

## РЕГУЛЯЦИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ СЕЛЕКТИВНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ШОКЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

РЕМИЗОВА М. И., ГЕРБУТ К. А., ГРИШИНА Г. В., КОЧЕТЫГОВ Н. И.

ФГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии  
Федерального медико-биологического агентства»,  
Санкт-Петербург

**Ремизова М. И., Гербут К. А., Гришина Г. В., Кочетыгов Н. И.** Регуляция кровообращения селективными ингибиторами синтеза оксида азота при геморрагическом шоке в эксперименте // Мед. академ. журн. 2010. Т. 10. № 1. С. 57–63. ФГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, 191024, ул. 2-я Советская, 16.

В экспериментах на крысах показано, что селективные ингибиторы синтеза оксида азота (производные лизина, орнитина, гуанидина, изотиомочевина) значительно повышают эффективность инфузионной терапии (изотонический раствор натрия хлорида) геморрагического шока. Под влиянием селективных ингибиторов существенно улучшается работа сердечной мышцы (повышаются ударный объем сердца, сердечный выброс, возрастает рабочий индекс левого желудочка). Из четырех применявшихся ингибиторов наибольшим эффектом обладают N-5-(иминоэтил)-L-орнитин дигидрохлорид и аминокуанидин, обеспечивающие самую значительную коррекцию показателей деятельности сердечно-сосудистой системы и 100% выживаемость животных.

**Ключевые слова:** геморрагический шок, кровообращение, оксид азота, селективные ингибиторы синтеза оксида азота.

**Remizova M. I., Gerbout K. A., Grishina G. V., Kochetygov N. I.** Regulation of the blood circulation by selective inhibitors of nitric oxide synthesis in experimental haemorrhagic shock // Med. Acad. Journ. 2010. T. 10. №1. С. 57–63. Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, St.Petersburg, 191024.

The results in volume-controlled haemorrhagic shock in rats demonstrated that selective inhibitors of nitric oxide synthases (derivates of the lysine, ornithine, guanidine, S-methylisothiourea) considerably enhanced the efficiency of infusion therapy. All these selective inhibitors induced improvement of cardiac work (increased stroke volume, cardiac output, left ventricular work). The more visible effect was revealed using N-5-(iminoethyl)-L-ornithine and aminoguanidine. These agents have demonstrated the most pronounced correction of the cardiovascular system indexes and 100% survival of animals.

**Key words:** haemorrhagic shock, blood circulation, nitric oxide, selective inhibitors of synthesis of nitric oxide.

Для корреспонденции: Ремизова Марина Иосифовна, РосНИИ гематологии и трансфузиологии; 193024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16; тел.: (812) 717-74-73, факс 274-92-27; e-mail: RNIINT@mail.ru

Одной из главных причин развития терминальных состояний при травмах, повреждениях и заболеваниях внутренних органов, операционных вмешательствах является массивная кровопотеря. Ведущая роль в патогенезе кровопотери и геморрагического шока принадлежит изменениям функции сердечно-сосудистой системы. Расстройства кровообращения при этом во многом определяют развитие тяжелой гипоксии, нарушений метаболизма и течение шока в целом. Рядом исследователей шок рассматривается как остро развивающаяся недостаточность кровообращения жизненно важных органов с последующей гипоксией тканей [4, 5, 6]. Острая гипоксия и вазоплегия являются одними из ключевых симптомов кровопотери и шока, что приводит к дисфункции таких органов, как печень, почки, легкие, головной мозг [6]. Поэтому основная задача терапии шока – нормализация функции системы кровообращения. Сов-

ременные схемы лечения кровопотери и шока включают: 1) восполнение объема циркулирующей крови; 2) управление механизмами регуляции, нарушенными в результате развития гипоксии (регуляции сосудистого тонуса, деятельности сердца и др.).

Исследования, выполненные в последние годы, в том числе в Российском НИИ гематологии и трансфузиологии, показали, что инфузионная терапия, проводимая с использованием кровезаменителей и различных антигипоксантов, дает существенные результаты в борьбе с гипоксией. Тем не менее и после проведения такой терапии возникает угроза вазоплегии и гиподинамии, характеризующейся уменьшением сердечного выброса, понижением артериального давления ниже критического уровня. Падение сердечного выброса связано с уменьшением венозного возврата к сердцу и с понижением сократительной способности миокарда.



Остается не ясным, в какой мере эти расстройства, в частности падение АД, имеют причиной снижение сосудистого тонуса. Управление сосудистым тонусом является одной из важнейших проблем, ибо именно сосудистый тонус обеспечивает нормализацию кровотока, распределение транспорта кислорода и интенсивность транскапиллярного обмена в жизненно важных органах.

Вопрос о целесообразности применения при шоке вазоконстрикторных и вазодилаторных препаратов сложен и не ясен. Согласно данным литературы, существуют противоположные точки зрения о пользе и вреде этих средств, что является отражением недостаточного знания многих механизмов шока. Исследователи придерживаются совершенно взаимоисключающих мнений, считая необходимым применение при шоке либо только вазоконстрикторов, либо только вазодилаторов [6]. Необходимо отметить, что дискуссия о целесообразности применения препаратов, влияющих на тонус сосудов при шоке, касается, в основном, адреномиметиков и адренолитиков, т.е. препаратов, влияющих на функцию симпатно-адреналовой системы. Возможно, вследствие этого внимание исследователей сейчас привлечено к новому вазоактивному веществу – оксиду азота (NO), поскольку, влияя на его синтез в организме, можно осуществлять эндотелийзависимую регуляцию сосудистого тонуса при шоке.

Оксид азота непрерывно продуцируется в организме ферментативным путем, выполняя функции одного из регуляторов метаболизма. NO участвует в регуляции тонуса сосудов (как антагонист адренергической системы), тормозит агрегацию тромбоцитов и их адгезию к стенкам сосудов. NO вызывает расслабление гладких мышц не только в стенке сосудов, но и в стенке желудочно-кишечного тракта. Кроме того, NO регулирует многие физиологические процессы: деятельность органов дыхания, мочеполовой системы, влияет на функционирование секреторных тканей и т.д.

Образуется NO из L-аргинина при участии фермента – синтазы оксида азота (NOS). Существует три изоформы NOS: нейрональная, эндотелиальная (конститутивные синтазы) и индуцибельная (iNOS).

К настоящему времени установлено, что при геморрагическом шоке усиливается генерация NO, обусловленная активизацией iNOS [10, 12, 14]. Вследствие этого в организме происходит ряд серьезных нарушений [13, 17, 18]. Удаление избытка NO, генерируемого iNOS, может оказать благоприятное влияние на течение геморрагического шока. Учитывая вышесказанное, целью настоящего исследования явилось изучение действия селективных ингибито-

ров iNOS на течение геморрагического шока у крыс при его инфузионной терапии.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты поставлены на белых крысах (самках) весом 230–250 г, наркотизированных тиопенталом натрия (35–40 мг/кг). Катетеризовали сонную артерию для моделирования геморрагического шока, измерения артериального давления (АД, мм рт.ст.) и забора проб крови. Определяли ударный объем сердца (УО, мл/кг) методом тетраполярной реографии [1]. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) подсчитывали по электрокардиограмме. Определение УО позволило рассчитать показатели минутного объема кровообращения (МОК, мл/мин•100 г массы) по формуле:  $УО \cdot ЧСС / 10$ ; общего периферического сопротивления (ОПС,  $дин \cdot с \cdot см \cdot 5 \cdot 10^4 / кг$  массы) по формуле:  $АД / МОК \cdot 1332 \cdot 60 \cdot 10^{-4} / кг$ ; рабочий индекс левого желудочка (РИЛЖ,  $кГм / кг \cdot мин$ ) по формуле:  $АД \cdot МОК \cdot 0.0135$ . Микроциркуляцию исследовали в серозной оболочке тонкой кишки методом прижизненной контактной микроскопии по шкале, разработанной в лаборатории [2]. В артериальной крови определяли содержание газов, кислотно-основное состояние на газоанализаторе ABL-500 («Radiometer»).

Геморрагический шок моделировали дробным кровопусканием из сонной артерии с поддержанием АД на уровне 50–40 мм рт. ст. в течение 20–25 минут. Объем кровопотери составлял  $3,1 \pm 0,5$  мл/кг массы.

Поставлены 5 серий экспериментов. В 1-й серии (контроль,  $n=16$ ) после окончания кровопотери вводили изотонический раствор натрия хлорида (ФР) в объеме, превышающем в 2 раза объем кровопотери. Во 2, 3, 4, 5-й сериях в составе ФР вводили селективные ингибиторы iNOS (фирм «ICN Biomedicals Inc.» и «Sigma-Aldrich»): во 2-й ( $n=7$ ) – N6-(1-иминоэтил)-L-лизин гидрохлорид (L-NIL, 50 мкг/кг массы), в 3-й ( $n=9$ ) – N5-(1-иминоэтил)-L-орнитин дигидрохлорид (L-NIO, 50 мкг/кг массы), в 4-й ( $n=6$ ) – аминогуанидин гидрохлорид (150 мкг/кг массы), в 5-й ( $n=10$ ) – S-метилизотиомочевину (2 мг/кг массы).

Полученный цифровой материал обработан с использованием методов непараметрической статистики в компьютерной программе Excel 5.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Во всех сериях экспериментов кровопотеря характеризовалась выраженной гипотензией (АД снижалось по сравнению с исходным более чем в 2 раза), значительным падением УО и МОК, рос-



Изменения системной гемодинамики у крыс при геморрагическом шоке и инфузии изотонического раствора натрия хлорида (1-я серия, n=16) и селективных ингибиторов синтеза оксида азота – L-N1L (2-я серия, n=9), L-N1O (3-я серия, n=7), аминоксидина (4-я серия, n=6), изотиомочевинина (5-я серия, n=9) в составе изотонического раствора натрия хлорида

Показатели	Серии	Исх.	После кровопотери	Время после окончания инфузии, мин	
				10	60
АД, мм рт. ст.	1	140±3	57±5	99±2*	100±3*
	2	142±4	58±4	97±4*	96±6*
	3	125±4	49±8	101±5*	99±8*
	4	138±2	53±9	122±5#	124±7#
	5	148±5	60±4	133±4 <sup>x</sup>	124±9 <sup>x</sup>
МОК, мл/мин × 100 г	1	15.3±0.2	4.2±0.2	13.1±0.5*	11.8±0.6*
	2	15.3±0.2	4.2±0.4	22.6±1.3 <sup>++</sup>	18.2±2.2 <sup>++</sup>
	3	15.5±0.5	5.4±0.9	26.4±1.6* <sup>*</sup>	25.9±2.8 <sup>**</sup>
	4	15.0±0.3	4.3±0.6	21.4±3.0 <sup>#</sup>	22.9±2.9 <sup>#</sup>
	5	15.5±0.5	5.2±0.5	15.1±2.0 <sup>x</sup>	11.3±2.0*
УО, мл/кг	1	0.36±0.01	0.12±0.01	0.34±0.01*	0.31±0.02*
	2	0.38±0.02	0.13±0.01	0.58±0.05 <sup>++</sup>	0.47±0.06 <sup>++</sup>
	3	0.42±0.03	0.16±0.03	0.64±0.03 <sup>**</sup>	0.65±0.05 <sup>**</sup>
	4	0.35±0.02	0.14±0.02	0.56±0.06 <sup>#</sup>	0.60±0.07 <sup>#</sup>
	5	0.37±0.01	0.14±0.01	0.39±0.02*	0.31±0.04*
ОПС, дин х сек × см-5 10-4 /кг	1	7.3±0.1	10.8±0.7	6.2±0.3*	7.2±0.6*
	2	7.5±0.3	11.6±1.2	3.6±0.3 <sup>++</sup>	4.5±0.4 <sup>++</sup>
	3	6.5±0.2	9.2±2.2	3.2±0.1 <sup>**</sup>	3.2±0.3 <sup>**</sup>
	4	7.4±0.2	10.7±1.7	5.0±0.6 <sup>#</sup>	4.8±0.9 <sup>#</sup>
	5	7.8±0.3	10.2±0.8	8.5±1.6	9.8±1.6
РИЛЖ, Кгм / кг × мин	1	289±7	34±4	180±11*	161±13*
	2	293±8	33±5	296±22 <sup>++</sup>	241±26 <sup>++</sup>
	3	263±14	41±10	376±20 <sup>**</sup>	355±54 <sup>**</sup>
	4	279±5	33±11	373±36 <sup>#</sup>	378±45 <sup>#</sup>
	5	310±7	42±5	272±36 <sup>x*</sup>	189±12*
ЧСС, уд/мин	1	428±8	347±8	391±17	370±13
	2	413±20	340±7	397±13*	376±20
	3	390±38	360±34	394±25	399±25
	4	430±19	325±19	380±19	392±19
	5	413±7	353±13	353±15	350±19

Примечание. В этой и последующих таблицах достоверность различий отмечена: по сравнению с окончанием кровопотери - , между данными 1-й и 2-й серий – +; 1-й и 3-й – \*; 1-й и 4-й – #; 1-й и 5-й – х.

том ОПС, уменьшением РИЛЖ в 6-9 раз (табл. 1). В стенке серозной оболочки тонкой кишки крыс в 2 раза по сравнению с исходным уровнем снижалось количество функционирующих капилляров (КФК), значительно замедлялась скорость кровотока, появлялись агрегаты эритроцитов (табл. 2). В крови, судя по рН и ВЕ, наблюдался ацидоз (табл. 3). Таким образом, инфузионную терапию кровопотери начинали проводить на фоне значительного нарушения системной гемодинамики и микроциркуляции, выраженного метаболического ацидоза.

После инфузии ФР (1-я серия) происходило увеличение АД, но оно не достигало исходных значений. Инфузия ФР с ингибиторами синтеза NO также

вызывала подъем АД, которое хотя и было достоверно выше, чем после кровопотери, но не отличалось от контроля (табл. 1). Наибольший подъем АД происходил в 4-й и 5-й сериях.

Иная картина наблюдалась в отношении показателей сердечной деятельности. МОК и УО увеличивались при инфузии как ФР (1-я серия), так и ФР с ингибиторами (2–5-я серии), однако при использовании ингибиторов этот рост был достоверно выше, чем в контроле (табл. 1). В наибольшей степени МОК и УО возрастали под влиянием L-N1O, менее всего – в результате введения S-метилизотиомочевинина. РИЛЖ, как видно из табл. 1, после инфузии ФР с ингибиторами даже превышал исходный уровень,

Таблица 2

Микроциркуляция у крыс при геморрагическом шоке и инфузии изотонического раствора натрия хлорида (1-я серия, n=16) и селективных ингибиторов синтеза оксида азота – L-NIL (2-я серия, n=9), L-NIO (3-я серия, n=7), аминоксантидина (4-я серия, n=6), изотиомочевинны (5-я серия, n=9) в составе изотонического раствора натрия хлорида

Показатели	Серии	Исх.	После кровопотери	Время после окончания инфузии, мин	
				10	60
Количество функционирующих капилляров в поле зрения, в % от исх.	1	100±0	50±3	85±5*	96±5*
	2	100±0	54±6	102±4**	95±6*
	3	100±0	47±4	95±7*	93±3*
	4	100±0	48±4	92±7*	95±5*
	5	100±0	45±5	86±7*	83±5*
Линейная скорость кровотока в капиллярах, баллы	1	0±0	-3.56±0.07	-0.81±0.20*	-0.93±0.14*
	2	0±0	-3.67±0.11	-0.44±0.11**	-0.78±0.22*
	3	0±0	-3.29±0.14	-0.86±0.14*	-0.71±0.14*
	4	0±0	-3.67±0.16	-0.17±0.16#	-0.17±0.16#
	5	0.11±0.11	3.33±0.11	1.00±0.25*	1.00±0*
Агрегация эритроцитов, баллы	1	0±0	2.56±0.07	1.06±0.14*	1.20±0.14*
	2	0±0	2.67±0.11	0.89±0.11*	1.11±0.11*
	3	0±0	2.29±0.14	0.86±0.14**	0.71±0.14**
	4	0±0	2.67±0.16	0.67±0.16#	0.50±0.16#
	5	0.11±0.11	2.33±0.11	1.29±0.14*	1.29±0.14*

Таблица 3

Изменения показателей газов крови и КОС у крыс при геморрагическом шоке и инфузии изотонического раствора натрия хлорида (1-я серия, n=16) и селективных ингибиторов синтеза оксида азота – L-NIL (2-я серия, n=7), L-NIO (3-я серия, n=9), аминоксантидина (4-я серия, n=6), изотиомочевинны (5-я серия, n=10)

Показатели	Серии	Исх.	После кровопотери	Время после окончания инфузии, мин	
				10	60
pO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	1	83.5±3.4	104.4± 5.0	94.6± 2.4	95.7± 3.7
	2	72.9±4.8	107.2±3.5	92.6±2.8*	88.1±6.0
	3	80.8±5.4	96.6±6.7	92.8±5.4	79.6±3.8
	4	91.0±7.6	109.1±5.9	81.9±4.8*	82.3±3.2*
	5	74.4±2.3	102.9±4.9	81.6±8.6*	84.3±7.8
pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	1	43.7±1.1	23.6± 1.2	32.1± 0.9*	27.1± 1.6
	2	40.0±1.5	22.3±1.6	28.7±1.2*	26.1±1.5
	3	41.3±1.6	28.6±1.9	32.6±1.3*	32.2±1.6*
	4	41.8±1.7	24.0±2.6	34.9±2.8	31.4±2.2
	5	48.7±1.6	30.3±2.8	37.1±4.0	32.6±2.1
pH	1	7.39±0.01	7.35±0.02	7.36±0.02	7.37±0.03
	2	7.42±0.01	7.28±0.03	7.36±0.01	7.38±0.03
	3	7.38±0.02	7.29±0.03	7.35±0.02	7.35±0.04
	4	7.39±0.01	7.37±0.03	7.33±0.04	7.39±0.01
	5	7.35±0.02	7.31±0.02	7.32±0.04	7.30±0.03*
BE, ммоль/л	1	0.9 ± 0.5	-11.9± 0.6	-6.6± 0.8*	-7.6± 1.5
	2	1.7±0.5	-14.9±1.7	-8.0±1.1**	-8.6±1.8
	3	-0.2±0.6	-11.9±0.8	-6.9±1.0*	-6.2±1.4*
	4	0.2±0.5	-10.2±1.2	-6.3±1.5*	-5.0±2.2
	5	0.4±0.5	-10.3±0.6	-7.3±1.2*	-9.4±2.1



в то время как в контроле (1-я серия) не достигал исходной величины. Более всего РИЛЖ возрастал в результате введения L-NIL и L-NIO.

ОПС, повышенное после кровопотери, в результате проведения инфузии снижалось после ее завершения во всех сериях опытов, за исключением 5-й серии. Причем в наименьшей степени ОПС снижалось в контроле (ФР) и более всего – после введения L-NIL (2-я серия) и L-NIO (-я серия). В 5-й серии (ФР + изотиомочевина) ОПС после инфузии даже превышало исходную величину.

ЧСС в результате проведенного лечения не претерпела статистически значимых изменений. Лишь введение L-NIL (2-я серия) несколько участило сердечный ритм, который вновь снизился к окончанию наблюдения.

При анализе состояния микрокровотока в серозной оболочке стенки тонкого кишечника крыс оказалось, что КФК после проведения инфузионной терапии значительно увеличивалось по сравнению с тем, которое наблюдалось после окончания кровопотери, и во 2-й и 3-й сериях было статистически значимо выше, чем в контроле (табл. 2).

Рост КФК был наименьшим после введения изотиомочевины (5-я серия), практически он был таким же, как в контроле. Скорость кровотока в капиллярах после инфузии увеличивалась во всех экспериментах. Более всего – в результате действия L-NIL (2-я серия) и аминоксантидина (4-я серия), менее всего – в 5-й серии (изотиомочевина). Число агрегатов эритроцитов также снизилось во всех сериях экспериментов, причем наиболее значительно – в результате введения L-NIO (3-я серия) и аминоксантидина (4-я серия), менее всего – после инфузии изотиомочевины.

pH крови крыс имел наибольшую тенденцию к увеличению в сериях с введением L-NIL и L-NIO, а дефицит буферных оснований достоверно снижался через 10 мин после введения ФР с L-NIL (табл. 3).

Выживаемость животных составляла в 1-й серии 50%, во 2-й и 4-й – 100%, в 3-й – 67%, в 5-й – 44%, т. е. наибольшая выживаемость наблюдалась после введения L-NIO и аминоксантидина, менее всего жили животные, получавшие только инфузию ФР, и еще меньше – изотиомочевину.

Таким образом, из четырех исследуемых ингибиторов при инфузионной терапии наиболее эффективным оказался L-NIO. Его введение вызывало наибольший рост УО, МОК, РИЛЖ, значительное улучшение микроциркуляции, коррекцию метаболического ацидоза. Результатом действия этого ингибитора явилась 100% выживаемость животных.

Хорошим гемодинамическим действием обладают также L-NIL и аминоксантидин. Наименьший

эффект, практически не отличающийся от контроля, выявлен при инфузии изотиомочевины.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По мере того, как выявляются новые эффекты действия NO, сложность его роли при геморрагическом шоке становится более очевидной. Несмотря на то, что точный механизм действия NO, индуцированного iNOS при кровопотере, нуждается в уточнении, неоспоримо, что iNOS ответственна за продукцию больших количеств NO при кровопотере. Увеличение генерации NO, вызванное iNOS, ведет к периферической сосудистой недостаточности, следствием чего являются органические повреждения [13, 17, 18]. Для ослабления повреждающего действия NO, генерируемого избытком iNOS во время геморрагического шока, используются различные подходы. Одним из них является применение селективных ингибиторов iNOS.

В наших предшествующих исследованиях было показано, что регуляция синтеза NO в организме направлена на обеспечение централизации кровообращения, возникающей в ответ на массивную кровопотерю как на системном, органном, так и на клеточном уровне [3]. Иными словами, организму необходим так называемый базальный уровень NO, продуцируемый благодаря активности конститутивной синтазы, обеспечивающей поддержание нормального уровня кровотока.

В свете этих данных фармакологическая ингибция iNOS может оказаться важной терапевтической процедурой, так как при этом сохраняются физиологические функции конститутивной синтазы (как, например, ингибирование агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов, поддержание вазодилаторного тонуса и т.д.) и в то же время угнетается генерация цитотоксической концентрации NO. Исходя из этого, можно ожидать, что течение геморрагического шока окажется не столь тяжелым, а угроза вторичной вазоплегии и гиподинамии – маловероятной.

Анализ изменений изучаемых в нашем исследовании параметров системного кровообращения при инфузии ФР и селективных ингибиторов синтеза NO свидетельствует о том, что ингибиторы вызывают качественно единообразные изменения УО и МОК (их величины возрастали, хотя и в разной степени), тогда как АД и ОПС изменялись неоднозначно.

После введения изотиомочевины (5-я серия) АД и ОПС были самыми высокими. В то же время во 2, 3 и 4-й сериях (L-NIL, L-NIO, аминоксантидин), где ОПС оказалось наиболее низким, АД все же поддерживалось на удовлетворительном уровне.



Линейная скорость кровотока, КФК, количество агрегатов эритроцитов при введении ингибиторов изменялось однонаправлено, но в разной степени. Скорость кровотока, КФК более всего возрастали под влиянием L-NIL, L-NIO, амингуанидина и менее всего – в 5-й серии (ФР + изотиомочевина). Агрегация эритроцитов уменьшалась менее всего также после введения изотиомочевина.

Полученные результаты свидетельствуют о разных механизмах изменения гемодинамики после введения селективных ингибиторов, а именно: о неодинаковом участии сердечного и сосудистого компонентов в восстановлении уровня АД. Повышение АД при инфузии изотонического раствора натрия хлорида с S-метилизотиомочевина происходило за счет сосудистого компонента, поскольку ОПС несколько повышалось, а МОК и УО восстанавливались в меньшей степени, чем во 2, 3 и 4-й сериях. После введения изотиомочевина происходила выраженная централизация кровообращения, о чем свидетельствуют довольно высокие значения ОПС и показатели микрогемодинамики. Ранее нами было показано, что централизация кровообращения усиливается после применения при геморрагическом шоке неселективных ингибиторов синтеза NO [3]. Это позволяет сделать вывод, что S-метилизотиомочевина менее селективна, чем остальные использованные в настоящем исследовании ингибиторы, т.е. она подавляет не только индуцибельную, но и конститутивную синтазу, что неблагоприятно отражается на перфузии ряда органов и тканей. Однако не следует игнорировать и частичное участие сердечного компонента после инфузии S-метилизотиомочевина, поскольку под влиянием ее введения к 10-й минуте после окончания инфузии УО и МОК все же возрастали и достигали исходных значений. Особенно выражено участие сердечного компонента в 3-й и 4-й сериях (L-NIO, амингуанидин), где зарегистрировано и повышение АД, и высокие значения УО и МОК. В этих же экспериментах РИЛЖ даже превышал исходные значения, что свидетельствует об увеличении сократительной активности миокарда.

Можно полагать, что селективные ингибиторы синтеза NO – L-NIL, L-NIO, амингуанидин, снижая его генерацию при геморрагическом шоке, улучшают деятельность сердечно-сосудистой системы. Как известно, избыток NO неблагоприятно влияет на коронарный кровоток и сократительную активность миокарда [15, 16]. Существенным источником синтаз во время циркуляторного шока может явиться митохондриальная форма синтаз [7, 8], генерируемая в митохондриях кардиомиоцитов. Известно, что NO угнетает функцию митохондрий [9], поэтому можно

полагать, что улучшение работы сердца, выявленное в наших экспериментах при введении селективных ингибиторов NO, связано с активацией процессов тканевого дыхания в кардиомиоцитах.

Полученные в наших экспериментах результаты согласуются с данными ряда зарубежных исследователей, в работах которых показано, что применение при геморрагическом шоке селективных ингибиторов iNOS вызывало рост сердечного выброса, а также увеличение почечного кровотока и увеличение скорости фильтрации, защиту против органических повреждений и увеличение выживаемости животных [11, 19].

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют прежде всего о том, что избыточная генерация NO, продуцируемого iNOS при геморрагическом шоке, вредна. Селективные ингибиторы синтеза NO можно рассматривать как перспективные средства, повышающие эффективность инфузионной терапии кровопотери.

#### Литература

1. Карпинский В.В., Словеснов С.В., Рерих Р.А. Определение сердечного выброса у мелких лабораторных животных методом тетраполярной реографии // Пат. физиол. эксп. тер. 1986. № 1. С. 74–77.
2. Кочетыгов Н.И., Куликов А.М. Системная гемодинамика и микроциркуляция при лечении ожогового шока кровезамещающими растворами // Пробл. гематол. перелив. крови. 1982. № 6. С. 24–30.
3. Кочетыгов Н.И., Ремизова М.И., Гербут К.А., Гришина Г.В. Влияние регуляторов синтеза оксида азота на гемодинамику при геморрагическом шоке в эксперименте // Мед. акад. журн. 2003. № 3. Т. 3. Приложение 4. С. 133–134.
4. Мешалкин Е.Н., Сергиевский В.С., Сувернев А.В. и др. Трипсинемия в реакциях организма на повреждение. Новосибирск: Наука, 1982. 81 с.
5. Риккер Г. Шок. М.: Медицина, 1987. 368 с.
6. Шок: терапия, клиника, организация протившоковой помощи // Под общ. ред. Г.С. Мазуркевича, С.Ф. Багненко. СПб.: Политехника, 2004. 539 с.
7. Alvarez S., Boveris A. Mitochondrial NO metabolism in rat muscle during endotoxemia // Free Radic. Biol. Med. 2004. Vol. 37. P. 1472–1478.
8. Boczkowski J., Lisdero C.L., Lanone S. et al. Endogenous peroxynitrite mediates mitochondrial dysfunction in rat diaphragm during endotoxemia // FASEB J. 1999. Vol. 13. P. 1637–1646.
9. Brown G.C. Nitric oxide and mitochondria / Frontiers in Bioscience. 2007. Vol. 12. P. 1024–1033.
10. Cauwels A. Nitric oxide in shock // Intern. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 72. № 5. P. 557–565.
11. Hassoun H.T., Weisbrodt N.W., Merced D.W. et al. Inducible nitric oxide synthase mediates gut ischemia/

- reperfusion-induced ileus only after severe insults // J. Surg. Res. 2001. Vol. 97. P. 150–154.
12. Hecker M., Sessa W.C., Harris H.J. et al. The metabolism of L-arginine and its significance for the biosynthesis of endothelium – derived relaxing factor: Cultured endothelial cells recycle L-citrulline to L-arginine // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1990. Vol. 87. P. 8612–8616.
13. Hierholzer C., Harbrecht B., Menezes J.M. et al. Essential role of induced nitric oxide in the initiation of the inflammatory response after hemorrhagic shock // J. Exp. Med. 1998. Vol. 187. № 6. P. 917–928.
14. Hierholzer C., Kalff J.C., Billiar T.R. et al. Induced nitric oxide promotes intestinal inflammation following hemorrhagic shock // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2004. Vol. 286. № 2. G.225–G.233.
15. Khadour F.H., Panas D., Ferdinandy P. et al. Enhanced NO and superoxide generation in dysfunctional heart from endotoxemic rats // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2002. Vol. 283. H1108–H1115.
16. Lancel S., Tisser S., Mordon S. et al. Peroxynitrite decomposition catalysts prevent myocardial dysfunction and inflammation in endotoxemic rats // J. Am. Coll. Cardiol. 2004. Vol. 43. P. 2348–2358.
17. Menezes J.M., Hierholzer C., Watking S.C. et al. A novel nitric oxide scavenger decreases liver injury and improves survival after hemorrhagic shock // Am. J. Physiol. 1999. G.144–G.155.
18. Menezes J.M., Hierholzer C., Watkins S.C. et al. The modulation of hepatic injury and heat shock expression by inhibition of inducible nitric oxide synthase after hemorrhagic shock // Shock. 2002. Vol. 17. № 1. P. 13–18.
19. Szabo C., Billiar T.R. Novel roles of nitric oxide in hemorrhagic shock // Shock. 1999. Vol. 12. P. 1–9.

*Представлена членом-корреспондентом РАМН Е. А. Селивановым*

---