

На правах рукописи

СУЛТАНОВ ДЕЛЮС ВИЛЕВИЧ

**КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ
ОСТРОМ ОТЕКЕ ЛЕГКИХ МЕТОДОМ СТИМУЛЯЦИИ
ЛИМФОТОКА С ПОМОЩЬЮ ОПИОИДНОГО ПЕПТИДА
(экспериментальное исследование)**

14.03.03 – Патологическая физиология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва - 2016

Работа выполнена в лаборатории хронического воспаления и микроциркуляции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук – **Хугаева Валентина Каргоевна**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой анатомии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Козлов Валентин Иванович

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, член Национальной академии наук Республики Армения, заведующий лабораторией фармакологии цереброваскулярных расстройств Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В.Закусова»

Мирзоян Рубен Симонович

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2016 года в __ часов на заседании Диссертационного совета Д 001.003.01. Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», по адресу: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, дом 8.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Л.Н. Скуратовская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы терапии и профилактики острого отека легких (ООЛ) объясняется высокой скоростью развития процесса и высокой смертностью больных. В 80-х годах смертность от острой легочной патологии и отека легких достигала 64-70% [Fowler A.A., 1983; Villar J., 1989; Milberg J.A., 1995]. Внедрение современных методов лечения ООЛ позволило снизить смертность по данным разных источников до 22-44% [Rubinfeld G.D., 2007; Seeley E., 2008; Zambon M., 2008; Erickson S.E., 2009; Phua J., 2009; Laycock H., 2010]. Однако, в случае присоединения сепсиса смертность увеличивается до 50% [Stapleton R.D., 2005].

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего поиска новых высокоэффективных способов профилактики и лечения ООЛ.

Существующие методы лечения ООЛ включают в себя воздействия направленные на оптимизацию дыхательной функции легких, деятельности сердца, кровеносных сосудов, восстановление реологических свойств крови и др [Чучалин А.Г., 2005; Яковлев В.Н., 2012]. К сожалению, вне поля зрения остается использование воздействия на лимфатическую систему при патологии легких, в частности, при ООЛ. Лимфатическая система играет одну из ключевых ролей в регуляции водно-электролитного обмена организма, в частности, в легких [Чучалин А.Г., 2006; Яковлев В.Н., 2012]. Отсутствие в отечественной и зарубежной практике препаратов прямого действия, управляющих лимфатической системой, связано с существовавшим до недавнего времени представлением о пассивной роли лимфатической системы в организме. Кроме этого, большую сложность представляет прижизненное изучение лимфатических сосудов. В тоже время отмечается интерес к использованию лимфатической системы в лечении онкологических, инфекционных заболеваний, тяжелых токсикозов [Буянов В.М., 1990; Левин Ю.М. 2003]. Методы лимфосорбции, эндолимфатического введения цитостатиков и антибиотиков находят применение в клинической практике [Бородин, Ю.И., 2000; Левин Ю.М., 2003; Бородин, Ю.И., 2006; Ярема И.В., 2010, 2013].

В 1980г. впервые был обнаружен новый вид регуляции лимфатических микрососудов (ЛМ) – опиоидергическая регуляция [Хугаева В.К. 1980, 1990, 1993]. В условиях биомикроскопии агонисты дельта-опиатных рецепторов (лей-энкефалин и его тирозин содержащие аналоги) активировали моторику ЛМ брыжейки тонкой кишки крысы, увеличивали скорость лимфотока и лимфообразование в грудном лимфатическом протоке на 300-600%. Универсальный блокатор опиатных рецепторов – налоксон препятствовал активации ЛМ. Высокая эффективность лимфостимуляции с помощью лей-

энкефалина и его аналогов была показана при профилактике и терапии ишемии мозга [Хугаева В.К., 1991], при воспалении кожи, вызванном ультрафиолетовым облучением [Ардасенов А.В., 2004]. Появившаяся возможность управлять работой ЛМ и лимфодинамикой организма навела на мысль использовать метод прямой лимфостимуляции в условиях ООЛ.

Цель исследования

Экспериментальное изучение влияния опиоидного пептида, обладающего лимфостимулирующим действием, на динамику острого отека легких.

Задачи исследования

1. Проведение скрининга препаратов применяемых при остром отеке легких на наличие у них лимфостимулирующей активности.
2. Экспериментальная разработка модификации метода прижизненного изучения микроциркуляции легких.
3. Изучение микроциркуляции и патоморфологии легких в динамике острого отека легких, вызванного адреналином.
4. Изучение влияния предварительного введения пептида №171 на динамику острого отека легких
5. Изучение влияния пептида №171 на динамику острого отека легких при его введении после развития острого отека легких.

Научная новизна исследования

В работе использована новая модификация метода прижизненного изучения микроциркуляции легких крысы, позволившая осуществлять манипуляции с легочной тканью без нарушения дыхательной функции легких. С помощью данного метода в условиях биомикроскопии изучено микроциркуляторное русло легочной ткани в динамике ООЛ. Впервые с целью коррекции нарушений микроциркуляции легких при ООЛ использован опиоидный пептид, обладающий прямым лимфостимулирующим действием. Установлено, что использование данного вещества при ООЛ восстанавливало микроциркуляцию, уменьшало отек и повреждение ткани легких. Впервые в условиях биомикроскопии показано изменение диаметра легочных капилляров в динамике ООЛ, а также при использовании лимфостимулирующего пептида с профилактической и лечебной целями. Использование лимфостимулирующего пептида №171 позволило снизить раннюю смертность в течение первых 10 минут после развития ООЛ на 25,2% и 33,5% в зависимости от времени введения пептида (до или после введения адреналина) и увеличить выживаемость на 24,6% при предварительном введении пептида.

Теоретическая и практическая значимость

В условиях биомикроскопии получены новые знания о микроциркуляции легких в динамике ООЛ. Показано участие опиоидного пептида в регуляции микроциркуляции легких в условиях патологии. Результаты исследования, расширившие представление о патогенезе ООЛ, демонстрируют важную роль лимфатической системы и стимуляции лимфотока в устранении отека в легких.

Практическая значимость работы определяется возможностью появления нового способа профилактики и терапии ООЛ с помощью активации лимфотока в микрососудах с последующим восстановлением микроциркуляции в кровеносных сосудах, устранением отека в легких и увеличением выживаемости животных. Предложенная модификация метода изучения микроциркуляции легких расширяет возможности экспериментального изучения патологии легких в условиях биомикроскопии и оценки эффективности исследуемых веществ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Лимфостимулятор прямого действия, опиоидный пептид №171, способствует устранению ООЛ, улучшает микроциркуляцию, препятствует повреждению паренхимы легких.
2. Использование пептида №171 увеличивает выживаемость животных при предварительном введении и продолжительность жизни животных при введении пептида на фоне ООЛ.
3. Разработанная модификация метода прижизненного изучения микроциркуляции (МЦ) легких позволяет исследовать динамику МЦ при остром отеке легких, обеспечивая возможность прямого воздействия на легочную ткань в процессе эксперимента.

Практическое внедрение

Модификация метода прижизненного изучения микроциркуляции легких активно применяется в научных исследованиях сотрудниками лаборатории хронического воспаления и микроциркуляции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Материалы диссертации использовали в лекционном процессе в РМАПО МЗРФ на кафедре патофизиологии и биохимии для аспирантов, ординаторов, врачей и преподавателей ВУЗов.

Апробация работы

Результаты работы были доложены на:

1. Конкурсе на лучший научный и инновационный проект студентов и

молодых ученых российских и зарубежных вузов (медицинское и фармацевтическое образование) ММА им. И.М. Сеченова (Диплом первой степени) (Москва, 2007);

2. Конкурсе научных работ молодых ученых по специальности «Пульмонология» XV Национальный конгресс «Человек и лекарство» (Первое место) (Москва, 2008);

3. VI-й Российской конференции с международным участием «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция» (Москва, 2011);

4. 9-й международной конференции «Микроциркуляция и гемореология. От ангиогенеза до центрального кровообращения» (Ярославль, 2013).

5. 10-й международной конференции «Микроциркуляция и гемореология. Клиника и эксперимент» (Ярославль, 2015).

Публикации по теме

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ: 2 статьи в изданиях рецензируемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 7 работ в сборниках и журналах научно-практических конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав с описанием результатов, обсуждения полученных результатов, выводов, списка литературы и приложения. Работа выполнена на 133 страницах машинописного текста с представлением данных в 12 таблицах и использованием 23 рисунков. Список литературы включает 186 источников из которых 110 отечественных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на белых беспородных крысах–самцах (n=219). Эксперименты проводились в соответствии с правилами работы с животными, сформулированными в Директиве 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях [Директива 2010/63/EU, 2012]. Все крысы, используемые в экспериментах, предварительно наркотизировались. В качестве наркоза использовался 8% раствор хлоралгидрата (0,6 г/кг), разведенный в 0,9% NaCl. Способ введения наркоза – внутримышечная инъекция. С целью уменьшения количества экспериментальных животных одни и те же крысы использовались в нескольких исследованиях (биомикроскопия+гистология).

Биомикроскопия брыжейки тонкой кишки крысы и регистрация сократительной активности лимфатических микрососудов. Для

биомикроскопии брыжейки тонкой кишки крысы применялась стандартная методика [Чернух А.М., 1984]. В условиях биомикроскопии брыжейки тонкой кишки крысы при аппликации на поверхность ЛМ брыжейки исследуемого вещества регистрировались следующие параметры: скорость лимфотока, частота сокращения стенки и клапанов ЛМ, латентный период, длительность периода активации моторики ЛМ.

Скорость лимфотока в условиях биомикроскопии брыжейки тонкой кишки крысы оценивалась следующим образом: а) лимфостаз(-) соответствует отсутствию движения лимфы; б) слабая активность (+) соответствует маятникообразному движению лимфы без продвижения в проксимальном направлении; в) средняя активность (++) сопровождается толчкообразным передвижением лимфы в проксимальном направлении; г) интенсивный лимфоток (+++) характеризуется непрерывным движением лимфы с короткими (1-2 секунды) периодами остановок.

Определение сократительной активности стенок и клапанов ЛМ осуществляется двумя способами: методом фотометрии, разработанным в лаборатории хронического воспаления и микроциркуляции ФГБНУ «НИИ ОПП» [Александров П.Н., Хугаева В.К. 1989], и с помощью секундомера во время визуального наблюдения при редких сокращениях стенок и клапанов ЛМ.

Биомикроскопия легких. В работе использован новый вариант метода прижизненного изучения микроциркуляции легких. Важной особенностью этого варианта является стабильная фиксация ткани легкого, что исключает ее смещение во время исследования с помощью контактного объектива, а так же возможность проведения прямых манипуляций с поверхностью легких. Главным составным элементом методики является специальная камера, позволяющая использовать контактный объектив. В условиях биомикроскопии легких крысы регистрировался диаметр широких капилляров.

Лазерная доплеровская флоуметрия микрососудов легких. Для исследования применялся отечественный прибор ЛАКК-02 (Лазерный Анализатор Капиллярного Кровотока) Научно-производственного предприятия «Лазма» с использованием программного обеспечения для регистрации и обработки информации аппаратов серии «ЛАКК» версия 3.0.2.384. Средняя скорость кровотока определяется в 1мм³ ткани легкого. Механизм работы анализатора основан на измерении отраженного зондирующего сигнала от движущихся эритроцитов в микрососудах, расположенных на поверхности и на глубине до 1мм исследуемой ткани легкого. В дальнейшем информация, содержащаяся в отраженном сигнале,

подвергается обработке и выводится на компьютер в виде числовых значений и графика. Доступ к ткани легкого производился при помощи специальной камеры. В образовавшееся в камере торакальное окно вставлялся зонд аппарата ЛАКК-2. С помощью лазерной доплеровской флоуметрии вычислялся показатель микроциркуляции (ПМ), отражающий скорость капиллярного кровотока.

Модель острого отека легких. Отек легких воспроизводился внутрибрюшинным введением 0,1% адреналина гидрохлорида в дозе 1 мл на 100 гр. массы животного (10мг/кг) [Войнов В.А., 1985; Воложин А.И., 2003]. Эта модель выбрана из-за простоты исполнения и возможности стандартного воспроизведения ООЛ. Так же критерием выбора послужила достаточная жесткость этой модели. Модель воспроизводит ООЛ крайне тяжелой степени, что является наиболее подходящим исходным состоянием для оценки эффективности исследуемых веществ. Применение меньшей дозы адреналина сопровождалось отсутствием воспроизведения ООЛ и гибели животных. Все эксперименты с использованием данной модели ООЛ проводились на исходно наркотизированных животных.

Морфологическое исследование ткани легкого. Для количественной оценки тяжести ООЛ у животных в контрольных группах и в группах с введением исследуемого пептида определяли легочный коэффициент (ЛК) и сухой остаток (СО) легких. ЛК рассчитывается как отношение массы легочного комплекса к массе животного [Воложин А.И., 2003; Торкунов П.А., 2007; Терехов И.В., 2011]:

$$\text{ЛК} = \text{масса легких(г)} \times 1000 / \text{масса животного(г)}$$

СО - показатель наиболее точно отражающий количество избыточной жидкости в легких. СО определяли отношением массы высушенных легких к массе влажных легких. Результат представляется в процентах.

Гистологическим исследованиям предшествовала фиксация легочных комплексов в нейтральном 10% растворе формалина. Затем их заливали парафином. Срезы изготавливали при помощи микротомы «Місrom 340E». Получившиеся срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Пептид, используемый в работе. Созданный в лаборатории синтеза пептидов Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗРФ гексапептид является аналогом даларгина, стимулирует дельта-опиатные рецепторы и имеет условное название №171. Пептид апплицировали на поверхность брыжейки тонкой кишки крысы и вводили внутрибрюшинно при изучении микроциркуляции легких в дозе 40 мкг/кг в 1,0 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида. Пептид вводили за 15

минут до моделирования ООЛ и сразу же после развития ООЛ (в течение 1 мин.).

Фото- и видеосъемка при биомикроскопии. В работе использовали фото- и видеосъемку лимфатических микрососудов брыжейки тонкой кишки крысы и микрососудов легких с помощью цифровой камеры DCM-310. Исследования выполнялись с помощью микроскопов: ЛЮМАМ И-2 и МБИ-15 при увеличении от $\times 20$ до $\times 600$. Использовались окуляры 7х, 8х, 10х, 15х; и объективы 2х, 8х, 10х, 20х, 40х. Для биомикроскопии легких использовали контактный объектив ЛОМО с увеличением 10х.

Статистическая обработка результатов исследования. Статистический анализ результатов работы выполнялся при помощи пакета прикладных программ «STATISTIKA 6.0» и программы «Microsoft Office Excel 2003». Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Лимфостимулирующая активность лекарственных препаратов, применяемых при остром отеке легких.

На поверхность лимфатических микрососудов брыжейки тонкой кишки крысы в условиях биомикроскопии апплицировали лекарственные препараты различных групп антибиотиков, диуретиков, ноотропных препаратов, вазодилататоров: цефотаксим, гентамицин, ампициллин, фуросемид, допамин, нитроглицерин.

В результате исследования были получены следующие данные: антибиотик группы цефалоспоринов 3-го поколения – цефотаксим в дозе 0,01-100 мк/кг при аппликации на брыжейку тонкой кишки крысы в 66,7% случаев не активировал сократительную активность стенок и клапанов лимфатических микрососудов брыжейки. В 33,3% случаев отмечалась кратковременная (4-16 минут) активизация сокращения стенок ($7,33 \pm 0,76$ сокращений в мин.) лимфатического микрососуда (табл. 1). Скорость лимфотока при этом характеризуется слабой активностью (+), т.е. соответствует маятникообразному движению лимфы без продвижения в центральном направлении. Гентамицин (0,0016-16 мг/кг) и ампициллин (0,01-100 мг/кг) при аналогичных условиях эксперимента не активировали моторику лимфатических микрососудов и скорость лимфотока. Петлевой диуретик фуросемид (0,0004-4 мг/кг) при аппликации на брыжейку тонкой кишки крысы в 100% случаев не стимулировал лимфоток и не был способен активировать моторику лимфатических микрососудов. Нейромедиатор допамин (0,0001-5 мг/кг) при аппликации на брыжейку вызывал слабую

сократительную активность стенок лимфатических микрососудов ($9,1 \pm 2,37$), клапаны ЛМ при этом оставались интактными. Скорость лимфотока при этом была незначительной (+), т.е. соответствовала маятникообразному движению лимфы без продвижения в центральном направлении. Нитроглицерин (0,0001-1 мг/кг) при аппликации на брыжейку тонкой кишки крысы так же в 100% случаев был не способен стимулировать лимфоток и активировать моторику лимфатических микрососудов.

Для сравнения было проведено исследование лимфостимулирующей активности пептида №171 (табл. 1). Пептид №171 апплицировался на поверхность брыжейки тонкой кишки крысы в дозе 40 мкг/кг. Под воздействием пептида №171 возникала сократительная активность стенок ($10,0 \pm 1,11$ сокращений в мин.) и клапанов ($10,0 \pm 1,08$ сокращений в мин.) лимфатических микрососудов. При этом скорость лимфотока, при аппликации пептида №171 на поверхность брыжейки тонкой кишки крысы, значительно возрастала (+++), т.е. соответствовала непрерывному движению лимфы в центральном направлении.

Таблица 1 – Влияние веществ на лимфоциркуляцию в брыжейке тонкой кишки крысы.

| Название вещества | Скорость лимфотока | Сократительная активность лимфатических микрососудов | |
|-------------------|--------------------|--|-------------------|
| | | Частота сокращений (ед./мин.) | |
| | | клапан | стенка |
| Цефотаксим | +* | - | $7,33 \pm 0,76^*$ |
| Фуросемид | - | - | - |
| Гентамицин | - | - | - |
| Ампициллин | - | - | - |
| Допамин | + | - | $9,1 \pm 2,37$ |
| Нитроглицерин | - | - | - |
| Пептид №171 | +++ | $10,0 \pm 1,08$ | $10,0 \pm 1,11$ |

Примечания: (+) – слабая; (++) – средняя; (+++) – высокая скорость лимфотока; (-) – отсутствие влияния вещества. * - в 33,3% случаев.

Выявленная у ряда препаратов способность вызывать маятникообразный лимфоток не была способна увеличивать активное движение лимфы в центральном направлении. Необходимо отметить, что лимфатические микрососуды могут реагировать на аппликацию жидкости возникновением кратковременной и незначительной активности лимфотока. В связи с тем, что все исследованные препараты представлены в жидкой

форме, их аппликация должна была бы слабо и незначительно увеличивать скорость лимфотока. Однако в проведенном исследовании лимфатические микрососуды (ЛМ) реагировали только на аппликацию допамина и цефотаксима, а оставшиеся препараты не вызывали реакции ЛМ. В связи с изложенным возникает предположение о том, что все препараты кроме допамина и цефотаксима могут тормозить сократительную активность стенок и клапанов ЛМ. В подтверждение данного предположения можно привести данные исследования [Андреевская М.В., 2011] в котором показано, что антибиотики (цефалоспорин (клафоран) и аминогликозид (гентамицин)) приводят к угнетению насосной функции лимфангионов брыжейки быка. Учитывая важность лимфатической системы (ЛС) в качестве компенсаторного механизма при ООЛ и отсутствие в клинической практике препаратов прямого действия на стенку и клапаны лимфатических сосудов, способных эффективно активировать лимфатическую систему, следует отдавать предпочтение препаратам, не обладающим тормозным действием на ЛС.

2. Влияние пептида №171 на микроциркуляцию легких в норме и при остром отеке легких

Микроциркуляция легких по данным биомикроскопии

В контрольных группах (интактные животные, животные с внутрибрюшинным введением 0,9% NaCl и пептида №171) нарушений циркуляции крови в микрососудах легких не регистрировалось. При сравнении диаметров широких капилляров разных контрольных групп достоверных отличий не выявлено.

Внутрибрюшинное введение адреналина (10мг/кг) характеризовалось значительными нарушениями циркуляции крови в микрососудах легких. Через 5-10 секунд после введения адреналина в 100% исследований скорость кровотока заметно снижалась. Появлялось маятникообразное и пульсирующее движение форменных элементов крови. В 70% случаев в течение 10 минут происходила полная остановка кровотока. У 20% подопытных животных маятникообразное движение форменных элементов крови наблюдалось в интервале времени до 60 минут, заканчивавшееся так же полной остановкой кровотока и смертью животного. Только у 10% животных кровотока не останавливался и со временем начинал восстанавливаться. После внутрибрюшинного введения адреналина (табл. 2) просвет широких капилляров легких значительно увеличивался. Диаметр широких капилляров в первые 10 минут достоверно больше в 1,8 раз по сравнению с диаметром широких капилляров в исходном состоянии ($p < 0,05$).

В группе животных с предварительным введением пептида №171 в первые 5-10 секунд после введения адреналина происходило замедление скорости кровотока. В дальнейшем появлялся пульсирующий и маятникообразный характер тока форменных элементов крови. В 60% наблюдений происходила полная остановка кровотока в течение первых 10 минут после введения адреналина. В течение 60 минут у 10% животных ток крови так же полностью останавливался. В дальнейшем животные погибали. В 30% случаев поток форменных элементов крови имел пульсирующий

Таблица 2 – Изменение диаметра широких капилляров легких при внутрибрюшинном введении исследуемых веществ в условиях биомикроскопии.

| Воздействие | Диаметр широких капилляров (мкм) | | |
|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------|
| | Исходное состояние | Внутрибрюшинное введение веществ | |
| | | 1-10 мин | 11-60 мин |
| Интактное животное | 35,8±0,7 | 35,8±1,1 | 35,8±0,9 |
| 0,9% NaCl | 35,6±1,3 | 36,2±1,1 | 35,9±0,9 |
| Пептид №171 | 35,8±1,1 | 36,4±1,0 | 36,2±1,3 |
| Адреналин | 36,0±0,8 | 65,1±2,0 | 62,2±1,8 |
| Пептид №171+Адреналин | 35,8±1,1 | 47,8±2,1 | 46,3±1,4 |
| Адреналин + Пептид 171 | 35,8±0,7 | 55,3±1,2 | 53,8±1,7 |

и маятникообразный характер и при этом не останавливался. У этой группы животных с течением времени происходило постепенное восстановление скорости кровотока. При моделировании ООЛ на фоне предварительного введения пептида №171 в первые 10 минут диаметр широких капилляров увеличился в 1,3 раза по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$). Этот показатель значительно меньше диаметра капилляров в группе животных с введением только адреналина ($p < 0,05$) (табл. 2). Объяснение этого факта мы связываем с активацией лимфатической системы и интерстициального транспорта жидкости в легких. При предварительном введении пептида №171 лимфатическая система активируется заранее. На фоне использования пептида №171 происходит не столь значительное расширение кровеносных капилляров легких, по-видимому, за счет усиленного дренажа жидкости из интерстициального пространства легких. Выведение избытка интерстициальной жидкости идет через активированные лимфатические сосуды, тогда как отток из легких по кровеносным сосудам нарушен из-за нарушения сократительной функции миокарда. Единственным

альтернативным путем эффективного оттока избыточного количества жидкости становится лимфатическая система легких. И эту систему активизирует пептид №171. Можно предположить, что пептид №171 воздействует на кровеносные сосуды, вызывая их дилатацию, и тем самым способствует снижению гидростатического давления в сосудах малого круга кровообращения. Однако, в одной из предшествующих работ было показано, что действие лей-энкефалина на артериолы и венулы было слабо выражено и непродолжительно [Хугаева В.К., 1980]. В связи с этим эффект от применения пептида №171 нельзя связать с его воздействием непосредственно на кровеносные сосуды.

С лечебной целью пептид №171 вводили внутривенно сразу же после введения адреналина. В первые 5-10 секунд после введения веществ, так же как и в других группах животных происходило замедление скорости кровотока. Характер тока форменных элементов крови менялся с непрерывного на маятникообразный. У 50 % животных в группе в течение первых 10 минут происходила полная остановка кровотока в микрососудах легких. В 40% наблюдалось маятникообразное движение крови в течение 60 минут, после чего кровоток останавливался и животные погибали. Оставшиеся 10% животных на протяжении первых 30 минут имели замедленный кровоток, который с течением времени постепенно начинал восстанавливаться. В группе с использованием пептида №171 после введения адреналина диаметр капилляров увеличивался в меньшей степени по сравнению с группой, которой вводили только адреналин, но дилатация капилляров легких была выражена в большей степени по сравнению с животными, которым предварительно вводили пептид (до адреналина). Активация лимфатической системы начинается параллельно с быстрым развитием отека легких, при котором происходят серьезные гемодинамические нарушения. Хотя лимфатическая система и активизируется под действием пептида №171, она не может функционировать в той мере, как при предварительном воздействии пептида №171, вследствие более короткого срока нахождения пептида в организме животного при его внутривенном введении на фоне нарушенной гемодинамики. Поэтому эффект от применения пептида №171 при его использовании на фоне ООЛ выражен менее, чем при его предварительном введении.

Таким образом, применение пептида №171 способствовало улучшению гемодинамики в капиллярах легких и уменьшению диаметра широких капилляров легких. Это свидетельствует об уменьшении гидростатического давления внутри капилляров легких, что способствует разрешению ООЛ.

Микроциркуляция легких по данным лазерной доплеровской флоуметрии. Введение 0,9% раствора NaCl приводит к гемодилуции (табл. 3). Поэтому имело место недостоверное снижение показателя микроциркуляции (ПМ). Введение пептида №171 разведенного в 0,9% растворе NaCl при тех же условиях должно было снизить ПМ, однако, ПМ достоверно увеличился на 36,7%. Причина этого на наш взгляд связана с активацией лимфотока. Лазерный пучок отражается не только от эритроцитов, находящихся в кровеносных сосудах, но и от форменных элементов крови, находящихся в лимфатических сосудах. Суммарная реакция по-видимому и отражает значительное увеличение ПМ при воздействии пептида №171. Адреналин при тех же условиях вызывал нарушение кровотока и стаз в капиллярах легкого. ПМ снизился на 39,6% (табл. 3), что, как мы предполагаем, связано с недостаточным притоком новых эритроцитов для отражения лазерного пучка.

Предварительное введение пептида №171 при ООЛ сопровождалось уменьшением ПМ на 19,8% в первые минуты и в отдаленный период. Использование пептида №171 на фоне ООЛ сопровождалось еще большим снижением ПМ (на 31,8%) в течение первых 10 минут. В более поздний период (11-60 минут) отмечалась тенденция к увеличению ПМ (табл. 3).

Таблица 3 – Влияние 0,9% изотонического раствора NaCl, пептида №171 и адреналина на показатель микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии.

| Воздействие | Исходное значение ПМ | | Динамика ПМ (в % к исходному значению = 100%) | |
|----------------------------|----------------------|-------|---|------------|
| | Усл.ед. | % | 1-10 мин. | 11-60 мин. |
| 0,9% NaCl | 20,8±1,2 | 100,0 | 97,2±2,3 | 89,6±3,4 |
| Пептид №171 | 20,6±1,0 | 100,0 | 136,7±6,8 | 135,4±6,9 |
| Адреналин | 21,1±0,7 | 100,0 | 60,4±1,7 | 55,8±3,5 |
| Пептид №171 + Адреналин | 20,8±0,6 | 100,0 | 80,2±2,4 | 80,4±1,6 |
| Адреналин + Пептид №171 | 20,6±0,6 | 100,0 | 68,2±1,7 | 75,0±1,9 |

Лучшее значение ПМ при предварительном введении пептида №171 определяется реализацией лимфостимулирующего действия пептида до развития ООЛ. При применении пептида №171 на фоне развития ООЛ в ранние сроки после введения значение ПМ меньше вследствие недостаточного времени для реализации положительного эффекта. Но с течением времени ПМ постепенно увеличивается. Это стало возможно

благодаря действию лимфостимулятора прямого действия, направленному на стимуляцию лимфотока, что говорит в пользу протективного действия лимфостимулятора пептидной природы в отношении микроциркуляции в ткани легких.

3. Влияние пептида №171 на морфологическую картину легких в норме и при остром отеке легких

Макроскопическое исследование легких

Все животные с внутрибрюшинным введением адреналина разделены на три группы по продолжительности жизни: 1) животные, погибшие в течение 10 минут; 2) животные погибшие в течение 1 суток; 3) выжившие животные.

При сравнении результатов, полученных в процессе макроскопического осмотра легких животных, погибших в течение 10 минут, обращает на себя внимание различная распространенность кровоизлияний на поверхности легких: распространение обширных кровоизлияний по всей поверхности легких при ООЛ и преимущественное наличие кровоизлияний в области корней легких при различных вариантах применения пептида №171. Такое распределение кровоизлияний мы объясняем степенью развития отека легких. По данным [Чучалин А.Г., 2006], вначале в процесс развития ООЛ вовлекаются корни легких, в дальнейшем отек переходит в дистальные отделы легких. Следовательно, пептид №171 препятствует распространению ООЛ и ограничивает зону повреждения паренхимы преимущественно областью корней легких.

Среди выживших животных различных групп легкие всегда имели нормальные размеры. В группе с введением адреналина участки кровоизлияний сохранялись в области корней легких, а при использовании пептида №171 кровоизлияния на поверхности легких отсутствовали. Не исключено, что наблюдаемая протективная функция пептида №171 связана с его способностью препятствовать дегрануляции тучных клеток [Ардасенов А.В., 2004], которые содержат медиаторы воспаления (гистамин), увеличивающие проницаемость стенки микрососудов, что способствует возникновению геморрагий и кровоизлияний.

С целью выяснения особенностей патогенеза ООЛ при использовании лимфостимулятора мы определяли легочный коэффициент и сухой остаток легких. Из таблицы 4 следует, что в группе быстро погибающих животных всегда имело место образование обширного отека. В ответ на введение адреналина ЛК увеличился на 180% по сравнению с интактными животными, СО уменьшился на 38%. В группах с введением пептида до и после

адреналина значения ЛК и СО не отличались от результатов группы с введением одного адреналина. Отсутствие эффекта пептида в группе быстропогибающих животных возможно связано с замедлением доставки пептида из брюшной полости к лимфатическим сосудам легких. Скорость лимфотока на порядок ниже скорости кровотока в микрососудах. Поскольку в работе использовалась модель кардиогенного отека легких, нарушение сократительной функции миокарда сопровождалось замедлением скорости кровообращения и скорости доставки пептида к сосудам легких. Большинство быстропогибающих животных погибали в течение 4-5 минут. Временной фактор доставки пептида по-видимому, определил быстрый исход ООЛ и гибели животных в условиях нарушенного кровообращения. Анализ полученных результатов позволяет предположить, что непосредственное введение пептидов в зону поражения, то есть, в легкие, могло бы улучшить результаты использования пептида №171.

В группе выживших животных после развития ООЛ (табл. 5) наблюдается иная закономерность. Легочный коэффициент в группе с внутрибрюшинным введением адреналина увеличился на 71,8% по сравнению с интактными животными (в 2,5 раза меньше по сравнению с животными погибающими в течение 10 минут), а сухой остаток достоверно уменьшился на 19,7% (в 2 раза меньше по сравнению с животными погибающими в течение 10 минут). При предварительном введении пептида № 171 показатель ЛК не отличался от контрольной группы ($p > 0,05$). При введении пептида №171 после адреналина ЛК увеличивался (на 22,5%) в меньшей степени по сравнению с группой животных с внутрибрюшинным введением адреналина, но при этом ЛК при введении пептида №171 после адреналина достоверно больше чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Это говорит о несколько запоздалом эффекте от введения пептида №171 после адреналина по сравнению с его предварительным введением. При этом показатели сухого остатка при использовании пептида №171 достоверно не отличаются от контрольной группы ($p > 0,05$).

Таким образом, пептид №171 при жесткой модели ООЛ обладает протективным действием в отношении легочной ткани. Способность пептида №171 ограничивать ООЛ, о чем свидетельствует уменьшение количества жидкости в легких, дает основание предположить, что этот эффект обусловлен лимфостимулирующей активностью данного вещества.

Таблица 4 – Влияние пептида №171 на величину легочного коэффициента и сухого остатка при ООЛ у животных, погибших в течение 10 минут.

| Воздействие | n | Легочный коэффициент (отн. ед.) | Сухой остаток (%) |
|-----------------------|----|------------------------------------|----------------------|
| Интактное животное | 5 | 7,1±0,3 | 21,30±0,46 |
| Пептид №171 | 5 | 7,3±0,1 | 21,02±0,38 |
| 0,9% NaCl | 5 | 7,2±0,3 | 21,27±0,14 |
| Адреналин | 17 | 19,9±0,8 | 13,20±0,26 |
| Пептид №171+Адреналин | 8 | 19,5±1,3 | 13,43±0,24 |
| Адреналин+Пептид №171 | 6 | 19,9±1,6 | 13,68±0,43 |

Таблица 5 – Влияние пептида №171 на величину легочного коэффициента и сухого остатка при ООЛ у выживших животных.

| Воздействие | n | Легочный коэффициент (отн. ед.) | Сухой остаток (%) |
|-----------------------|---|------------------------------------|----------------------|
| Интактное животное | 5 | 7,1±0,3 | 21,30±0,46 |
| Пептид №171 | 5 | 7,3±0,1 | 21,02±0,38 |
| 0,9% NaCl | 5 | 7,2±0,3 | 21,27±0,14 |
| Адреналин | 3 | 12,2±0,8 | 17,10±0,64 |
| Пептид №171+Адреналин | 6 | 7,8±0,2 | 19,68±0,24 |
| Адреналин+Пептид №171 | 3 | 8,7±0,4 | 19,98±0,46 |

Микроскопическое исследование легких.

Гистологическое исследование препаратов легких выявило изменения, подтверждающие эффективность использования пептида №171. Диаметр венул во всех группах животных (с продолжительностью жизни до 10 минут, до одних суток и у выживших животных) при предварительном введении пептида №171 достоверно уменьшался по сравнению с животными с ООЛ (табл. 6), что можно объяснить снижением гидростатического давления в венах. Уменьшение гидростатического давления в венах, по нашему мнению, связано с применением пептида №171. При ООЛ усиливается транспорт жидкости через стенки сосудов малого круга кровообращения в интерстициальное пространство легких. Увеличение жидкости в интерстициальном пространстве легких должно усиливать отек легких. Однако при использовании пептида №171 резко возрастает лимфоотток из легких. Значительное количество интерстициальной жидкости эвакуируется через лимфатические сосуды в большой круг кровообращения. Следовательно, уменьшается гидростатическое давление в интерстиции легких и по градиенту давления жидкость из венул устремляется в

интерстициальное пространство легких. Это объясняет снижение гидростатического давления в венулах и уменьшение их диаметра при применении пептида №171. Можно сделать вывод, что при использовании пептида №171 лимфатическая система легких на фоне ООЛ частично берет на себя функцию малого круга кровообращения по переносу жидкостного компонента крови через легкие.

Важным параметром, характеризующим ООЛ, является толщина межальвеолярной перегородки (табл. 7). При использовании пептида №171 в группе животных с продолжительностью жизни до суток и у выживших животных толщина межальвеолярной перегородки достоверно уменьшалась по сравнению с животными с ООЛ без использования пептида. Уменьшение толщины межальвеолярной перегородки свидетельствует о снижении отека в интерстициальной ткани легких при применении пептида №171.

Лимфатические микрососуды с диаметром от 20 до 45 мкм относят к лимфатическим капиллярам. Их отличительной особенностью является строение стенки. Стенка состоит лишь из крупных эндотелиальных клеток, при этом отсутствует сплошная базальная мембрана и гладкомышечные клетки. Основной функцией лимфатических капилляров является диффузия интерстициальной жидкости в их просвет. При этом транспортировкой лимфы занимаются лимфатические сосуды, имеющие в составе стенок гладкомышечные клетки, дающие им возможность сокращаться. Было отмечено, что при ООЛ диаметр лимфатических капилляров резко возрастал почти в два раза по сравнению с интактными животными (табл. 8). Вероятно, это связано с тем, что в интерстициальном пространстве легких резко возрастает количество жидкости, которая затем проникает в лимфатические капилляры. Лимфатическая система легких не может справиться с резко возросшим количеством лимфы и поэтому диаметр лимфатических капилляров резко возрастает в связи с наличием застоя лимфы. Другая динамика наблюдается при применении пептида №171. При предварительном введении пептида №171 диаметр лимфатических капилляров достоверно был значительно меньше, по сравнению с животными, которым пептид не вводили (табл. 8). Это явление можно объяснить активацией лимфатической системы под действием пептида №171. Пептид №171 активирует сократительную активность стенок и клапанов лимфатических сосудов и, самое главное, значительно увеличивает лимфоток. На этом фоне большее количество лимфы оттекает к грудному лимфатическому протоку и в последующем в большой круг кровообращения. Следовательно, на фоне применения лимфостимулятора пептидной природы застой лимфы в лимфатических капиллярах при ООЛ менее выражен и их

Таблица 6 – Изменение диаметра венул легких (мкм) в динамике острого отека легких (гистологическое исследование).

| Воздействие | | Группы животных | | |
|-------------------------|--------------------|-----------------|----------------|------------------|
| | | 1 (до 10 мин) | 2 (до 1 суток) | 3(более 1 суток) |
| Контрольные группы | Интактные животные | 92,2±2,0 | | |
| | 0,9%NaCl | 92,8±2,4 | | |
| | Пептид №171 | 92,6±1,8 | | |
| Адреналин | | 170,4±2,8 | 163,3±3,7 | 100,1±1,4 |
| Пептид №171 + Адреналин | | 161,0±2,9 | 140,0±2,1 | 93,7±1,2 |
| Адреналин + Пептид №171 | | 172,0±2,8 | 147,7±2,2 | 94,1±1,0 |

Таблица 7 – Изменение толщины межалвеолярных перегородок (мкм) в динамике острого отека легких (гистологическое исследование).

| Воздействие | | Группы животных | | |
|-------------------------|--------------------|-----------------|----------------|------------------|
| | | 1 (до 10 мин) | 2 (до 1 суток) | 3(более 1 суток) |
| Контрольные группы | Интактные животные | 7,2±0,1 | | |
| | 0,9% NaCl | 7,3±0,2 | | |
| | Пептид №171 | 7,3±0,2 | | |
| Адреналин | | 17,6±0,5 | 16,2±0,5 | 10,0±0,4 |
| Пептид №171 + Адреналин | | 17,2±0,5 | 13,8±0,5 | 7,9±0,2 |
| Адреналин + Пептид №171 | | 16,9±0,4 | 14,5±0,4 | 8,2±0,2 |

Таблица 8 – Изменение диаметра лимфатических микрососудов (мкм) в динамике острого отека легких (гистологическое исследование).

| Воздействие | | Группы животных | | |
|------------------------|--------------------|-----------------|----------------|------------------|
| | | 1 (до 10 мин) | 2 (до 1 суток) | 3(более 1 суток) |
| Контрольные группы | Интактные животные | 22,3±0,4 | | |
| | 0,9% NaCl | 22,5±0,6 | | |
| | Пептид №171 | 22,5±0,3 | | |
| Адреналин | | 41,7±1,0 | 41,1±1,1 | 23,1±0,4 |
| Пептид №171 +Адреналин | | 31,8±0,8 | 30,9±1,0 | 22,5±0,4 |
| Адреналин +Пептид №171 | | 40,2±1,0 | 32,5±0,8 | 22,8±0,5 |

диаметр достоверно меньше, чем при не леченном ООЛ.

При использовании пептида №171 выявлены различия в зависимости от времени введения, позволяющие сделать вывод о том, что предварительное введение пептида №171 оказывает максимально эффективное протективное действие на состояние паренхимы легких. Предварительное введение пептида №171 уменьшало диаметр лимфатических капилляров в двух группах животных (погибшие в течение 10 минут и в течение первых суток). Введение же пептида №171 на фоне ООЛ уменьшало диаметр лимфатических капилляров только в группе животных с продолжительностью жизни до суток. Так же распространенность структурных повреждений ткани легкого при ООЛ намного меньше при предварительном введении пептида №171, чем при его введении на фоне ООЛ. Это связано с тем, что при предварительном введении пептида №171 лимфатическая система легких активируется заранее. При введении пептида №171 после адреналина лимфатическая система находится в состоянии торможения. Блокирующее действие катехоламинов на сократительную активность лимфатических микрососудов брыжейки тонкой кишки крысы показано ранее [Хугаева В.К., 1993]. Выраженность структурных повреждений ткани легких при развитии острого отека обратно пропорционально зависит от степени активации лимфатических сосудов на момент возникновения патологического состояния. Чем сильнее активирована лимфатическая система легких, тем менее выражены будут структурные повреждения паренхимы легких. Временной фактор играет существенную роль. Проблема повышения эффективности действия пептидов, таким образом, сводится, с одной стороны, к их своевременной доставке в зону поражения, с другой стороны, введение их заранее до нужного момента приводит к их разрушению с помощью многочисленных пептидаз организма. В связи с этим оптимальные сроки использования опиоидных пептидов не должны превышать 15-30 минут до и после развития патологии.

4. Влияние пептида №171 на выживаемость животных при остром отеке легких.

ООЛ развивался быстро и заканчивался летальным исходом у большинства животных в течение 4-5 мин. (табл. 9). Модель отека легких, которую мы избрали, была очень жесткой. На таком фоне возможность хотя бы удлинить продолжительность жизни животных может свидетельствовать об эффективности пептида №171.

При внутрибрюшинном введении адреналина две трети животных погибали в течение 10 минут (71%). Выживало лишь 12,9% животных.

Предварительное внутрибрюшинное введение пептида №171 в дозе 40,0 мкг/кг в 1,0 мл физиологического раствора позволило на 24,6% увеличить количество выживших животных (табл. 9). Количество выживших животных при предварительном введении пептида №171 в 2,9 раза выше по сравнению с контрольной группой (адреналин).

Введение пептида № 171 в той же дозе сразу после введения адреналина позволило достоверно в 2,8 раза увеличить количество животных (45,8%) со сроком жизни до одних суток и соответственно снизить число быстро погибающих животных до 37,5% (по сравнению с адреналином – 71,0%) (табл. 9). Помимо этого достоверно увеличилась продолжительность жизни внутри группы со сроком жизни до одних суток до 49,91 минуты (на 165,5% больше по сравнению с животными с введением только адреналина). Выживаемость при использовании пептида №171 на фоне ООЛ возросла до 16,7%, однако статистически не выявлено различий при сравнении с выживаемостью при введении адреналина ($p>0,05$).

Таблица 9 – Влияние пептида №171 на продолжительность жизни крыс при остром отеке легких.

| Воздействие | Продолжительность жизни | | | | |
|--------------------------------|-------------------------|------|-------------|------|----------|
| | До 10 минут | | До 1 суток | | Выжившие |
| | мин. | % | мин. | % | |
| Адреналин (n=31) | 5,23±0,59 | 71 | 18,8±4,49 | 16,1 | 12,9 |
| Пептид №171 + Адреналин (n=24) | 5,73±0,68 | 45,8 | 20,5±2,89 | 16,7 | 37,5 |
| Адреналин + Пептид №171 (n=24) | 4,33±0,59 | 37,5 | 49,91±10,32 | 45,8 | 16,7 |

Обобщение полученных результатов позволяет констатировать следующее: 1) пептид № 171 улучшает микроциркуляцию легких при ООЛ; 2) пептид №171 уменьшает количество интерстициальной жидкости в легких при ООЛ; 3) пептид №171 препятствует развитию морфологических повреждений в легочной ткани; 4) пептид №171 уменьшает смертность животных в ранние сроки (первые 10 минут) развития ООЛ на 25,2% и 33,5% (при введении до и после адреналина соответственно) 5) предварительное введение пептида №171 увеличивает выживаемость с 12,9% до 37,5%; 6)

пептид №171 при введении на фоне ООЛ увеличивает продолжительность жизни животных.

Полученные результаты применения лимфостимулятора пептидной природы прямого действия в экспериментальных условиях позволяют предположить его эффективность при использовании в клинической практике преимущественно в реанимационных отделениях интенсивной терапии при экстремальных состояниях, сопровождающихся ООЛ.

ВЫВОДЫ

1. Препараты, применяемые в клинике при остром отеке легких: антибиотики, диуретики, кардиологические препараты (цефотаксим, гентамицин, ампициллин, фуросемид, допамин, нитроглицерин) не обладают лимфостимулирующей активностью, в то время как опиоидный пептид №171 (аналог даларгина) быстро вызывает интенсивную активацию моторики лимфатических микрососудов и увеличение скорости лимфотока в брыжейке тонкой кишки крысы.
2. Разработана и апробирована модификация метода прижизненного изучения микроциркуляции легких у крыс, расширившая возможности манипуляций с тканью легких в динамике эксперимента.
3. По данным биомикроскопии, лазерной доплеровской флоуметрии, гистологического исследования острый отек легких, вызванный введением адреналина (10 мг/кг), сопровождался нарушением микроциркуляции, увеличением объема жидкости, повреждением паренхимы легких и гибелью 87% животных.
4. Предварительное введение опиоидного пептида №171 вызывало увеличение показателя микроциркуляции, уменьшение объема жидкости и повреждения паренхимы в легких и увеличение выживаемости животных с 12,9% до 37,5%.
5. Использование опиоидного пептида №171 после введения адреналина не влияло на выживаемость животных, но увеличивало количество животных с продолжительностью жизни до суток с 16,1% до 45,8%, что сопровождалось увеличением показателя микроциркуляции, уменьшением объема жидкости и повреждения паренхимы легких.
6. Использование лимфостимулятора прямого действия – пептида №171, агониста дельта-опиатных рецепторов, может стать новым перспективным направлением в коррекции острого отека легких.

Список работ опубликованных по теме диссертации

1. Хугаева В.К., Султанов Д.В. Лимфостимулирующая активность препаратов, применяемых при патологии легких. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Том 154 № 4. – С. 427-429.
2. Султанов Д.В., Хугаева В.К. Метод прижизненного изучения микроциркуляции легких у крыс с помощью модифицированной камеры. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – Том 58 № 3. – С. 102-104.
3. Коваленко А.А., Султанов Д.В. Применение лимфостимуляторов пептидной природы прямого действия для лечения и профилактики кардиогенного отека легких в эксперименте. // Тезисы работ участников конкурса на лучший научный и инновационный проект студентов и молодых ученых российских и зарубежных вузов (медицинское и фармацевтическое образование), ММА им. И.М. Сеченова., Москва. – 2007. – С. 91-92.
4. Хугаева В.К., Ардасенов А.В., Беспалова Ж.Д., Султанов Д.В., Коваленко А.А. Восстановление микроциркуляции методом стимуляции лимфотока в условиях патологии. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Приложение. XIII ежегодная сессия Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. – 2009. – Том 10 № 3. – С. 93.
5. Хугаева В.К., Султанов Д.В., Коваленко А.А., Джикаева Ф.В. Лимфостимулирующее действие препаратов применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях. VII Международная конференция Гемореология и микроциркуляция (от функциональных механизмов в клинику), Ярославль. – 2009. – С. 25.
6. Хугаева В.К., Ардасенов А.В., Султанов Д.В., Коваленко А.А. Восстановление нарушенной микрогемодинамики методом стимуляции лимфотока при ишемии, воспалении, отеке легкого и аллергии. VII Международная конференция Гемореология и микроциркуляция (от функциональных механизмов в клинику), Ярославль. – 2009. – С. 26.
7. Султанов Д.В., Хугаева В.К. Лимфостимулирующая активность препаратов, применяемых при отеке легких. Шестая Российская конференция с международным участием: «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция», Москва. – 2011. - № 3. – С. 65.
8. Султанов Д.В., Хугаева В.К. Лимфостимулирующее действие препаратов, применяемых при патологии легких. IX Международная

конференция Гемореология и микроциркуляция (от ангиогенеза до центрального кровообращения), Ярославль. – 2013. – С. 68.

9. Хугаева В.К., Ардасенов А.В., Султанов Д.В., Коваленко А.А. Лимфостимуляция – универсальный резерв организма, способный восстанавливать микрогемоциркуляцию в условиях патологии. X Международная конференция Гемореология и микроциркуляция (Клиника и эксперимент: из лаборатории к постели больного), Ярославль. – 2015. – С. 56.

Список сокращений

- ЛК** – легочный коэффициент;
ЛМ – лимфатический микрососуд;
ЛС – лимфатическая система;
МЦ – микроциркуляция;
ПМ – показатель микроциркуляции;
ООЛ – острый отек легких;
СО – сухой остаток.

Sultanov Delius Vilevich

Correction microcirculatory disorders in acute pulmonary edema way of stimulating lymphatic by opioid peptides (experimental research).

Abstract

Work is devoted to studying the mechanisms of microcirculation disorders in acute pulmonary edema and the role of stimulating the lymphatic system using opioid peptide №171 in the prevention and correction of these disorders.

The study was conducted on 219 laboratory rats. We used the following methods: biomicroscopy lung, biomicroscopy mesentery rats, laser Doppler flowmetry lung, morphological examination of the lungs, photo-video recording of the blood microvessels and lymphatic microvessels.

The paper shows the possibility of eliminating violations of microcirculation and edema in the lung using lymph-stimulators direct agonist delta opioid receptors, peptide №171.

The result of the proposed method of impact on the disease process was the reduction of mortality in the early stages of acute pulmonary edema, lengthening life expectancy using peptide №171 against a background of acute pulmonary edema and increased survival of animals with pre-introduction of the peptide.