стабилизации перфузии.

Ни в одной группе не отмечено летальных исходов.

Выводы.

1. Позднее начало интенсивной терапии септического шока требует более агрессивной тактики жидкостного возмещения.

2. Вынужденно высокая цена объемной реанимации способствует развитию геморрагических осложнений у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильцева, А. П. Современное состояние проблемы сепсиса. Лечебные аспекты : учеб.-метод. пособие / А. П. Васильцева. – Минск : БелМАПО, 2013. – 248 с.

2. Бактериальный сепсис новорождённого : учеб.-метод. модуль для врачей / Ю. А. Устинович[и др.]. – Минск : БелМАПО, 2018. – 27 с.

3. Геморрагические расстройства у новорожденных: учеб.-метод. пособие / Г. А. Шишко[и др.]. – Минск : БелМАПО, 2013. – 47 с.

ВЛИЯНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ БОЛЬШИХ КОЛИЧЕСТВ ЖИРА НА ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМЫЕ И ЭНДОТЕЛИЙ-НЕЗАВИСИМЫЕ КОРОНАРОРАСШИРЯЮЩИЕ РЕАКЦИИ В КОРОНАРНОМ РУСЛЕ МЫШЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ДИЕТУ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ ЖИРА

Козловский В.И.¹, Хлопицкий С.²

*Гродненский государственный медицинский университет¹,
Ягеллонский университет²*

Актуальность. Ожирение является одним из ключевых факторов риска болезней системы кровообращения (БСК), в том числе и ишемической болезни сердца (ИБС). Показано, что повышенное потребление насыщенных жиров увеличивает риск БСК [4]. В то же время снижение содержания насыщенных жиров в пищевом рационе способствует уменьшению риска ИБС и других БСК. Так, сообщается, что средиземноморская диета, которая характеризуется значительным преобладанием овощей, фруктов, рыбы и морепродуктов в рационе и низким потреблением продуктов, богатых насыщенными жирами, снижает риск инфаркта миокарда, инсульта и сердечной недостаточности [2]. Известно, что одним из важнейших факторов патогенеза ИБС и большинства других БСК является развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая характеризуется нарушением эндотелий-зависимых вазодилаторных механизмов, которые необходимы для обеспечения адекватного метаболическим потребностям кровоснабжения тканей. В связи с этим представляется актуальным изучить

влияние повышенного потребления насыщенных жиров на эндотелий-зависимые коронарорасширяющие реакции.

Цель. Изучить влияние диеты с повышенным потреблением насыщенных жиров на эндотелий-зависимые и эндотелий-независимые коронарорасширяющие реакции у мышей.

Методы исследования. Исследование выполнено на мышах линии C57BL/6J (самцы, масса 20 – 25 г). Начиная с 2-месячного возраста, животные получали стандартную диету с высоким содержанием насыщенных жиров (60% килокалорий, Research Diets, New Brunswick, США). Через 1 и 2 месяца после начала потребления этой диеты оценивали эндотелий-зависимый коронарорасширяющий эффект брадикинина и эндотелий-независимый коронарорасширяющий эффект нитропруссид натрия и сравнивали с аналогичными эффектами у контрольных животных линии C57BL/6J со стандартным рационом питания. Коронарную вазодилатацию, индуцированную брадикинином и натрием нитропруссидом, исследовали на модели изолированного сердца мыши, перфузируемого ретроградно через аорту раствором Кребса – Хензелята под постоянным перфузионным давлением 60 мм рт. ст. [3]. Перфузионный раствор оксигенировали смесью 95% O₂ + 5% CO₂ при температуре 37°C. Для получения вышеупомянутых эффектов брадикинин и натрий нитропруссид вводили в перфузионный раствор болюсно в объеме 10 мкл проксимальнее канюли, к которой было прикреплено сердце. Величины коронарорасширяющих эффектов оценивали по приросту коронарного потока после их введения. С целью определения роли эндотелиального монооксида азота (NO) в механизме коронарорасширяющего эффекта брадикинина использовали ингибитор NO-синтазы L-NG-нитро-аргинин (L-NAME), который добавляли непосредственно в перфузионный раствор.

Результаты и их обсуждение. У мышей, получавших диету с высоким содержанием жира (группа HFD – high-fat diet), через месяц после начала получения данной диеты выявлено увеличение как эндотелий-зависимого коронарорасширяющего эффекта брадикинина, так и эндотелий-независимого коронарорасширяющего эффекта натрия нитропруссид в сравнении с животными контрольной группы (таблица 1). При этом степень ингибирования брадикинин-индуцированной коронарной вазодилатации L-NAME не отличалась существенно у животных обеих групп.

В то же время у мышей, получавших диету HFD в течение 2 месяцев, брадикинин-индуцированная коронарная вазодилатация была снижена в сравнении с контрольными животными соответствующего возраста, а коронарорасширяющий ответ на натрий нитропруссид существенно не отличался в сравнении с контролем (таблица 2).

Таблица 1 – Коронарорасширяющие ответы на брадикинин и натрия нитропруссид в изолированных сердцах мышей, получавших диету с высоким содержанием жира в течение 1 месяца, в сравнении с контрольной группой

Вводимые соединения, доза	Прирост коронарного потока (мл/мин)	
	группа HFD	контроль
Брадикинин 10^{-10} М	0,38±0,28*	0,15±0,14
Брадикинин $3 \cdot 10^{-10}$ М	0,65±0,31*	0,32±0,20
Брадикинин 10^{-9} М	0,94±0,40	0,64±0,21
Брадикинин 10^{-10} М + L-NAME $5 \cdot 10^{-3}$ М	0,13±0,11*	0,05±0,05
Брадикинин $3 \cdot 10^{-10}$ М + L-NAME $5 \cdot 10^{-3}$ М	0,28±0,15	0,21±0,20
Брадикинин 10^{-9} М + L-NAME $5 \cdot 10^{-3}$ М	0,47±0,26	0,34±0,28
Натрия нитропруссид 10^{-10} М	0,86±0,49*	0,30±0,23
Натрия нитропруссид $3 \cdot 10^{-10}$ М	1,07±0,53*	0,34±0,16
Натрия нитропруссид 10^{-9} М	1,54±0,56*	0,63±0,30

Примечание – данные представлены как среднее значение (M) ± стандартное отклонение (S); * – статистически достоверное различие между группой HFD и контролем ($p < 0,05$); $n=8$ во всех экспериментальных группах.

Таблица 2 – Коронарорасширяющие ответы на брадикинин и натрия нитропруссид в изолированных сердцах мышей, получавших диету с высоким содержанием жира в течение 2 месяцев, в сравнении с контрольной группой

Соединение, доза	Прирост коронарного потока (мл/мин)	
	группа HFD	контроль
Брадикинин 10^{-9} М	0,71±0,30*	1,16±0,32
Натрия нитропруссид 10^{-9} М	1,22±0,40	1,11±0,28

Примечание – данные представлены как среднее значение (M) ± стандартное отклонение (S); * – статистически достоверное различие между группой HFD и контролем ($p < 0,05$); $n=5$ во всех экспериментальных группах.

Как показали полученные результаты, через 1 месяц после начала получения диеты с высоким содержанием жира у мышей увеличиваются как эндотелий-зависимые, так и эндотелий-независимые коронарорасширяющие реакции. Поскольку вклад NO в механизм коронарорасширяющего эффекта брадикинина был примерно одинаковым у мышей группы HFD и контрольной группы, увеличение данного эффекта у мышей группы HFD не связано с повышенной продукцией NO эндотелиальными клетками. Можно предположить, что увеличение коронарорасширяющих реакций у мышей группы HFD обусловлено

изменениями на уровне сигнальных механизмов в гладкомышечных клетках сосудов. Эти изменения могут играть компенсаторную роль и направлены на обеспечение адекватной перфузии миокарда. Сходная тенденция продемонстрирована у пациентов с повышенным весом и артериальной гипертензией, у которых отмечалось увеличение как эндотелий-зависимых, так и эндотелий-независимых сосудорасширяющих эффектов в коронарных и в периферических сосудах [1].

Через 2 месяца после начала получения диеты с высоким содержанием жира у мышей наблюдается снижение эндотелий-зависимого коронарорасширяющего ответа на брадикинин. При этом эндотелий-независимый коронарорасширяющий эффект натрия нитропруссид не отличается в изолированных сердцах обеих групп животных. Это свидетельствует о том, что на этом этапе в коронарном русле мышей развивается ЭД.

Выводы.

1. Через 1 месяц после начала получения диеты с высоким содержанием жира у мышей увеличиваются как эндотелий-зависимый коронарорасширяющий эффект брадикинина, так и эндотелий-независимый коронарорасширяющий эффект натрия нитропруссид.

2. Через 2 месяца после начала получения вышеуказанной диеты снижается коронарная вазодилатация, индуцированная брадикинином, при отсутствии изменения эндотелий-независимого коронарорасширяющего ответа на натрия нитропруссид. Это свидетельствует о развитии в данный период эндотелиальной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adaptation of vasomotor function of human coronary arterioles to the simultaneous presence of obesity and hypertension / T. Fulop [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27, №11). – P. 2348 – 2354.

2. A Mediterranean diet and risk of myocardial infarction, heart failure and stroke: A population-based cohort study / T.G. Tektonidis [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 243, №1. – P. 93 – 98.

3. Chlopicki, S. NO-dependent vasodilation induced by nebivolol in coronary circulation is not mediated by beta-adrenoceptors or by 5-HT_{1A} receptors / S. Chlopicki, V. I. Kozlovski, R. J. Gryglewski. // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 53, №4. – P. 615 – 624.

4. Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease / M. Guasch-Ferré [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2015. – Vol. 102, №6. – P. 1563 – 1573.