалидарная система, амигдаларный комплекс [115, 190]. Эти структуры, как известно, включены в систему контроля метаболических процессов в легочной ткани, а их дисфункция сопровождается изменениями состава и свойств сурфактанта, водного баланса легких и их гемостаз-корректирующей активности [49, 56, 57, 58].

Еще одним направлением обеспечения нейропротекции, эффективность которого обсуждается в экспериментальной медицине, является прекондиционирование [34, 106]. К методам прекондиционирования, обеспечивающим нейропротективный и

кардиопротективный эффекты, относят использование гипоксических тренировок [19, 76, 209]. При этом активируются антиоксидантные системы, уменьшается эксайтотоксическое повреждение нейронов в условиях последующей ишемии [75, 91, 209, 210, 221].

Однако применение интервальных гипоксических нагрузок в течение четырех дней сопровождалось уменьшением содержания фосфолипидов в составе сурфактанта ( $p < 0,01$ ) на фоне повышения активности фосфолипазного гидролиза ( $p < 0,01$ ) (рис. 27) и снижением индекса стабильности альвеол ( $p < 0,01$ ) (рис. 28).

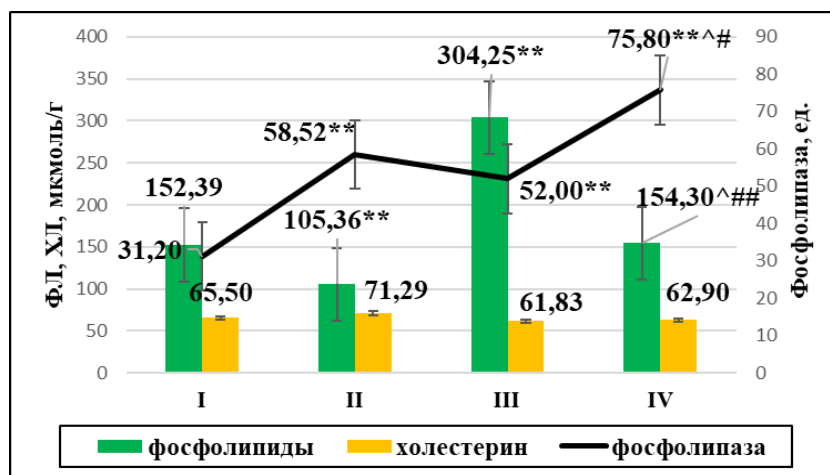


Рисунок 27. Показатели сурфактантной системы легких при ишемии головного мозга (1 сут.) и в условиях ГПреК (1 сут.).

Примечание: медиана, 25–, 75– квартили; I – контроль, II – гипоксические тренировки, III – ишемия мозга 1сут., IV – ГПреК.; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$  – различия статистически значимы по сравнению с контролем; ^  $p_1 < 0,05$ , ^^  $p_1 \leq 0,01$  – по сравнению с ишемией мозга (1 сут.); #  $p_2 < 0,05$ , ##  $p_2 \leq 0,01$  – по сравнению с гипоксическими тренировками.

Аналогичные изменения сурфактанта легких были выявлены при моделировании гипоксии в барокамере со снижением индекса стабильности альвеол на 18,6%, что авторы связывали с повышенным расходом сурфактанта при гипервентиляции и усиленным его катаболизмом [97]. Известно, что гипоксические тренировки оказывают незначительное

стрессорное влияние [19]. Не исключено, что под действием гормонов стресса активируется катаболизм липидов сурфактанта, что подтверждают корреляционные связи между содержанием фосфолипидов и активностью фосфолипазы ( $r_s = -0,90$ ;  $p < 0,01$ ). Изменения сурфактантной системы сопровождались уменьшением кровенаполнения легких ( $p < 0,05$ ), вероятно, обусловленным развитием гипоксической вазоконстрикции [3, 4, 14].

При использовании гипоксического preconditionирования (ГПреК) с последующей ишемией мозга (1 сут.) летальность животных оставалась высокой и составила 40%. В показателях сурфактанта легких позитивных изменений не выявлено. Поверхностная активность бронхо-альвеолярных смывов оставалась низкой, как и при ишемии мозга, с уменьшением индекса стабильности альвеол ( $p < 0,01$ ) (рис. 28).

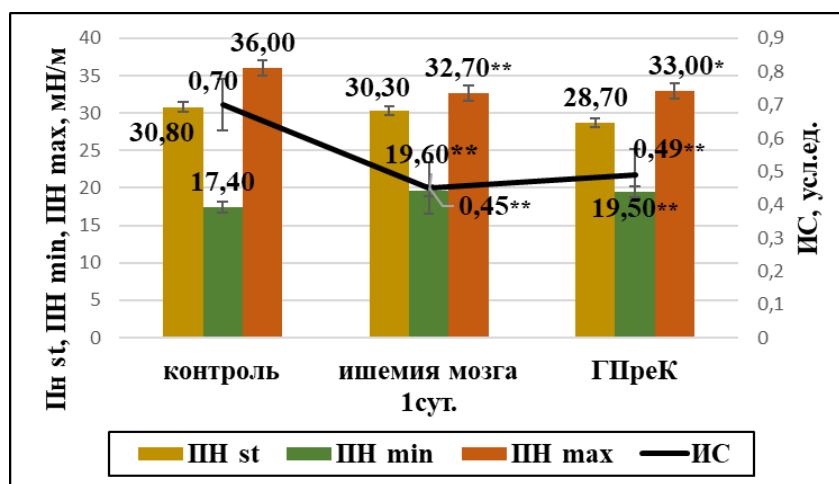


Рисунок 28. Показатели поверхностной активности легких при ишемии головного мозга (1 сут.) и в условиях ГПреК (1 сут.).

Примечание: медиана, 25–, 75– квантили; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$  – различия статистически значимы по сравнению с контролем; ^  $p_1 < 0,05$ , ^^  $p_1 \leq 0,01$  – по сравнению с ишемией головного мозга (1 сут.).

В метаболизме липидов сурфактанта преобладали эффекты катаболизма, о чем свидетельствует значительное повышение активности

фосфолипазного гидролиза ( $p < 0,01$ ,  $p_1$ ,  $p_2 < 0,05$ ) (рис. 27). Эти изменения могут быть обусловлены высоким уровнем гормонов стресса, что подтверждают исследования Рыбниковой Е.А. с соавт. (2008), определявшей усиление реактивности гипофизарно-адренокортикальной системы в ответ на ГПреК. В водном балансе, как и при использовании гипоксических тренировок, сохранялось низкое кровенаполнение легких ( $p$ ,  $p_2 < 0,01$ ).

Позитивным эффектом ГПреК стало уменьшение коагуляционного потенциала крови, значительно увеличенного в условиях ишемии мозга (рис. 29). Показатели тромбопластинового времени артериальной и венозной крови соответствовали контрольным значениям ( $p > 0,05$ ), однако ПВарт и ПВвен увеличились ( $p_1 < 0,01$ ), но оставались ниже параметров в контроле ( $p < 0,05$ ).

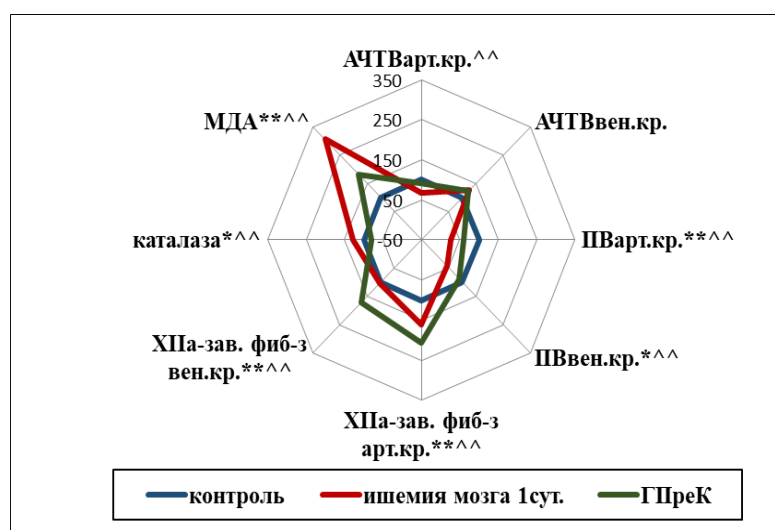


Рисунок 29. Показатели системы гемостаза, про- и антиоксидантной активности легочной ткани в условиях ГПреК (1 сут.).

Примечание: контроль – 100%; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$  – различия статистически значимы по сравнению с контролем; ^  $p_1 < 0,05$ , ^^  $p_1 \leq 0,01$  – по сравнению с ишемией мозга (1 сут.).

Позитивные изменения коагуляционного потенциала крови в условиях ГПреК сопровождались сохранением её низкой фибринолитической

активности. Как в системном, так и легочном кровотоке время ХПа-зависимого фибринолиза значительно возросло ( $p, p_2 < 0,01$ ). Возможно, гипоксические нагрузки с последующей ишемией мозга и развитием вазоконстрикции и сурфактантопатии способствовали значительному увеличению продукции ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, синтез и секреция которого значительно возрастает в условиях гипоксии [98].

Еще одним фактором патогенеза может быть снижение активности свободно-радикальных процессов в легочной ткани ( $p_2 < 0,01$ ) по сравнению с ишемией мозга. Однако наряду с уменьшением содержания МДА, также снизилась и активность каталазы ( $p < 0,05; p_1, p_2 < 0,01$ ) (рис. 29). Аналогичные результаты при применении периодической гипоксии в своих исследованиях отмечали Сергеева Т.Ф. с соавт. (2011). Однако по данным Кислина М.С. с соавт. (2013) использование режимов ГПреК приводит к повышению как активности свобонорадикального окисления, так и ферментов антиоксидантной защиты.

В отличие от ГПреК, оказывающего общее воздействие на организм, в том числе головной мозг [19, 24, 75, 151], существует модель фармакологического прекондиционирования (ФПреК), использование которого запускает эндогенные механизмы адаптации к гипоксии и ишемии посредством целенаправленного воздействия препарата на определенные рецепторные сайты. В частности, установлено нейропротекторное действие аденозина, являющегося основным рецептор-зависимым триггером, стимулирующим развитие последующих этапов прекондиционирования с активацией эндогенных саногенетических программ [62, 76, 142, 167].

При использовании ФПреК с последующей ишемией летальность животных понизилась до 30%, относительно 37% при ишемии мозга (1 сут.).

В составе сурфактанта уровень фосфолипидов не отличался от контрольных значений ( $p = 0,44$ ), но был ниже, чем при ишемии мозга ( $p_1 =$

0,021) (рис. 30) на фоне сохранения высокой активности фосфолипазного гидролиза ( $p < 0,01$ ).

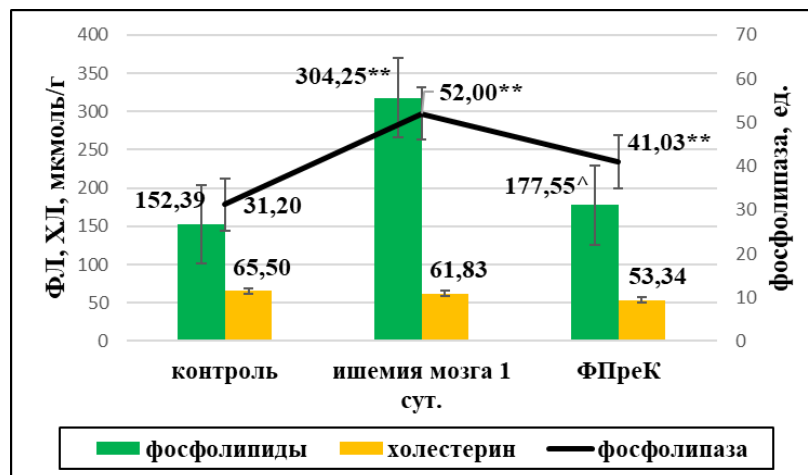


Рисунок 30. Показатели сурфактантной системы легких при ишемии головного мозга (1 сут.) и в условиях ФПреК (1 сут.).

Примечание: медиана, 25–, 75– квантили; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$  – различия статистически значимы по сравнению с контролем; ^  $p_1 < 0,05$ , ^^  $p_1 \leq 0,01$  – по сравнению с ишемией мозга (1 сут.).

При этом отмечалась оптимизация поверхностно-активных свойств альвеолярного выстилающего комплекса с понижением минимального поверхностного натяжения ( $p_1 < 0,05$ ) и повышением индекса стабильности альвеол ( $p_1 < 0,01$ ) относительно параметров при ишемии мозга (рис. 31). Вероятно это обусловлено уменьшением деструктивного влияния свободных радикалов на легочную ткань (рис. 32), о чем свидетельствовало уменьшение МДА ( $p_1 < 0,01$ ), повышение активности каталазы ( $p$ ,  $p_1 < 0,05$ ), а также корреляционные связи между ПН мин и каталазой легочной ткани ( $r_s = -0,82$ ;  $p < 0,05$ ), ИС альвеол и каталазой легочной ткани ( $r_s = 0,97$ ;  $p < 0,01$ ). Аналогичный эффект применения аденозина установили в исследованиях Минакина Л.Н., Гольдапель Э.Г. (2015), Зарубина И.В., Шабанов П.Д. (2016), с уменьшением содержания лактата и МДА в структурах мозга и

одновременным повышением активности ферментов антиоксидантной системы у животных.

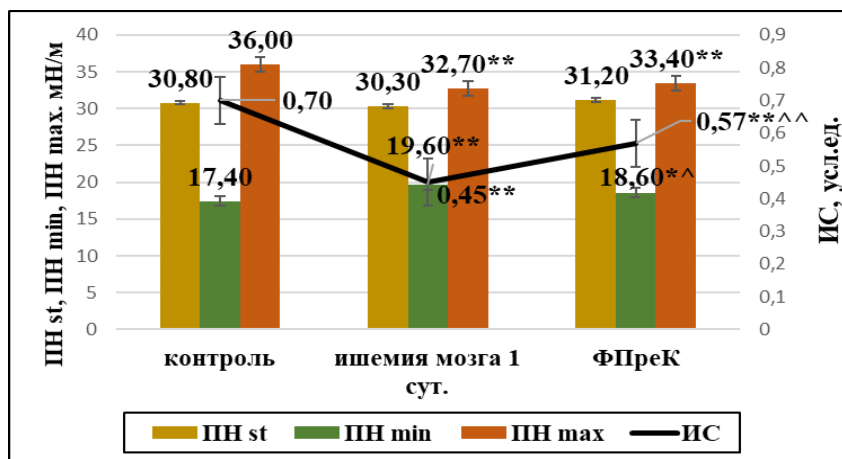


Рисунок 31. Показатели сурфактантной системы легких при ишемии головного мозга (1 сут.) и в условиях ФПреК (1 сут.).

Примечание: медиана, 25–, 75– квантили; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$  – различия статистически значимы по сравнению с контролем; ^  $p_1 < 0,05$ , ^^  $p_1 \leq 0,01$  – по сравнению с ишемией головного мозга (1 сут.).

Полагают, что одним из факторов снижения интенсивности окислительного стресса является уменьшение симпатической активации в условиях введения аденозина [53, 76]. Другим следствием уменьшения свободных радикалов в легочной ткани явилась оптимизация гемостаз-корректирующей активности легких. Понизился коагуляционный потенциал крови, как в системном, так и легочном кровотоке на фоне ее высокой фибринолитической активности ( $p, p_1 < 0,05$ ) с увеличением артерио-венозной разницы по каждому показателю ( $p < 0,05$ ) (рис. 32).

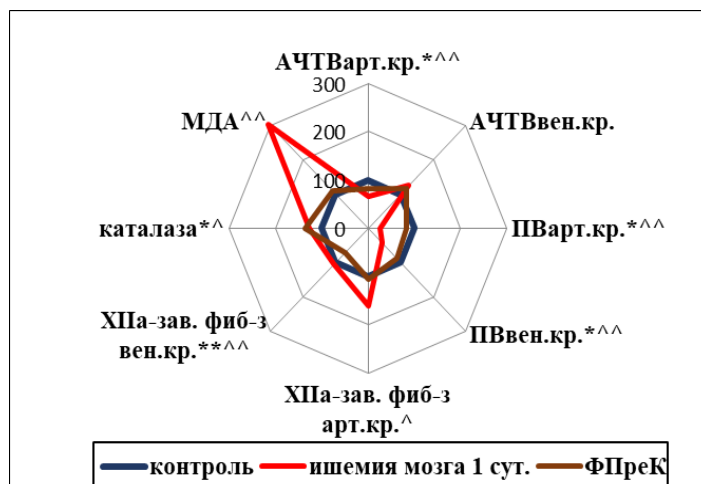


Рисунок 32. Показатели системы гемостаза, про- и антиоксидантной активности легочной ткани при ишемии головного мозга (1 сут.) и в условиях ФПреК (1 сут).

Примечание: контроль – 100%; \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$  – различия статистически значимы по сравнению с контролем; ^  $p_1 < 0,05$ , ^^  $p_1 \leq 0,01$  – по сравнению с ишемией мозга (1сут.).

В водном балансе в условиях ФПреК, как и при ишемии мозга, сохранялось увеличение органного кровенаполнения ( $p < 0,05$ ) без изменения содержания общей и экстраваскулярной жидкости легких ( $p > 0,05$ ). Однако наличие корреляционной связи между кровенаполнением и минимальным поверхностным натяжением ( $r_s = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ), уменьшенным в условиях ФПреК, а также оптимизация коагуляционного и фибринолитического потенциала крови, свидетельствуют о повышении эффективности органного кровотока в условиях введения аденозина.

В наших исследованиях однократное внутрибрюшинное введение аденозина не оказывало влияния на легочной кровоток, кровенаполнение, показатели сурфактантной системы и гемостаз-контролирующей активности легких. Вместе с тем в литературе описаны различные вазомоторные реакции в условиях введения аденозина. Активация A2AAR и A2BAR аденозиновых рецепторов имеет наибольшее значение и сопровождается развитием вазодилатации [9, 164, 189], опосредованной прямым действием аденозина на



гладкомышечные клетки и высвобождением оксида азота из эндотелиоцитов [125]. Активация A1AR и A3AR рецепторов, напротив, сопровождается вазоконстрикцией посредством цитохрома P450, который индуцирует образование 20-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (20-НЕТЕ), оказывающей сосудосуживающий эффект [164, 189]. Поскольку в легочной ткани представлены все подтипы аденозиновых рецепторов [167], при его введении возможны различные виды вазомоторных реакций. В структурах мозга эффекты аденозина реализуются через аденозиновые A1AR, A3AR рецепторы плазматической мембраны с последующей активацией системы вторичных мессенджеров, направленных на уменьшение деполяризации нейронов в условиях их повреждения при ишемии мозга [34, 76, 253].

Таким образом, применение аденозина с целью ФПрек с последующей ишемией мозга приводит к оптимизации поверхностно-активных свойств альвеолярно-выстилающего комплекса, снижению коагуляционного потенциала крови с одновременным повышением ее фибринолитической активности, что во многом обусловлено уменьшением прооксидантной и повышением антиоксидантной активности легочной ткани. В условиях ГПрек на фоне интенсификации ПОЛ и снижении активности каталазы сохраняется уменьшение поверхностной активности сурфактанта, индуцированное ишемией мозга, в сочетании с высоким коагуляционным потенциалом крови в системном и легочном кровотоке при значительном угнетении активности фибринолиза и сохранении риска развития тромбоэмболических осложнений.

Результаты полученных экспериментальных исследований позволяют заключить, что дизрегуляторные нарушения негазообменных функций легких в динамике ишемического поражения головного мозга, при восстановлении мозгового кровотока в режиме реперфузии и посткондиционирования, а также в условиях прекондиционирования мозга

характеризуются различной степенью дизадаптивных сдвигов наряду с реализацией саногенетических процессов в легочной ткани.

Выявлено, что в условиях неполной глобальной ишемии мозга, как в ранние сроки, так и в отсроченное время (10 сут., 21 сут.) отмечается напряженность механизмов контроля водного баланса с повышением органного кровенаполнения в первые сутки и гипергидратацией легких с увеличением объема внесосудистой жидкости к третьей неделе эксперимента. В острый период ишемии мозга (с 1 сут. по 21 сут. эксперимента) выявлены дизрегуляционные нарушения сурфактантной системы легких, которые характеризуются снижением продукции и активацией процессов катаболизма альвеолярных фосфолипидов в динамике заболевания, ухудшением поверхностно-активных свойств сурфактанта на фоне прогредиентного повышения интенсивности липопероксидации легочной ткани. Установлено угнетение фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов к 21 суткам ишемии мозга с ограничением эффективности механизмов органной резистентности.

Определена ведущая роль интенсификации процессов ПОЛ в развитии дисфункции эндотелия легких с нарушением эффективности механизмов контроля коагуляционного потенциала крови и его повышением в системе малого круга кровообращения в динамике экспериментальной ишемии мозга. Выявлено, что гиперкоагуляция крови в легочном кровотоке сопровождается понижением её фибринолитического потенциала в первые сутки с последующей его активацией на 10 сутки и 21 сутки исследования, что можно расценивать как реализацию саногенетических механизмов в условиях неполной глобальной ишемии мозга.

Показано, что в условиях острейшей фазы ишемии головного мозга и в первые три часа ишемии/реперфузии и ишемии/посткондиционирования наблюдаются однотипные расстройства гемостаз-корректирующей функции

легких с повышением коагуляционного и снижением фибринолитического потенциала крови, сопряженные с высокой прооксидантной активностью легочной ткани. Через сутки постишемического восстановления кровотока в режиме реперфузии и посткондиционирования усугубляются расстройства негазообменных функций легких с понижением продукции фосфолипидов, ухудшением поверхностно–активных свойств сурфактанта на фоне высокого коагуляционного потенциала крови в системе малого круга кровообращения. При восстановлении мозгового кровообращения в режиме ишемии/реперфузии изменения негазообменных функций легких наблюдались на фоне интенсификации ПОЛ, в условиях ишемии/посткондиционирования - отмечалось повышение антиоксидантной и уменьшение прооксидантной активности легочной ткани.

Установлена низкая эффективность гипоксического прекодиционирования в обеспечении негазообменных функций легких, что проявляется сохранением расстройств, индуцированных ишемией, и характеризуется ухудшением поверхностно–активных свойств сурфактанта на фоне высокой активности фосфолипазного гидролиза и дисбаланса про- и антиоксидантов в легочной ткани.

Показано, что применение фармакологического прекодиционирования головного мозга приводит к оптимизации поверхностно–активных свойств выстилающего комплекса альвеол с повышением индекса стабильности, сниженного в условиях ишемии мозга, с одновременным уменьшением коагуляционного потенциала крови на фоне увеличения её фибринолитической активности как в системном, так и легочном кровотоке. Эффективность реализуемых саногенетических программ в условиях фармакологического прекодиционирования проявилась повышением антиоксидантной активности легочной ткани с одновременным понижением интенсивности процессов липопероксидации.

Таким образом, при ишемическом поражении головного мозга, а также реперфузии, посткондиционировании и применении различных режимов прекондиционирования дизрегуляторные нарушения негазообменных функций легких являются фактором патогенеза дисфункции системы внешнего дыхания.

## ВЫВОДЫ

1. Ишемическое поражение головного мозга в динамике исследований сопровождается нарушением негазообменных функций легких с преимущественным расстройством водного баланса и прогрессивным увеличением объема жидкости в легочной ткани с первых суток по 21 сутки церебральной ишемии за счет повышения органного кровенаполнения и жидкости экстраваскулярного сектора. Нарушения водного баланса сопряжены со снижением поверхностно-активных свойств сурфактанта легких. Фактором патогенеза развития органной гипергидратации и дисфункции сурфактанта являются прогрессивное повышение фосфолипидной активности и интенсивности ПОЛ.

2. Нарушение гемостаз-корректирующей функции легких при ишемическом поражении мозга характеризуется повышением коагуляционного потенциала в системе малого круга кровообращения и одновременным угнетением активности системы фибринолиза в острой фазе (3 часа) и первые сутки церебральной ишемии, с последующим (10 суток и 21 сутки) сохранением гиперкоагуляции на фоне повышения фибринолитического потенциала крови.

3. Постишемическое восстановление мозгового кровотока (3 часа, первые сутки) в режиме ишемии/реперфузии и ишемии/постК характеризуется сохранением высокого коагуляционного потенциала на фоне интенсификации ПОЛ с компенсаторным повышением антиоксидантной активности легочной ткани, преимущественно в условиях ишемии/постК.

4. Ишемия/реперфузия и ишемия/постК (первые сутки) сопровождаются однотипными изменениями сурфактантной системы легких с уменьшением продукции фосфолипидов и снижением поверхностной

активности выстилающего комплекса альвеол и нарастающей гипергидратацией легких в условиях реперфузии.

5. Фармакологическое preconditionирование с использованием аденозина (первые сутки) обеспечивает оптимизацию негазообменных функций легких, измененных в условиях ишемии мозга, с улучшением поверхностно-активных свойств сурфактанта, восстановлением гемостаз-корректирующей активности легких, уменьшением про- и повышением антиоксидантного потенциала легочной ткани. Гипоксическое preconditionирование (первые сутки) сопровождается снижением интенсивности ПОЛ и коагуляционного потенциала крови с сохранением дисфункции сурфактанта, угнетением фибринолиза, индуцированных ишемией мозга.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты проведенного экспериментального исследования в динамике неполной глобальной ишемии головного мозга раскрывают закономерности изменений негазообменных функций легких в патогенезе нарушений системы внешнего дыхания у пациентов с ишемическим поражением головного мозга. Полученные данные расширяют представления о механизмах развития дисфункции сурфактанта, расстройств водного баланса и нарушений гемостаз-корректирующей активности легких и их взаимосвязи в разные сроки постишемического периода и могут учитываться при ведении больных с нарушением мозгового кровообращения.

2. Материалы исследований, полученные в условиях постишемического восстановления церебрального кровотока в режиме реперфузии и посткондиционирования, а также при использовании различных режимов прекодиционирования мозга раскрывают особенности изменений негазообменных функций легких при формировании толерантности мозга к ишемическому и реперфузионному его повреждению и могут быть использованы в практике врачей неврологов и нейрохирургов при проведении комплексных мероприятий по профилактике развития дыхательной недостаточности у пациентов с ишемическим поражением мозга.

3. Результаты работы, свидетельствующие об эффективности введения аденозина с целью прекодиционирования мозга, открывают путь для оптимизации подходов по фармакологической коррекции расстройств негазообменных функций легких при цереброваскулярной патологии.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- БАС – бронхоальвеолярные смывы
- ГПреК – гипоксическое прекондиционирование
- ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
- ДЭК – десквамированные эндотелиальные клетки
- ИС – индекс стабильности
- Ишемия/постК – ишемия/посткондиционирование
- МДА – малоновый диальдегид
- мН/м — миллиньютон на метр
- ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
- ОСА – общая сонная артерия
- ПА – поверхностная активность
- ПВ – протромбиновое время
- ПН st - поверхностное натяжение статическое
- ПН min - поверхностное натяжение минимальное
- ПН max - поверхностное натяжение максимальное
- ФИ – фагоцитарный индекс
- Фла<sub>2</sub> – фосфолипаза А<sub>2</sub>
- ФЛ – фосфолипиды
- ФПреК – фармакологическое прекондиционирование
- ФЧ – фагоцитарное число
- Хол – холестерин



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова Н.П. Влияние провоспалительных цитокинов на систему внешнего дыхания. // Наука и Мир. – 2015. – Т.1, № 10 (26). – С. 46–48.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 292 с.
3. Бережанская С.Б., Тодорова А.С., Лукьянова Е.А. Роль оксилипинов в формировании эндотелиальной дисфункции и нарушений гемостаза при перинатальной патологии. // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 137–141.
4. Биркун А.А., Нестеров Е.Н., Кобозев Г.В. Сурфактант легких. – Киев.: Здоров`я, 1981. – 160 с.
5. Бобриков А.В. Влияние искусственной вентиляции на сосудистую проницаемость и лимфатический дренаж лёгких (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1999. – 19 с.
6. Боголепова А.Н. Роль оксидантного стресса в развитии сосудистых когнитивных расстройств. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 8. – С. 133–139.
7. Брындина И.Г., Васильева Н.Н., Казакова М.В. Легочной сурфактант и бактерицидная активность альвеолярных макрофагов у крыс с разной стресс-резистентностью при хроническом эмоциональном стрессе. // Новые концепции механизмов воспаления, аутоимунного ответа и развития опухоли: материалы II межд. научно-практич. конф.- Казань, 2011 – С. 13–22.
8. Брындина И.Г., Исаева В.Л., Зорина М.В. Свойства сурфактанта лёгких при воздействиях на капсаицин-чувствительные афференты

блуждающего нерва в условиях эмоционального стресса. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченева. – 2006. – Т. 92, № 12. – С. 1493–1497.

**9.** Вазомоторная функция эндотелия. / А.Н. Иванов, Э.Б. Попыхова, Н.Е. Терешкина и др. // Успехи физиологических наук. – 2020. – Т. 51, № 4. – С. 82–104.

**10.** Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Трашков А.П. Практикум по патофизиологии: учебное пособие; под ред. А.Г. Васильева и Н.В. Хайцева. – СПб.: Фолиант, 2014. – 344 с.

**11.** Васильева Н.Н., Брындина И.Г. Роль индивидуальной стресс-устойчивости в реализации влияний иммобилизационного и зоосоциального стресса на сурфактантную систему легких. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченева. – 2012. – Т. 98, №7. – С. 871–878.

**12.** Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия. // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 88–102.

**13.** Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелиальная дисфункция и её основные маркеры. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 1(61). – С. 4–15.

**14.** Вауэр Р.Р. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных; пер. с нем. – М.: Мед. лит., 2013. – 96 с.

**15.** Ветровой О.В., Рыбникова Е.А., Самойлов М.О. Церебральные механизмы гипоксического/ишемического посткондиционирования. // Биохимия. – 2017. – Т. 82, вып. 3. – С. 542–551.

**16.** Взаимосвязь воспаления, эндотелиальной дисфункции и клеточного звена гемостаза у больных в восстановительном периоде

инсульта. / Э.Ю. Соловьева, О.А. Баранова, А.В. Чеканов и др. // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13, № 2-1 (22). – С. 560–562.

**17.** Влияние ишемического посткондиционирования на реакцию микроглии неокортекса при глобальной ишемии головного мозга у крыс. / Н.С. Щербак, Г.Ю. Юкина, Е.Г. Сухорукова и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 2 (74). – С. 59–66.

**18.** Влияние раннего и позднего ишемического прекондиционирования головного мозга на выраженность повреждения нейронов гиппокампа и степень неврологического дефицита у крыс. / Н.С. Щербак, Т.Ю. Выболдина, М.М. Галагудза и др. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2012. – Т. 98, № 8. – С. 990–999.

**19.** Вычужанова Е.А. Влияние гипоксического прекондиционирования на показатели стресс-реакции у крыс. // Вопросы науки: Естественно-научные исследования и технический прогресс. – 2014. – Т.11, № 4. – С.70–74.

**20.** Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой. // Вопросы медицинской химии. – 1987. –Т. 23. – Выпуск 1. – С. 118 – 122.

**21.** Ганнушкина И.В. Патофизиологические механизмы нарушений мозгового кровообращения и новые направления в их профилактике и лечении. // Журн. невропатол. и психиатр. – 1996. – Т.96, №1. – С.14.

**22.** Гипоксическое прекондиционирование модифицирует активность про- и антиоксидантных систем гиппокампа крыс. / М.С. Кислин, С.А. Строев, Т.С. Глуценко и др. // Биомедицинская химия. – 2013. – Т. 59, № 6. – С. 673–681.

**23.** Гистофизиология органов дыхания (морфология, физиология и эволюция органов дыхательной системы): учебное пособие / С.С. Целуйко, Н.П. Красавина, Д.А. Семенов и др. – Благовещенск, 2017. – 130 с.

**24.** Гормональные механизмы гипоксического preconditionирования у крыс. / Е.А. Рыбникова, В.И. Миронова, С.Г. Пивина и др. // Доклады Академии наук. – 2008. – Т. 421, № 5. – С. 713–715.

**25.** Городецкая И.В., Гусакова Е.А., Евдокимова О.В. Периферические механизмы стресс-протекторного эффекта йодсодержащих гормонов щитовидной железы. // Вестник Витебского Государственного Медицинского Университета. – 2016. – Т. 15, №6. – С. 41–53.

**26.** Горшкова О.П., Шуваева В.Н. Влияние постишемических изменений синтетической активности эндотелия на коагуляционный гемостаз. // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – № 4. – С. 180–183.

**27.** Горшкова О.П., Шуваева В.Н., Дворецкий Д.П. Динамика коагуляционного гемостаза у крыс в постишемическом периоде. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 4 (68). – С. 62–68.

**28.** Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.

**29.** Дворецкий Д.П., Ткаченко Б.И. Гемодинамика в легких. – М.: Медицина, 1987. – 287 с.

**30.** Дисфункция сосудистого эндотелия при тяжелой черепно-мозговой травме. / Т.И. Борщикова, Н.Н. Епифанцева, С.Л. Кан и др. // Медицина в Кузбассе. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 5–11.

**31.** Долгов А.М., Рябченко А.Ю. Клиническое значение основных типов реакций стресс-регулирующих систем организма при ишемическом инсульте. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 1. – С. 49–53.

**32.** Ершов В.И., Сафронов Е.Ю., Чирков А.Н. Осложненный ишемический инсульт: течение и прогноз. // Оренбургский медицинский вестник. – 2016. – Т. 4, № 1 (13). – С. 14–17.

**33.** Журавлева Л.Н. Легочной сурфактант и патогенетическая роль сурфактантных протеинов SP-A и SP-D. // Охрана материнства и детства. – 2016. – № 2 (28). – С. 82-86.

**34.** Зарубина И.В., Шабанов П.Д. От идеи С.П. Боткина о «предвоздействии» до феномена прекондиционирования. Перспективы применения феноменов ишемического и фармакологического прекондиционирования. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 4–28.

**35.** Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А. Роль глюкокортикоидных гормонов в стресс протективных эффектах гипоксического посткондиционирования в моделях депрессии и посттравматического стрессового расстройства у крыс. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2020. – Т. 70, № 6. – С. 825–836.

**36.** Иванов Е.В., Гаврилова С.А., Кошелев В.Б. Механизмы развития острого ишемического повреждения головного мозга: клинические и экспериментальные возможности его коррекции. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 2 (78). – С. 5–19.

**37.** Изменение устойчивости к гипоксии у крыс в течение дневного периода суток. / М.Л. Хачатурьян, Н.А. Агаджанян, Е.Н. Занина и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1999. — Т. 127, № 3. — С. 256–260.

**38.** Инсульт: частота развития и факторы риска венозных тромбозмболических осложнений в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. / Ю.В. Рябинкина, Е.В. Гнедовская, М.Ю. Максимова и др. // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60. – № 5. – С. 54-59.

**39.** Инфекционные осложнения у пациентов с тяжёлым инсультом в условиях нейрореанимационного отделения. / Д.В. Сергеев, И.Е. Лунёва, П.Р. Проказова и др. // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – № S3. – С. 158.

**40.** Ишутина О.В. Сурфактантная система легких. Обзорная статья. // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 7–17.

**41.** Карбышев М.С., Абдуллаев Ш.П. Биохимия оксидативного стресса: Учеб. Метод. Пособие; под ред. А.В. Шестопалова. – М.: Издательство ХХ, 2018. – 60 с.

**42.** Кличханов Н.К., Исмаилова Ж.Г., Астаева М.Д. Интенсивность свободнорадикальных процессов в синапсосомах мозга крыс при ишемии и реперфузии. // Биорадикалы и Антиоксиданты. – 2018. – Т. 5, № 3. – С. 21-24.

**43.** Кондрахин И.П., Архипов А.В., Левченко В.И. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики. – М.: Колос, 2004. – 520 с.

**44.** Коровин А.Е., Новицкий А.А., Макаров Д.А. Острый респираторный дистресс-синдром. Современное состояние проблемы. // Клиническая патофизиология. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 32 – 41.

**45.** Крамер Д. Математическая обработка данных в социальных науках: современные методы. – М.: Издательский центр «Академия», 2007. – 288 с.

**46.** Криштоп В.В., Румянцева Т.А., Никонорова В.Г. Типологические особенности головного мозга в норме и при церебральной гипоперфузии. // Вестник Российского университета Дружбы народов. Серия: Медицина. – 2020. – Т. 24, № 4. – С. 345–353.

**47.** Крохалева Ю.А., Страмбовская Н.Н., Кузник Б.И. Агрегационная активность тромбоцитов у больных ишемическим инсультом – носителей

генетического полиморфизма некоторых толл-подобных рецепторов. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2019. – Т. 63, № 1. – С. 15–23.

**48.** Крючкова В.И. К механизму изменения поверхностно-активных свойств легких при ваготомии. // Физиол. журнал СССР. – 1976. – Т.62, №7. – С. 1076–1079.

**49.** Крючкова В.И., Вахрушев Я.М. Очерки по нейрогуморальной регуляции дыхательной и пищеварительной систем. – Ижевск, 1993. – 138 с.

**50.** Крючкова В.И., Яковенко О.В. Влияние адрено- и холинолитиков на сурфактант и гемодинамику легких при нейроиммунизации тканью гиппокама. // Нейроиммунология: материалы 10-й конф. – Санкт-Петербург, 2001. – С.159–160.

**51.** Кузник Б.И. Цитокины и система гемостаза I. цитокины и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 2 (50). – С. 12–23.

**52.** Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2016. – 480с.

**53.** Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического прекондиционирования. // Вестник РАМН. – 2016. – Т.71, №1. – С.16–24.

**54.** Лукина С.А. Метаболическая активность и гемодинамика легких в условиях активации и блокады обонятельного и висцерального афферента. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – Т. 6, № 1 (21). – С. 162–164.

**55.** Лукина С.А., Крючкова В.И., Тимофеева М.Р. Влияние кальцитрина и кортикотропина на сурфактант и кровенаполнение легких

крыс при активации латерального гипоталамического поля. // Физиологический журнал им. И.М. Сеченева. – 1995. – Т. 81, № 7. – С.53–56.

**56.** Лукина С.А., Тимофеева М.Р. Метаболические функции легких при активации черной субстанции и в условиях ГАМК-ергической медиации амигдалярных и стволовых структур мозга. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченева. – 2014. – Т. 100, № 1. – С. 86–95.

**57.** Лукина С.А., Тимофеева М.Р., Волкова Е.В. Роль ГАМКергической медиаторной системы в реализации гиппокампальных влияний на метаболические функции легких. // Вестник Тверского государственного университета. Серия «Биология и экология». – 2013. – Т. 29, № 2. – С. 167–175.

**58.** Лукина С.А., Тимофеева М.Р., Канунников О.М. Метаболические функции легких при дисфункции стриатума и черной субстанции мозга. // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2016. – № 4. – С. 129–135.

**59.** Лукина С.А., Яковенко О.В. Неспецифическая резистентность и метаболические функции легких при воздействии на гиппокамп. // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – Т. 29, № 2–1.– С.165–166.

**60.** Лысенков С.П., Тель Л.З. Нереспираторные функции лёгких. – Ижевск.: Пермьяков С.А., 2014. – 130 с.

**61.** Метод определения активности каталазы. / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова и др. // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.

**62.** Минакина Л.Н., Гольдапель Э.Г. Метаболические показатели основного обмена мозговой ткани при воздействии лигандов аденозиновых рецепторов и прекондиционировании. // Национальная ассоциация ученых. – 2015. – № 4-4 (9). – С. 76–79.

**63.** Михайлов В.П. Патогенез отека легких. – Ярославль.: Изд-во Ярославской медакадемии, 2002. – 45 с.



**64.** Михалицына А.А., Окладников С.И. Морфологические изменения в лёгких у недоношенных новорожденных. // Университетская медицина Урала. – 2021. – Т. 7, № 1 (24). – С. 34–35.

**65.** Модификация пула альвеолярных макрофагов под влиянием пептидной терапии на модели блеомицинового пневмофиброза. / Е.С. Лебедеева, И.В. Двораковская, Н.А. Кузубова и др. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченева. – 2015. – Т. 101, № 12. – С. 1394–1402.

**66.** Морковин Е.И., Куркин Д.В., Тюренков И.Н. Оценка психоневрологического дефицита у грызунов: основные методы. // Журнал Высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2018. – Т. 68, № 1. – С. 3–15.

**67.** Мурадов А.М., Мурадов А.А., Икромов Т.Ш. Параллели синдрома нарушений нереспираторных функций лёгких и синдрома острого лёгочного повреждения в зависимости от клинических, инструментальных и лабораторных стадий проявлений. // Здравоохранение Таджикистана. – 2016. – № 1 (328). – С. 48–59.

**68.** Нарушения системы гемостаза у пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы (обзор). / А.И. Баранич, А.А. Сычев, И.А. Савин и др. // Общая реаниматология. – 2018. – № 5. – С. 85–95.

**69.** Наследов А. IBM SPSS Statistics 20 и AMOS: профессиональный статистический анализ. – СПб.: Питер, 2013. – 416 с.

**70.** Нейрогенная дисфункция дыхательной системы при черепно-мозговой травме. / С.В. Зиновьев, Н.Г. Плехова, И.В. Радьков и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – № 76. – С. 118–125.

**71.** Нейрогенный отек легких. / В.И. Шаталов, А.В. Щеголев, А.Н. Грицай и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 55–62.

**72.** Некоторые вопросы патологии гемостаза и ДВС-синдрома. / В.В. Никонов, А.С. Соколов, С.В. Курсов и др. // Медицина неотложных состояний. – 2019. – № 1 (96). – С. 22–33.

**73.** Нестеров Ю.В., Чумакова А.С., Тёплый Д.Л. Изменение активности супероксиддисмутазы, каталазы и свободнорадикальных процессов в лёгочной ткани крыс разного постнатального возраста при тепловом стрессе. // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 75–83.

**74.** Ниязова Ю.И., Миндубаева Ф.А. Роль серотонинергической системы в механизмах развития легочной артериальной гипертензии. // Медицина и экология. – 2019. – № 3 (92). – С. 5–16.

**75.** Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Прекоondиционирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 69–79.

**76.** Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Фармакологическое прекоondиционирование: возможности и перспективы. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 36–49.

**77.** О механизмах вторичного повреждения головного мозга при развитии ком в острейшем периоде ишемического инсульта. / К.В. Лукашев, Ю.А. Чурляев, О.Г. Фомкин и др. // Медицина в Кузбассе. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 20–26.

**78.** Особенности течения ОРДС при тяжелой пневмонии, вызванной новым коронавирусом COVID-19. / И.И. Лутфарахманов, Е.Ю. Сырчин, П.И. Миронов и др. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, № 3 (87). – С. 22–27.

**79.** Особенности формирования патоморфологических изменений легких при респираторном дистресс-синдроме. / Т.И. Субботина, Д.А. Константинова, А.Ю. Пантелеева и др. // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2021. – Т. 15, № 2. – С. 84–90.

**80.** Оценка цитокинового профиля, С-реактивного белка и уровня глюкозы крови у больных с ишемическим инсультом в остром периоде заболевания. / О.А. Левашова, Е.А. Орлова, И.Г. Золкорняев и др. // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2020. – № 3 (55). – С. 133–143.

**81.** Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция: сб. науч. работ; под ред. Н.Н. Петрищева. – Санкт-Петербург, 2003. – С.4– 38.

**82.** Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. Инсульт. Пошаговая инструкция. – М.: ГЭОТАР –Медиа, 2020. – 288 с.

**83.** Проблемы свертывающей системы крови и тромбоэмболические осложнения в остром периоде инсульта. / Е.В. Силина, С.А. Румянцева, Е.Н. Кабаева и др. // Альманах Клинической медицины. – 2016. - № 44 (3). – С. 270–279.

**84.** Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – № 2. – С. 24–31.

**85.** Реутов В.П., Самосудова Н.В., Сорокина Е.Г. Модель глутаматной нейротоксичности и механизмы развития типового патологического процесса. // Биофизика. – 2019. – Т. 64, № 2. – С. 316–336.

**86.** Реутов В.П., Сорокина Е.Г. Оксид азота в кровеносных сосудах и в мозге в норме и при гипоксии/ишемии. // Новые технологии в медицине,

биологии, фармакологии и экологии: материалы межд. конф. NT+M8EC `2020. – Москва, 2021. – С. 109–136.

**87.** Роль апоптических факторов в повреждении нервной ткани и восстановление её функционирования после ишемического инсульта. / С.П. Сергеева, Л.М. Ерофеева, А.А. Савин и др. // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2017. – Т. 14, № 2. – С.156–163.

**88.** Роль цитокинов и полиморфно-ядерных нейтрофилов в патогенезе бронхиальной астмы. / Ю.С. Ландышев, А.В. Суров, Е.Л. Лазуткина и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 134–138.

**89.** Самойлов М.О., Рыбникова Е.А., Чурилова А.В. Сигнальные молекулярные и гормональные механизмы формирования протективных эффектов гипоксического прекондиционирования. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – Т. 56, № 3. – С. 3–10.

**90.** Семина В.И., Степанова Ю.А. Перинатальная гипоксия: патогенетические аспекты и подходы к диагностике (обзор литературы). Часть I. // Медицинская визуализация. – 2015. – № 2. – С. 95–105.

**91.** Сергеева Т.Ф., Демина Е.И., Ерлыкина Е.И. Состояние про- и антиоксидантных систем в ткани мозга и крови при краткосрочном гипоксическом прекондиционировании. // Омский научный вестник. – 2011. – № 1 (104). – С. 95–97.

**92.** Слука Б.Г. Роль катехоламинов в изменении структуры легких. // Здравоохранение Беларуси. – 1988. – № 4. – С.24–27.

**93.** Современные стратегии защиты при гипоксически-ишемическом повреждении головного мозга. / С.Н. Янишевский, Н.В. Цыган, С.Ю. Голохвастов и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 12-2. – С. 78–86.

**94.** Сон А.С., Солодовникова Ю.А. Характер вегетативных расстройств в остром периоде ишемического инсульта. // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 7. – С. 98–104.

**95.** Состояние системы гемостаза у крыс при однократном и многократном воздействии гипоксической гипоксии сильной интенсивности. / С.В. Москаленко, И.И. Шахматов, В.И. Киселев и др. // Бюллетень медицинской науки. – 2018. – № 2 (10). – С. 20–23.

**96.** Сравнительная оценка состояния системы гемостаза у пациентов пожилого возраста в остром периоде первичного и повторного инсульта. / А.О. Макаров, Н.Е. Иванова, М.Ю. Ефимова и др. // Вестник восстановительной медицины. – 2018. – № 3 (85). – С. 108–114.

**97.** Султанова Т.С. Роль сурфактантной системы в изменениях вентиляционно-перфузионных взаимоотношений легких при физических нагрузках различной продолжительности. // Рецепт. – 2020. – Т. 23, № 5. – С. 781–792.

**98.** Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких. – Л.: Медицина, 1987. – 168 с.

**99.** Таганович А.Д. Исследование сурфактантной системы легких с помощью биохимических методов. // Пульмонология. – 1996. – № 2. – С.45–50.

**100.** Тель Л.З., Лысенков С.П. Центральные нервные механизмы отека легких. – Алма-Ата.: Казахстан, 1989. – 238 с.

**101.** Тимофеева М.Р., Лукина С.А. Нереспираторные функции легких при дисфункции стриатума. // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2015. – № 4. – С. 51–54.

**102.** Тимофеева М.Р., Лукина С.А. Роль гипоперфузии мозга в дизрегуляции метаболических функций легких при патологической активации чёрной субстанции. // Электронный научно-образовательный

Вестник Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 9. – С. 183–186.

**103.** Тужилин С.А., Салуэнья А.И. Метод определения фосфолипазы А<sub>2</sub> в сыворотке крови. // Лабораторное дело. – 1975. – № 6. – С.334–335.

**104.** Уракова М.А. Нереспираторные функции легких при экспериментальном внутримозговом кровоизлиянии в условиях введения финголимода. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 4 (80). – С. 70–74.

**105.** Уракова М.А., Лукина С.А. Влияние обонятельного бугорка и луковицы на сурфактант легких. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т. 90, № 8. – С. 348–349.

**106.** Феномен прекондиционирования в аспектах ишемического повреждения головного мозга. / Ж.Ю. Чефранова, Е.А. Яценко, Е.А. Лысых и др. // Медицина. – 2019. – Т. 7, № 1 (25). – С. 109–122.

**107.** Филькин С.Ю., Липкин А.В., Фёдоров А.Н. Суперсемейство фосфолипаз: структура, функции и применение в биотехнологии. // Успехи биологической химии. – 2020. – Т. 60. – С. 369–410.

**108.** Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции. // Иммунология. – 2001. – Т. 22, № 5. – С.4–7.

**109.** Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Системное воспаление как иммунопатобиологический феномен. // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1. – № 2. – С. 17.

**110.** Чипова Д.Т., Сантикова Л.В., Жемухов А.Ч. Влияние инсульт-ассоциированной пневмонии на исход острого каротидного ишемического инсульта. // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4, № 9 – С. 539–543.

**111.** Чубукова Т.Н., Угольник Т.С. Изменения показателей гормонов стресса и липидного спектра сыворотки крови крыс при острой церебральной ишемии. // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 3 (45). – С. 102–107.

**112.** Чучалин А.Г. Отек легких: лечебные программы. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2005. – № 4. – С. 2–9.

**113.** Шахматов И.И., Киселев В.И. Универсальные механизмы реагирования системы гемостаза на действие различных стрессоров. // Бюллетень медицинской науки. – 2017. – № 1 (5). – С. 14–19.

**114.** Шуваева В.Н., Горшкова О.П., Дворецкий Д.П. Коагуляционный гемостаз у крыс линии Вистар после кратковременной транзиторной ишемии головного мозга. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2019. – Т. 105, № 9. – С. 1189–1196.

**115.** Щербак Н.С. Кумулятивные повреждающие эффекты повторных ишемических стимулов на структуры головного мозга. // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 5. – С. 87–93.

**116.** Щербак Н.С., Галагудза М.М. Экспериментальные модели ишемического инсульта. // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011. – № 3. – С. 39–46.

**117.** Щербак Н.С., Галагудза М.М., Нифонтов Е.М. Ишемическое посткондиционирование головного мозга. // Трансляционная медицина. – 2015. – № 1. – С. 5–14.

**118.** Abdellatif M.M., Hollingsworth M. Effect of oxotremorine and epinephrine on lung surfactant secretion in neonatal rabbits. // *Pediatr. Res.* – 1980. – Vol. 14, N. 8. – P. 916–920.

**119.** Adrenal epinephrine and the regulation of pulmonary surfactant release in neonatal rabbits. / J.F. Padbury, H.C. Jacobs, R.W. Lam et al. // *Experimental. Lung Research.* – 1984. – Vol. 7, N. 3–4. – P. 177–86.

**120.** Agudelo C.W., Samaha G., Garcia-Arcos I. Alveolar lipids in pulmonary disease. A review. // *Lipids Health Dis.* – 2020. – Vol.19, N.1. – P. 122.

**121.** Ahles A., Engelhardt S. Polymorphic variants of adrenoceptors: Pharmacology, physiology, and role in disease. // *Pharmacol. Rev.* – 2014. – Vol. 66, N.3. – P. 598–637.

**122.** Angiotensin – converting enzyme inhibition increases human vascular tissue –type plasminogen activator release through endogenous bradykinin. / M. Pretorius, D. Rosenbaum, D.E. Vaughan et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, N. 4. – P. 579–585.

**123.** Antenatal Corticosteroids: Extending the Practice for Late-Preterm and Scheduled Early-Term Deliveries? / Z.T. Htun, J.C. Hairston, C. Gyamfi-Bannerman et al. // *Children (Basel).* – 2021. – Vol. 8, N. 4. – P. 272.

**124.** Aquaporins in lung health and disease: Emerging roles, regulation, and clinical implications. / E. Yadav, N. Yadav, A. Hus et al. // *Respir. Med.* – 2020. – Vol. 174. – P. 106193.

**125.** Arsyad A., Dobson G.P. Adenosine relaxation in isolated rat aortic rings and possible roles of smooth muscle Kv channels, KATP channels and A2a receptors. // *BMC Pharmacol. Toxicol.* – 2016. – Vol. 17, N.1. – P. 23.

**126.** Aukland K., Reed R.K. Interstitial – lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. // *Physiol. Rev.* – 1993. – Vol. 73. - N. 1. – P. 1–78.

**127.** Autilio C., Pérez-Gil J. Understanding the principle biophysics concepts of pulmonary surfactant in health and disease. // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* – 2019. – Vol. 104, N. 4. – P. 443–451.

**128.** Bazan I.S., Fares W.H. Hypercoagulability in Pulmonary Hypertension. // *Clin. Chest. Med.* – 2018. – Vol. 39, N. 3. – P. 595–603.



**129.** Beers M.F., Moodley Y. When Is an Alveolar Type cell an alveolar type 2 cell? A Conundrum for Lung Stem Cell Biology and Regenerative Medicine. // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 57, N. 1. – P. 18–27.

**130.** Bergman B., Hedner T., Samsioe G. Terbutaline and pulmonary surfactant release in the rabbit fetus. // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 1982. – Vol. 13, N. 1. – P. 44–54.

**131.** Bernhard W. Lung surfactant: Function and composition in the context of development and respiratory physiology. // *Ann. Anat.* – 2016. – N. 208. – P. 146–150.

**132.** Bombeli T., Mueller M., Haeberli A. Anticoagulant Properties of the Vascular Endothelium. // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 77, N. 3. – P. 408–423.

**133.** Bondarenko A.I. Cannabinoids and Cardiovascular System. // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2019. – Vol. 1162. – P. 63–87.

**134.** Brown L.A., Longmore W.J. Adrenergic and cholinergic regulation of lung surfactant secretion in the isolated perfused rat lung and in the alveolar type II cell in culture. // *J. Biol. Chem.* – 1981. – Vol. 256, N. 1. – P. 66–72.

**135.** Capillary cell-type specialization in the alveolus. / A. Gillich, F. Zhang, C.G. Farmer et al. // *Nature.* – 2020. - Vol. 586, N. 7831. – P. 785–789.

**136.** Carbon monoxide treatment reduces microglial activation in the ischemic rat retina. / F. Ulbrich, U. Goebel, D. Böhringer et al. // *Graefes Arch Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 254, N. 10. – P. 1967–1976.

**137.** Cerebral autoregulation and response to intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. / R.C. Nogueira, M.Y. Lam, O. Llwyd et al. // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10, N. 1. – P.10554.

**138.** Cerebral ischemic stroke: cellular fate and therapeutic opportunities. / S. Sarkar, D. Chakraborty, A. Bhowmik et al. // *Front Biosci (Landmark Ed).* – 2019. - Vol. 24, N. 3. – P. 435–450.

**139.** Chen Z., Zhong M., Luo Y. Determination of rheology and surface tension of airway surface liquid: a review of clinical relevance and measurement techniques [Электронный ресурс]. // *Respir. Res.* – 2019. – Vol. 20, N 1. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31801520> .

**140.** Chomova M., Zithanova I. Look into brain energy crisis and membrane pathophysiology in ischemia and reperfusion. // *Stress.* – 2016. – Vol. 19, N. 4. – P. 341–348.

**141.** Citokine status-pattern in acute period of ischemic stroke subtypes. / S.I. Shkrobot, N.R. Sokhor, L.S. Milevska-Vovchuk et al. // *Zaporozhye Medical Journal.* – 2017. – T. 19, N.3 (102). – P. 293–298.

**142.** Cohen M.V., Baines C.P., Downey J.M. Ischemic preconditioning: from adenosine receptor to KATP channel. // *Annu Rev. Physiol.* – 2000. – Vol. 62. – P. 79–109.

**143.** Comellas A.P., Briva A. Role of endothelin-1 in acute lung injury. // *Transl. Res.* – 2009. – Vol. 153, N. 6. – P. 263–271.

**144.** Contractile and relaxant properties of rat-isolated pulmonary veins related to localization and histology. / C. Bronquard, V. Maupoil, B. Arbeille et al. // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 21, N. 1. – P. 55–65.

**145.** COVID-19 and vascular disorders (literature review). / N.N. Petrishchev, O.V. Halepo, Yu.A. et al. // *Regional Hemodynamics and Microcirculation.* – 2020. – Vol. 19, N. 3 (75). – P. 90–98.

**146.** COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. / L. Gattinoni, S. Coppola, M. Cressoni et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 201, N. 10. – P. 1299 – 1300.

**147.** Danielisová V., Némethová M., Burda J. The protective effect of aminoguanidine on cerebral ischemic damage in the rat brain. // *Physiological Research.* – 2004. – Vol. 53, N. 5. – P. 533–540.

**148.** Dennis E.A. Diversity of group types, regulation and function of phospholipase A<sub>2</sub>. // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 269, N. 18. – P. 13057–13060.

**149.** Differences in TNF- $\alpha$  and TNF-R1 expression in damaged neurons and activated astrocytes of the hippocampal CA1 region between young and adult gerbils following transient forebrain ischemia. / C.H. Lee, J.H. Ahn, B.H. Chen et al. // *Mol. Med. Rep.* – 2021. – Vol. 24, N. 3. – P. 625.

**150.** Direct effects of corticotropin-releasing hormone and thyrotropin-releasing hormone on fetal lung explants. / R.L. Emanuel, J.S. Torday, N. Asokanathan et al. // *Peptides.* – 2000. – Vol. 21, N. 12. – P. 1819–1829.

**151.** Dirnagl U., Becker K., Meisel A. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia: from experimental strategies to clinical use. // *Lancet. Neural.* – 2009. – Vol. 8, N. 4. – P. 398–412.

**152.** Dobbs L.G., Mason R.J. Pulmonary alveolar type II cells isolated from rats. Release of phosphatidylcholine in response to beta-adrenergic stimulation. // *J. Clin. Invest.* – 1979. – Vol. 63, N. 3. – P. 378–387.

**153.** Downregulation of PGI<sub>2</sub> pathway in Pulmonary Hypertension Group-III patients. / G. Ozen, Y. Amgoud, H. Abdelazeem et al. // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* – 2020. – Vol. 160. – P. 102158.

**154.** Eddahibi S., Adnot S. The serotonin pathway in pulmonary hypertension. // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 2006. – Vol. 99, N. 6. – P.621–625.

**155.** Effects of gastric bypass followed by a randomized study of physical training on markers of coagulation activation, fibrin clot properties, and fibrinolysis. / C.R. Stolberg, L.H. Mundbjerg, P. Funch-Jensen et al. // *Surg. Obes. Relat Dis.* – 2018. – Vol. 14, N.7. – P. 918–926.

**156.** Endemann D.H., Schibbrin E.L. Endothelial Dysfunction. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15, N. 8. – P. 1983–1992.

**157.** Endothelial Dysfunction Driven by Hypoxia-The Influence of Oxygen Deficiency on NO Bioavailability. / A. Janaszak-Jasiecka, A. Siekierzycka, A. Płoska et al. // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11, N. 7. – P. 982.

**158.** Endothelial nitric oxide synthase gene interactions and the risk of isisk of ischaemic stroke. / Z. Szolonoki, V. Havasi J. Bene et al. // *Acta. Neurol. Scand.* – 2005. – Vol. 111. – N.1. – P. 29–33.

**159.** EP3 receptor-mediated contraction of human pulmonary arteries and inhibition of neurogenic tachycardia in pithed rats. / H. Kozłowska, M. Baranowska-Kuczko, E. Schlicker et al. // *Pharmacol. Rep.* – 2012. – Vol. 64, N. 6. – P. 1526–1536.

**160.** Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. / G. Bellani, J.G. Laffey, T. Pham et al. // *Jama*. – 2016. – Vol. 315, N. 8. – P. 788–800.

**161.** Esposito E., Shekhtman G., Chen P. Prevalence of spatial neglect post-stroke: A systematic review. // *Ann. Phys. Rehabil. Med.* – 2021. – Vol. 64, N. 5. – P. 101459.

**162.** Fang C., Schmaier A.H. Novel anti-thrombotic mechanisms mediated by Mas receptor as result of balanced activities between the kallikrein/kinin and the renin-angiotensin systems. // *Pharmacol. Res.* – 2020. – Vol. 160. – P. 105096.

**163.** Félétou M. The Endothelium: Part 1: Multiple functions of the endothelial cells-focus on endothelium-derived vasoactive mediators. – San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences, 2011. – 230 p.

**164.** Feng M.G., Navar L.G. Afferent arteriolar vasodilator effect of adenosine predominantly involves adenosine A2B receptor activation. // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2010. – Vol. 299, N. 2. – P. 310–315.

**165.** Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms. / E. Zorio, J. Gilabert-Estelles, F. Espana et al. // *Curr. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 15, N. 9. – P. 923–929.

**166.** Fibrinolytic actions of intra – arterial angiotensin II and bradykinin in vivo in man. / C. Labinjoh, D.E. Newby, P. Dawson et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – V.47, N. 4. – P.707–714.

**167.** Fredholm B.B. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair. // *Cell Death and Differ.* — 2007. — Vol. 14, N. 7. — P. 1315–1323.

**168.** From rapid to delayed and remote postconditioning: the evolving concept of ischemic postconditioning in brain ischemia. / H. Zhao, C. Ren, X. Chen et al. // *Curr. Drug Targets.* – 2012. – Vol. 13, N. 2. – P. 173–187.

**169.** Gao X., Ren C., Zhao H. Protective effects of ischemic postconditioning compared with gradual reperfusion or preconditioning. // *J. Neurosci. Res.* — 2008. — Vol. 86, N. 11. — P. 2505–2511.

**170.** Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. / G.A. Roth, G.A. Mensah, C.O. Johnson et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. Vol. 76, N. 25. – P. 2982–3021.

**171.** Glucagon-like peptide-1 receptor mediates the beneficial effect of liraglutide in an acute lung injury mouse model involving the thioredoxin-interacting protein. / W. Zhou, W. Shao, Y. Zhang et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2020. –Vol. 319, N. 3. – P. 568– 578.

**172.** Godo S., Shimokawa H. Endothelial Functions. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2017. – Vol. 37, N. 9. – P. 108–114.

**173.** Greenberg B., Rhoden K., Barnes P.J. Endothelium-dependent relaxation of human pulmonary arteries. // *Am. J. Physiol.* – 1987. – Vol. 252, N. 2 Pt 2. – P. 434–438.

**174.** Hayashi T. Tissue – type plasminogen activator (t - PA) and plasminogen activator inhibitor (PAI). // *Rinsho Byori.* – 1994. – Vol. 42, N. 4. – P. 346–351.

**175.** Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report from the American Heart Association. / S.S. Virani, A. Alonso, E.J. Benjamin et al. // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141, N. 9. – P. 139–596.

**176.** Heiss W.D., Zaro-Weber O. Extension of therapeutic window in ischemic stroke by selective mismatch imaging. // *Int. J. Stroke*. – 2019. – Vol. 14. N. 4. – P. 352–358.

**177.** Hidi R., Vargaftig B.B., Touqui L. Increased synthesis and secretion of a 14-kDa phospholipase A2 by guinea pig alveolar macrophages. Dissociation from arachidonic acid liberation and modulation by dexamethasone. // *J. Immunol.* – 1993. – Vol. 151, N. 10. – P. 5613–5623.

**178.** Hjemdahl P., Zetterlund A., Larsson K. Beta 2-agonist treatment reduces beta 2-sensitivity in alveolar macrophages despite corticosteroid treatment. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 153, N 2. – P. 576–581.

**179.** Hyman A.L. The direct effects of vasoactive agents on pulmonary veins. Studies of responses to acetylcholine, serotonin, histamine, and isoproterenol in intact dogs. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1969. – Vol. 168, N. 1. – P. 96–105.

**180.** Hypoxic Regulation of the Large-Conductance, Calcium and Voltage-Activated Potassium Channel, BK. / S.V. Ochoa, L. Otero, A.F. Aristizabal-Pachon et al. // *Front. Physiol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 780206.

**181.** Immunodepression, Infections, and Functional Outcome in Ischemic Stroke. / W.F. Westendorp, C. Dames, P.J. Nederkoorn et al. // *Stroke*. – 2022. – Vol. 53, N. 5. – P.1438–1448.

**182.** Increased Alveolar Heparan Sulphate and Reduced Pulmonary Surfactant Amount and Function in the Mucopolysaccharidosis IIIA Mouse. / T.L. Paget, E.J. Parkinson-Lawrence, P.J. Trim et al. // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, N. 4. – P. 849.

**183.** Influence of glucocorticoids, neuregulin-1 $\beta$ , and sex on surfactant phospholipid secretion from type II cells. / G. King, J.E. Damas, M.H. Cake et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2014. – Vol. 306, N.3. – P. 292–298.

**184.** Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. / Z.Q. Zhao, J.S. Corvera, M.E. Halkos et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 285, N. 2. – P. 579–588.

**185.** Insights into the neuropathology of cerebral ischemia and its mechanisms. / M.A. Ahad, K.R. Kumaran, T. Ning et al. // *Rev. Neurosci.* – 2020. – Vol. 31, N. 5. – P. 521–538.

**186.** Ischemic postconditioning protects against global cerebral ischemia/reperfusion-induced injury in rats. / J. Wang, J. Shen, Q. Gao et al. // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39, N. 3. — P. 983–990.

**187.** Joshi N., Walter J.M., Misharin A.V. Alveolar Macrophages. // *Cell Immunol.* – 2018. – Vol. 330. – P. 86–90.

**188.** Khawar H., Marwaha K. Surfactant. // *StatPearls.* – 2023. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31536207>.

**189.** Khayat M.T., Nayeem M.A. The role of adenosine A2A receptor, CYP450s, and PPARs in the regulation of vascular tone. // *Hindawi BioMed. Research. Int. Article.* – 2017. – Vol. 10. – P. 1 – 13.

**190.** Kirino T. Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. // *Brain Res.* – 1982. – Vol. 239, N. 1. – P. 57–69.

**191.** Kitazawa H., Kure S. Interstitial Lung Disease in Childhood: Clinical and Genetic Aspects. // *Clin. Med. Insights. Circ. Respir. Pulm. Med.* – 2015. – Vol. 9, N 1. – P. 57–68.

**192.** Kloboves-Prevodnik V., Sabovic M., Keber D. Effect of Blood Passage Through the Pulmonary Circulation on Fibrinolytic Parameters. // *Heart Vessels.* – 2004. – Vol. 19, N. 1. – P. 33–37.

**193.** Knudsen L., Ochs M. The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components. // *Histochem. Cell Biol.* – 2018. – Vol. 150, N. 6. – P. 661–676.

**194.** Last step in the path of LDL cholesterol from lysosome to plasma membrane to ER is governed by phosphatidylserine. / M.N. Trinh, M.S. Brown, J.L. Goldstein et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2020. – Vol. 117, N. 31. – P. 18521 – 18529.

**195.** Levi M., Van der Poll T. Coagulation and sepsis. // *Thromb Res.* – 2017. – N. 149. – P. 38–44.

**196.** Lychko V.S. Diagnostic features of dysfunction in cytokine and sympathoadrenal systems with ischemic stroke. // *Wiad. Lek.* – 2020. – Vol. 73, N. 10. – P. 2233– 2237.

**197.** Macrophage-polarizing stimuli differentially modulate the inflammatory profile induced by the secreted phospholipase A(2) group IA in human lung macrophages. / A.L. Ferrara, M.R. Galdiero, A. Fiorelli et al. // *Cytokine.* – 2021. – Vol. 138. – P. 155378.

**198.** Mark E.A. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. // *Essays Biochem.* – 2007. – Vol. 43. – P. 61–76.

**199.** Mattay M.A., Robriquet L., Fang X. Alveolar epithelium: role in lung fluid balance and acute lung injury. // *Proc. Am. Thorac. Soc.* –2005. – Vol. 2, N. 3. – P. 206–213.

**200.** Mechanisms contributing to cerebral infarct size after stroke: gender, reperfusion, T lymphocytes, and Nox2-derived superoxide. / V.H. Brait, K.A. Jackman, A.K. Walduck et al. // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* – 2010. – Vol. 30, N. 7. – P. 1306–1317.

**201.** Mendelson C.R., Boggaram V. Hormonal control of the surfactant system in fetal lung. // *Annu. Rev. Physiol.* – 1991. - Vol. 53. – P. 415–440.



**202.** Models and methods for conditioning the ischemic brain. / A. Vinciguerra, O. Cuomo, P. Cepparulo et al. // *J. Neurosci. Methods.* – 2018. – Vol. 1, N. 310. – P. 63–74.

**203.** Moro M.A., Cardenas A. Role of Nitric Oxide after brain ischaemia. // *Cell Calcium.* - 2004. – Vol. 36, N. 3-4. – P. 265–275.

**204.** Muller G., Goettsch C., Morawietz H. Oxidative stress and endothelial dysfunction. // *Hamostaseologie.* – 2007. – Vol. 27, N 1. – P. 5–12.

**205.** Multiparametric MRI and CT models of infarct core and favorable penumbral imaging patterns in acute ischemic stroke. / C.S. Kidwell, M. Wintemark, D.A. Silva et al. // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44, N. 1. – P. 73–79.

**206.** Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. // *Circulation.* – 1986. – Vol. 74, N.5. – P. 1124–1136.

**207.** Nagy Z., Nardai S. Cerebral ischemia/reperfusion injury: From bench space to bedside. // *Brain Res Bull.* – 2017. – Vol. 134. – P. 30–37.

**208.** Neuronal protective effects of focal ischemic pre-and/or postconditioning on the model of transient focal cerebral ischemia in rats. / M.O. Taskapilioglu, T. Alkan, B. Goren et al. // *J. Clin. Neurosci.* — 2009. — Vol. 16, N. 5. — P. 693–697.

**209.** Neuroprotective effects and mechanisms of ischemic/hypoxic preconditioning on neurological diseases. / J. Liu, Y. Gu, M. Guo et al. // *CNS Neurosci Ther.* – 2021. – Vol. 27, N. 8. – P. 869–882.

**210.** Neuroprotective effects of ischemic preconditioning and postconditioning on global brain ischemia in rats through the same effect on inhibition of apoptosis. / Z.M Ding, B. Wu, W.Q. Zhang et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – Vol. 13, N. 5. – P. 6089–6101.

**211.** NLRP3 inflammasome in endothelial dysfunction. / B. Bai, Y. Yang, Q. Wang et al. // *Cell Death Dis.* – 2020. – T. 11, N. 9. – P. 776.

**212.** Obrenovitch T.P. Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia. // *Physiol. Rev.* – 2008. – Vol. 88, N. 1. – P. 211–247.

**213.** Okada K. Brain Protection for Shaggy Aorta During Aortic Arch Surgery. // *Kyobu Geka.* – 2017. – T. 70, N. 8. – P. 571–577.

**214.** Olmeda B., Martínez-Calle M., Pérez-Gil J. Pulmonary surfactant metabolism in the alveolar airspace: Biogenesis, extracellular conversions, recycling. // *Ann. Anat.* – 2017. – Vol. 209. – P. 78–92.

**215.** Oxidative stress drivers and modulators in obesity and cardiovascular disease: from biomarkers to therapeutic approach. / F. Santilli, M.T. Guagnano, N. Vazzana et al. // *Curr. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 22, N. 5. – P. 582–595.

**216.** Oxygen conditions oscillating between hypoxia and hyperoxia induce different effects in the pulmonary endothelium compared to constant oxygen conditions. / P. Wohlrab, J.M. Danhofer, W. Schaubmayr et al. // *Physiol. Rep.* – 2021. – Vol. 9, N. 3. – P. 14590.

**217.** Oyarzun M.J., Clements J.A. Ventilatory and cholinergic control of pulmonary surfactant in the rabbit. // *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* – 1977. – Vol. 43, N. 1. – P. 39–45.

**218.** Perepelitsa S.A. Acute respiratory distress syndrome in preterm newborns (morphological study). // *General Reanimatology.* – 2020. – Vol. 16, N. 1. – P. 35–44.

**219.** Perez-Gil J., Weaver T.E. Pulmonary Surfactant Pathophysiology: Current Models and Open Questions. // *Physiology Published.* – 2010. – Vol. 25, N. 3. – P. 132–141.

**220.** Polarized light microscopy reveals physiological and drug-induced changes in surfactant membrane assembly in alveolar type II pneumocytes. / T. Haller, A. Cerrada, K. Pfaller et al. // *Biochim. Biophys. Acta. Biomembranes.* – 2018. – Vol. 1860, N. 5. – P. 1152–1161.

- 221.** Preconditioning in neuroprotection: From hypoxia to ischemia. / S. Li, A. Hafeez, F. Noorulla et al. // *Prog. Neurobiol.* – 2017. – Vol. 157. – P. 79–91.
- 222.** Pulmonary Interstitial Matrix and Lung Fluid Balance From Normal to the Acutely Injured Lung. / E. Beretta, F. Romanò, G. Sancini et al. // *Front Physiol.* – 2021. – N. 12. – P. 781–874.
- 223.** Pulmonary surfactant and drug delivery: Focusing on the role of surfactant proteins. / R. Guagliardo, J. Pérez-Gil, S. De Smedt et al. // *Control Release.* – 2018. – Vol. 10, N. 291. – P. 116–126.
- 224.** Pulmonary surfactant protein SP-B promotes exocytosis of lamellar bodies in alveolar type II cells. / M. Martínez-Calle, B. Olmeda, P. Dietl et al. // *FASEB J.* – 2018. – Vol. 32, N. 8. – P. 4600–4611.
- 225.** Pulmonary vascular endothelium: the orchestra conductor in respiratory diseases: Highlights from basic reseatch to therapy. / A. Huertas, Ch. Guignabert, J.A. Barbera et al. // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 51, N.4. –P. 1700745.
- 226.** Pulmonary vascular responses to angiotensin II and captopril in conscious dogs. / H.M. Goll, D.P. Nyhan, H.S. Geller et al. // *J. Appl. Physiol.* – 1986. – Vol. 61, N. 4. – P. 1552–1559.
- 227.** Rassler B. The role of catecholamines in formation and resolution of pulmonary oedema. // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* – 2007. – Vol. 7, N. 1. – P. 27–35.
- 228.** Role of surfactant protein C in neonatal genetic disorders of the surfactant system: A case report. / Y.X. Tan, S.J. Li, H.T. Li et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2021. – Vol. 100, N. 50. – P. 28201.
- 229.** Rooney S.A. Regulation of surfactant secretion. // *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* – 2001. – Vol. 129, N. 1. – P. 233–243.
- 230.** Ruan J., Yao Y. Behavioral tests in rodent models of stroke. // *Brain Hemorrhages.* – 2020. – Vol. 1, N. 4. – P. 171–184.

**231.** Schultz A.E. Fibrinolytic activity in blood and lung of rats treated with monocrotaline. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 121, N. 1. – P. 129–137.

**232.** Sexton J.D., Beckman D.L. Neurogenic influence on pulmonary surface tension and cholesterol in cats. // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1975. – Vol. 148, N. 3. – P. 679–681.

**233.** Signal mechanism of the protective effect of combined preconditioning by amizole and moderate hypoxia. / O.S. Levchenkova, V.E. Novikov, E.S. Abramova et al. // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2018. – Vol. 164, N. 3. – P. 320–323.

**234.** Stabilization of endothelial lining and decrease in circulating endothelial cells--one mechanism underlying the clinical action of PGE1? / H. Sinzinger, I. Virgolini, P. Fitscha et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1988. – Vol. 25, N. 6. – P. 775–776.

**235.** Stroke-associated infection independently predicts 3-month poor functional outcome and mortality. / S. Suda, J. Aoki, T. Shimoyama, K. Suzuki et al. // *J. Neurol.* – 2018. – Vol. 265, N. 2. – P. 370–375.

**236.** Supine, prone, right and left gravitational effects on human pulmonary circulation. / B. Wieslander, J.G. Ramos, M. Ax et al. // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2019. – Vol. 21, N. 1. – P.69.

**237.** Surfactant Protein B Deficiency Caused by Homozygous C248X Mutation-A Case Report and Review of the Literature. / S. Kurath-Koller, B. Resch, R. Kraschl et al. // *AJP. Rep.* – 2015. – Vol. 5, N. 1. – P. 53–59.

**238.** Tan Y.X., Wong G.W., Tan Y.H. Superinfection associated with prolonged antibiotic use in non-ventilator associated hospital-acquired pneumonia. // *Int. J. Clin. Pharm.* – 2021. – Vol. 43, N. 6. – P. 1555-1562.

**239.** Taneva S.G., Keough K.M. Cholesterol modifies the properties of surface films of dipalmitoylphosphatidylcholine plus pulmonary surfactant-

associated protein B or C spread or adsorbed at the air-water interface. // *Biochemistry*. – 1997. – Vol. 36, N. 4. – P. 912–922.

**240.** The activation of group II metabotropic glutamate receptors protects neonatal rat brains from oxidative stress injury after hypoxia-ischemia. / E. Bratek, A. Ziembowicz, A. Bronisz et al. // *PLoS. One*. – 2018. – Vol. 13, N. 7. – P.e0200933.

**241.** The effect of endothelin-1 on alveolar fluid clearance and pulmonary edema formation in the rat. / M.M. Berger, C.S. Rozendal, C. Schieber et al. // *Anesth. Analg.* – 2009. – Vol. 108, N. 1. – P.225–231.

**242.** The History and Mystery of Alveolar Epithelial Type II Cells: Focus on Their Physiologic and Pathologic Role in Lung. / B. Ruaro, F. Salton, L. Braga et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, N. 5. – P. 2566.

**243.** The mechanism of collapse of heterogeneous lipid monolayers. / S. Baoukina, D. Rozmanov, E. Mendez-Villuendas et al. // *Biophysical Journal*. – 2014. – Vol. 107. – P. 1136–1145.

**244.** The regulation of adrenocorticotrophic hormone receptor by corticotropin-releasing hormone in human fetal adrenal definitive/transitional zone cells. / K.S. Rehman, R. Sirianni, C.R. Parket et al. // *Reprod. Sci.* – 2007. – Vol. 14, N. 6. – P. 578–587.

**245.** The Relationship Between Serum YKL-40 Levels on Admission and Stroke-Associated Pneumonia in Patients with Acute Ischemic Stroke. / G. Shi, W. Chen, P. Gong et al. // *J. Inflamm Res.* – 2021. – Vol. 14. – P. 4361–4369.

**246.** Torday J.S., Sancher-Esteban J., Rubin L.P. Paracrine mediators of mechanotransduction in lung development. // *Am. J. Med. Sci.* – 1998. – Vol. 316, N. 3. – P. 205–208.

**247.** TRAF2 protects against cerebral ischemia-induced brain injury by suppressing necroptosis. / J. Li, J. Zhang, Y. Zhang et al. // *Cell Death Dis.* – 2019. – Vol. 10, N. 5. – P. 328.

**248.** Unlig S., Göggel R., Engel S. Mechanisms of platelet activating factor (PAF) mediated responses in the lung. // *Pharmacol. Rep.* – 2005. – Vol. 57. – P. 206–221.

**249.** Up-regulation of brain cytokines and metalloproteinases 1 and 2 contributes to neurological deficit and brain damage in transient ischemic stroke. / E.C.G. Victoria, E.C.B. Toscano, F.M.S. Oliveira et al. // *Microvasc Res.* – 2020. – Vol. 129. – P. 103973.

**250.** Validity and Reliability of Neurological Scores in Mice Exposed to Middle Cerebral Artery Occlusion. / M. Bieber, J. Gronewold, A.C. Scharf et al. // *Stroke.* – 2019. – Vol. 50, N. 10. – P. 2875–2882.

**251.** Vasorelaxation induced by prostaglandin E2 in human pulmonary vein: Role of the EP4 receptor subtype. / N. Foudi, L. Kotelevets, L. Iouedec et al. // *Br. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 154, N. 8. – P. 1631–1639.

**252.** Vass K., Tomida S., Hossmann K.A. Microvascular disturbances and edema formation after repetitive ischemia of gerbil brain. // *Acta Neuropathol.* – 1988. – Vol. 75, N. 3. – P. 288–294.

**253.** Von Lubitz D.K., Simpson K.L., Lin R.C. Right thing at a wrong time?. Adenosine A3 receptors and cerebroprotection in stroke. // *Ann N Y Acad Sci.* – 2001. — Vol. 939. – P. 85–96.

**254.** Whitsett J.A., Wert S.E., Weaver T.E. Diseases of pulmonary surfactant homeostasis. // *Annu. Rev. Pathol.* – 2015. – Vol. 10. – P. 371–393.

**255.** Woiciechowsky C., Asadullah K, Nestler D. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury. // *Nat. Med.* – 1998. – Vol. 4. – P. 808–813.

**256.** Wolin M.S., Ahmad M., Gupte S.A. Oxidant and redox signaling in vascular oxygen sensing mechanisms: basic concepts, current controversies, and potential importance of cytosolic NADPH. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2005. – Vol. 289, N. 2. – P. L159–L173.

**257.** Zhao H. Ischemic postconditioning as a novel avenue to protect against brain injury after stroke. // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* – 2009. – Vol. 29, N. 5. – P. 873–885.

**258.** Zhao H., Sapolsky R.M., Steinberg G.K. Interrupting reperfusion as a stroke therapy: ischemic postconditioning reduces infarct size after focal ischemia in rats. // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* – 2006. – Vol. 26, N. 9. – P. 1114–1121.