

крахмальный раствор в дозе 10 мл/кг. На 8-й день под наркозом катетеризировали сонную артерию для регистрации показателей гемодинамики посредством программно-аппаратного комплекса "TSD 104A Biopac Systems, Inc.", болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в правую бедренную вену. Функциональных проб: внутривенное введение раствора ацетилхолина (40 мкг/кг); изменения параметров гемодинамики (систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД)) в ответ на внутривенное введение раствора нитропруссид натрия (30 мкг/кг).

Результаты и их обсуждение. В результате исследований обнаружено, что дигидрокверцетин (6 мг/кг) не предотвращал развития выраженной гипертензии. Показатели артериального давления у экспериментальных животных составили: группа интактных животных: САД – $137,7 \pm 3,7$ мм рт.ст., ДАД – $101,9 \pm 4,3$ мм рт.ст.; группа животных, получавших L-NAME в дозе 25 мг/кг: САД – $190,8 \pm 6,7$, ДАД – $145,0 \pm 3,9$; группа животных, получавших L-NAME 25 мг/кг и дигидрокверцетин 6 мг/кг: САД – $168 \pm 4,9$, ДАД – $130 \pm 3,1$.

Для определения коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) рассчитывалось отношение эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВ) к эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВ) у каждого животного интактной группы и крыс после моделирования блокады NO-синтазы. Получили существенную разницу данного показателя – соответственно $1,1 \pm 0,1$ у интактных и $5,4 \pm 0,6$ у животных, получавших L-NAME. Этот показатель и является отражением степени коррекции эндотелиальной дисфункции. В группе животных, в которой на фоне введения ингибитора NO-синтазы L-NAME применялся дигидрокверцетин (7 дней) КЭД составил $2,9 \pm 0,1$, что ниже коэффициента, полученного в группе L-NAME.

Выводы. Дигидрокверцетин проявляет эндотелиопротективный эффект на модели дефицита оксида азота и может применяться как корректор эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистой патологии.

ПОИСК ДОЗЫ РЕКОМБИНАНТНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА, СТИМУЛИРУЮЩЕГО ВЫЖИВАЕМОСТЬ ИШЕМИЗИРОВАННОГО КОЖНОГО ЛОСКУТА НА ПИТАЮЩЕЙ НОЖКЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Молчанова О.В., Колесник И.М., Коробцова И.А.

Научный руководитель: д.м.н., профессор Покровский М.В.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, кафедра фармакологии и фармацевтических дисциплин ИПМО

Актуальность проблемы. В 1993 году было открыто явление дистантного ишемического прекондиционирования, суть которого состоит в том, что кратковременные эпизоды ишемии одного органа (почки, брыжейки,

нижней конечности) повышают устойчивость других органов к тяжелым ишемическим повреждениям. С клинической точки зрения прекондиционирование фармакологическими средствами выглядит предпочтительнее, так как технологически проще и лишено потенциальной опасности ишемических эпизодов для патологически измененных тканей (Sommer C., 2008). Наиболее перспективным для изучения с нашей точки зрения является рекомбинантный эритропоэтин.

Цель исследования. Установить минимальную дозу оригинальной субстанции рекомбинантного эритропоэтина, предоставленной НИУ ОЧБ (г. Санкт-Петербург) в дозе 2,54 мг/мл, стимулирующую выживаемость изолированного кожного лоскута на питающей ножке и её влияние на эритропоэз.

Материалы и методы исследования: Эксперименты проведены на 105 крысах линии «Wistar» массой 180-380г. Для исследования взяты крысы без внешних признаков заболевания, прошедшие карантинный режим. Все исследования проводили в одно и то же время суток в первой половине дня. Наркотизацию осуществляли внутрибрюшинным введением водного раствора хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг веса. Выведение животных из эксперимента – его передозировкой. Животных распределяли по группам путем стратифицированной рандомизации со стратификацией по массе тела, а также по проводимым операциям и манипуляциям. Эритропоэтин (ЕРО) вводили подкожно в первые сутки (за 12 часов до моделирования лоскута), третьи и пятые сутки эксперимента.

Возможность оптимизации выживаемости ишемизированных тканей исследовали в модели изолированного кожного лоскута на питающей ножке. Всем животным моделирование кожного лоскута на ножке проводилось на вторые сутки эксперимента. После наркотизации животное фиксировали в положении на спине. Шерсть на брюшке тщательно выстригали, кожу обрабатывали 70% раствором этилового спирта. Отступя 1см от мечевидного отростка по белой линии живота, предварительно наметив по трафарету размер, выкраивали кожный лоскут, 1см – основание, 4 см - длина, (сохранив питающий сосуд) изолировали в полиэтиленовый пакет, края кожи ушивали непрерывным швом (Шолохов В.М., 1984; Черноморцева Е.С., 2002). Оценку площади выжившей ткани проводили на пятые сутки планиметрически (Г.Г. Автандилов, 1994). В дальнейшем рассчитывали показатель выживаемости - (отношение площади выжившей ткани к изначальной площади лоскута $\times 100\%$). Статистическую обработку результатов исследования по общепринятым методам, рассчитывая средние значения показателей (M) и ошибку средней арифметической ($\pm m$). Достоверность различий между средними определяли по непарному t-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение: В контрольной группе длина выжившего свободного кожного лоскута составила в среднем $1,4 \pm 0,06$ см (35% от исходной длины). Результаты определения длины выжившего

ишемизированного лоскута экспериментальных животных, получавших ЕРО в дозах от 50 МЕ/кг до 0,3 МЕ/кг, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Влияние рекомбинантного эритропоэтина в различных дозах (МЕ/кг) на показатели длины выжившего ишемизированного кожного лоскута (в см), ($M \pm m$, $n=10$)

Контроль	50	25	5	2,5	1,27	0,6	0,3
1,49 $\pm 0,06$	2,6 $\pm 0,085^*$	2,6 $\pm 0,156^*$	2,5 $\pm 0,181^*$	2,3 $\pm 0,201^*$	1,5 $\pm 0,100$	1,2 $\pm 0,061$	1,3 $\pm 0,077$

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

Таким образом, в группах животных, получавших препарат в дозе от 2,5 до 50 МЕ/кг, длина выжившего кожного лоскута превышала контрольную группу в среднем на 27,5%. В группах получавших ЕРО в дозе от 1,27 МЕ/кг результат практически не отличался от контрольной группы.

Одновременно мы определяли влияние указанных доз ЕРО на эритропоэз. Показателем стимуляции эритропоэза является изменение числа ретикулоцитов в крови. Забор крови производили из полости правого желудочка в асептических условиях в вакуумные пробирки при выведении животных на пятые сутки эксперимента. Результаты определения количества ретикулоцитов представлены в таблице 2. В контрольной группе животных без моделирования лоскута, сформированной, чтобы исключить влияние оперативного вмешательства, количество ретикулоцитов в крови составило в среднем $8,2\% \pm 0,663$. Дозы от 5 до 50 МЕ вызывали значимый ретикулоцитоз от $51,2\% \pm 2,131$ до $140,6\% \pm 6,570$ соответственно.

В группе прооперированных животных, получавших ЕРО в дозе 2,5 МЕ/кг ретикулоцитоз составил $25,8\% \pm 1,463$, в группе с той же дозой без операции – $28,6\% \pm 2,015$, что превышало аналогичный показатель в контроле в среднем в 3,3 раза.

Дозы ЕРО от 0,3 до 1,27 МЕ/кг в группах животных без операции не вызывали увеличения количества ретикулоцитов. Незначительный ретикулоцитоз в группах прооперированных животных на тех же дозах препарата, обусловлен, вероятно фактом самого оперативного вмешательства, стимулирующего эритропоэз.

Таблица 2. Влияние рекомбинантного эритропоэтина в различных дозах (МЕ/кг) на показатели количества циркулирующих ретикулоцитов (%), ($M \pm m$, $n=10$).

Конт- роль	50	25	5	2,5		1,27		0,6		0,3	
				о	б/о	о	б/о	о	б/о	о	б/о
8,2 $\pm 0,7$	140,6 $\pm 6,6^*$	90,8 $\pm 2,6^*$	51,2 $\pm 2,1^*$	25,8 $\pm 1,5^*$	28,6 $\pm 2,0^*$	19,2 $\pm 0,9^*$	8,2 $\pm 0,9$	19,4 $\pm 0,9^*$	7,6 $\pm 0,5$	8,0 $\pm 0,9$	7,0 $\pm 0,4$

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с контролем;

о – оперированные животные, получавшие ЕРО;

б/о – животные, получавшие ЕРО в той же дозе без операции.

Выводы: Таким образом, минимально эффективной дозой оригинальной субстанции рекомбинантного эритропоэтина, стимулирующей выживаемость изолированного кожного лоскута, явилась доза 2,5 МЕ/кг, вводимая на 1, 3 и 5 сутки эксперимента, увеличивающая выживаемость лоскута на 25,5% больше ($2,5\text{см} \pm 0,181$), чем в контрольной группе и оказывающая эритропоэтическое действие, вызывая ретикулоцитоз независимо от наличия факта оперативного вмешательства. Субэритропоэтические дозы препарата (от 1,27 МЕ/кг) не вызывали увеличение площади выжившего изолированного кожного лоскута и не оказывали влияния на эритропоэз.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДИСТАНТНОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ КОРРЕКЦИИ АДМА- ПОДОБНОГО ГЕСТОЗА У КРЫС

Полянская О.С., Гуреев В.В.

Научный руководитель: д.м.н., профессор Покровский М.В.
Курский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии

Цель работы: экспериментальная проверка гипотезы о возможности коррекции АДМА-подобного гестоза у крыс с использованием кратковременных эпизодов ишемии-реперфузии задних конечностей.

Материалы и методы исследования: опыты проводились на белых крысах самках (10 суток беременности) линии Wistar массой 250-300 г. L-NAME вводился внутривентриально с 14 по 20 сутки беременности в дозе 25 мг/кг/сут. В опытной группе с 10 по 20 сутки беременности воспроизводили 10 минутные эпизоды ишемии задней конечности с последующей реперфузией 1 раз в сутки. На 21 день беременности под наркозом, проводились пробы: эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая вазодилатация, по результатам которых рассчитывали коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД). Параллельно с помощью комплекса «Viorask» проводили ЛДФ-флоуметрию микроциркуляции в плаценте.

Результаты: Введение АДМА-подобного агента - L-NAME беременным самкам, приводило к развитию гестоза, характеризующегося существенным повышением АД, снижением показателей микроциркуляции плаценты и развитием эндотелиальной дисфункции с увеличением КЭД в 3 раза. Воспроизведение кратковременных 10 минутных эпизодов ишемии-реперфузии 1 раз в сутки с 10 по 20 день беременности оказывал положительный эффект при коррекции моделируемого гестоза. Так, уровень микроциркуляции в плаценте у интактных самок составил $425,90 \pm 39,55$ с гестозом - $210,00 \pm 21,08$, а на фоне профилактики дистантным ишемическим прекондиционированием - $339,60 \pm 20,40$ п.е. ($p < 0,05$), АД было существенно ниже чем в контрольной серии, однако не достигало целевых значений. Происходило уменьшение коэффициента эндотелиальной дисфункции, что