

# СУРФАКТАНТ И ВОДНЫЙ БАЛАНС ЛЕГКИХ ПРИ ПОСТИШЕМИЧЕСКОМ ВОССТАНОВЛЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Роза Валерьевна Трушников-Лужбина<sup>1</sup>, Светлана Александровна Лукина<sup>2✉</sup>,  
Марина Рудольфовна Тимофеева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Республиканский клинический онкологический диспансер им. С. Г. Примушко Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск, Россия

<sup>2,3</sup>Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России, Ижевск, Россия

<sup>1</sup>[bobrovaroz@yandex.ru](mailto:bobrovaroz@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2492-3999>

<sup>2</sup>[saluk@mail.ru](mailto:saluk@mail.ru)<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3543-9617>

<sup>3</sup>[martim18@yandex.ru](mailto:martim18@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6494-9245>

**Аннотация.** Цель – изучить систему сурфактанта, водный баланс и свободно-радикальные реакции в легочной ткани в динамике разных режимов восстановления церебрального кровотока после ишемического повреждения головного мозга. **Материалы и методы.** Острую ишемию мозга у крыс моделировали билатеральной перевязкой общих сонных артерий. Модель ишемия/реперфузия мозга заключалась в наложении на общие сонные артерии клипс на 10 мин с последующей реперфузией, модель ишемия/посткондиционирование – в 10-минутной обратной ишемии мозга с последующим 5-кратным чередованием эпизодов ишемии/реперфузии по 15 сек каждый. Комплекс исследований включил оценку степени неврологического дефицита (шкала McGraw) у выживших животных, а также определение количества альвеолярных фосфолипидов и их поверхностную активность (метод Вильгельми), интенсивность перекисного окисления липидов и активность каталазы в легочной ткани, водный баланс и уровень кровенаполнения легких (гравиметрический метод). **Результаты.** Установлено, что режим ишемия/реперфузия и режим ишемия/посткондиционирование сопровождаются однотипными изменениями легочного сурфактанта через сутки реокклюзии в виде уменьшения фракции фосфолипидов в его составе и их поверхностной активности, что сопряжено с высокой активностью перекисного окисления липидов в ранний (3 часа) и отдаленный (24 ч) периоды восстановления мозгового кровотока. Нейропротективный эффект ишемического посткондиционирования проявился повышением активности ферментов антиоксидантной защиты при сохранении риска развития гипергидратации легочной ткани в динамике ишемии/реперфузии.

**Ключевые слова:** сурфактант, легкие, водный баланс, перекисное окисление липидов, ишемия мозга, реперфузия, посткондиционирование

**Шифр специальности:** 3.3.3. Патологическая физиология.

**Для цитирования:** Трушников-Лужбина Р. В., Лукина С. А., Тимофеева М. Р. Сурфактант и водный баланс легких при постишемическом восстановлении мозгового кровотока в эксперименте // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 4 (54). С. 87–93. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-87-93.

## ВВЕДЕНИЕ

Острое нарушение мозгового кровообращения, сохраняя лидирующую позицию в структуре цереброваскулярных заболеваний, является важной медико-социальной и экономической проблемой, что обусловлено высокой смертностью и значительными расходами на лечение и медицинскую реабилитацию пациентов [1]. Современным методом ведения больных с ишемическим инсультом является раннее проведение тромболитической терапии в так называемый период «терапевтического окна» с целью нейропротекции и уменьшения объема поражения ткани головного мозга [2, 3]. Однако в условиях реперфузии возможны негативные изменения нейронов и микроглии, включающие невозобновление кровотока в постишемический период (no-reflow) в сочетании с интенсификацией перекисного окисле-

ния липидов (ПОЛ) [3, 4]. Для предотвращения этих последствий в экспериментальной медицине используется модель восстановления кровотока в режиме посткондиционирования с применением эпизодов окклюзии/реокклюзии и изучается ее эффективность [3, 5]. Установлено, что адаптивный феномен цитопротекции при использовании посткондиционирования связан с увеличением жизнеспособности нейронов вследствие снижения экспрессии проапоптотических белков и уменьшения интенсивности свободнорадикальных реакций [6]. Однако в ряде случаев при посткондиционировании наблюдали кумулятивный повреждающий эффект с увеличением зоны ишемии мозга [4, 7]. Полагают, что результат посткондиционирования зависит от режима восстановления кровотока, особенностей

коллатерального кровообращения и индивидуальной реактивности животных [8].

Известно, что причиной летального исхода в острый период инсульта является развитие дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности [9]. В ранее проведенных нами исследованиях было показано, что в патогенезе дыхательных расстройств в динамике ишемического поражения мозга имеют значение нарушения негазообменных функций легких. В течение первых 21 суток наблюдали прогрессирующее увеличение жидкости в легочной ткани преимущественно в экстравакулярном секторе, снижение поверхностной активности сурфактанта, что обусловлено высоким деструктивным потенциалом продуктов липопероксидации и ферментов фосфолипидного гидролиза [10]. В связи с этим представляется актуальным изучить негазообменные функции легких в острую фазу ишемии мозга и в условиях применения различных режимов постишемического восстановления мозгового кровотока.

**Цель** – изучить сурфактантную систему, водный баланс легких при острой ишемии мозга (через 3 ч) и в динамике ишемии/реперфузии и ишемии/посткондиционирования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 61 белых крысах-самцах (масса 220–280 г) с учетом правил по выполнению работ на животных (приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 № 708н, Директива 2010/63/EU Европейского парламента), в качестве наркоза использовали этилэфур натрия (50 мг/кг). Неполную глобальную ишемию головного мозга у крыс ( $n = 12$ ) моделировали посредством билатеральной окклюзии общих сонных артерий. В ходе операции необратимо перевязывали лигатурой общую сонную артерию (ОСА), предварительно отделив ее от элементов сосудисто-нервного пучка, мышечного каркаса [8, 10]. Контрольной группой были ложнопериорированные крысы ( $n = 20$ ), которым выделяли ОСА без последующей перевязки. Для моделирования глобальной обратимой ишемии головного мозга на ОСА с обеих сторон накладывали микрохирургические сосудистые временные клипсы (Aescular AG, Германия) с помощью клипатора на 10 мин с последующей реперфузией [8]. Модель посткондиционирования (ишемия/постК) мозга включала выполнение 10-минутной глобальной обратимой ишемии головного мозга и последующее 5-кратное чередование эпизодов ишемии/реперфузии по 15 сек

Original article

# AN EXPERIMENT: SURFACE-ACTIVE AGENT AND WATER BALANCE IN LUNGS IN POSTISCHEMIC CEREBRAL BLOOD FLOW RESTORATION

Roza V. Trushnikova-Luzhbina<sup>1</sup>, Svetlana A. Lukina<sup>2✉</sup>, Marina R. Timofeeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Republican Clinical Oncological Dispensary named after S. G. Primushko, Izhevsk, Russia

<sup>2,3</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

<sup>1</sup>bobrovaroz@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2492-3999>

<sup>2</sup>saluk@mail.ru<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3543-9617>

<sup>3</sup>martim18@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6494-9245>

**Abstract.** The study aims to analyze the surface-active agent system, water balance, and free-radical reactions in pulmonary tissue in the early and late periods of cerebral blood flow restoration after ischemic brain damage. **Materials and methods.** Bilateral ligation of the common carotid arteries caused acute cerebral ischemia in rats. The cerebral ischemia/reperfusion model consisted of clipping the common carotid arteries for 10 minutes, followed by reperfusion. The ischemia/postconditioning model consisted of 10 minutes of reversible cerebral ischemia, followed by five repetitions of ischemia/reperfusion sequence for 15 seconds each. A comprehensive study included an assessment of neurological deficiency in survived rats according to McGraw scale, as well as determination of alveolar phospholipids and their surface activity using Wilhelmy method, and detection of the lipid peroxidation intensity and pulmonary catalase activity, water balance, blood filling in lungs by the gravimetric method. **Results.** Both ischemia/reperfusion and ischemia/postconditioning are accompanied by the same changes in surface-active agent 24 hours after reocclusion, particularly, a decrease in phospholipid fractions in the composition and in surface activity. These changes are associated with high lipid peroxidation activity during the early (3 hours) and late (24 hours) periods of cerebral blood flow restoration. In the dynamics of ischemia/reperfusion, the neuroprotective effect of ischemic postconditioning was manifested by an increase in the activity of antioxidant defense enzymes while maintaining the risk of developing hyperhydration of the lung tissue.

**Keywords:** surface-active agent, lungs, water balance, lipid peroxidation, cerebral ischemia, reperfusion, postconditioning

**Code:** 3.3.3. Pathophysiology.

**For citation:** Trushnikova-Luzhbina R. V., Lukina S. A., Timofeeva M. R. An Experiment: Surface-Active Agent and Water Balance in Lungs in Postischemic Cerebral Blood Flow Restoration // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 4 (54). P. 87–93. DOI 10.34822/2304-9448-2022-4-87-93.

каждый [11]. У всех выживших животных регистрацию признаков неврологического дефицита в баллах проводили в соответствии со шкалой McGraw в модификации И. В. Ганнушкиной. Исследование системы сурфактанта и водного баланса легких проводили через 3 ч после выполнения неполной ишемии (острейшая) и через 3 ч и 24 ч – после восстановления мозгового кровотока.

После завершения эксперимента наркотизированным крысам выполняли торакотомию, накладывали на верхнюю треть трахеи зажим и извлекали бронхоальвеолярный комплекс. Сурфактант оценивали в бронхоальвеолярных смывах (БАС), которые получали в объеме 25–30 мл посредством промывания дегазированных легких изотоническим раствором натрия хлорида. С целью изучения поверхностной активности (метод Вильгельми – Лэнгмюра) смывы помещали в кювету с подвижным барьером и фиксировали статическое поверхностное натяжение (ПН) мономолекулярной пленки посредством вертикального отрыва от нее пластинки; в динамике сжатия и растяжения монослоя в последующем измеряли минимальное и максимальное ПН с расчетом индекса стабильности (ИС) альвеол по J. Clements [12]. В БАС определяли содержание фосфолипидов (ФЛ), а по содержанию жирных кислот, отщепившихся в реакции фосфолипазного гидролиза, судили об активности фосфолипазы  $A_2$  [13]. Гравиметрический метод К. А. Gaar в модификации А. В. Бобрикова использовали для оценки водного баланса легких, определяя содержание гемоглобина в крови и гомогенате легочной ткани гемиглобинцианидным методом (Ди-агем-Т, НПО «Ренам», Москва). Учитывая массу сердца, вес влажных и высушенных легких, рассчитывали кровенаполнение, а также содержание общей и экстравазкулярной жидкости, «сухой остаток» [10, 14]. Про- и антиоксидантную активность легочной ткани оценивали по количеству малонового диальдегида (МДА), как вторичного продукта ПОЛ, в реакции с тибобарбитуровой кислотой («Агат-Мед», Москва) и по активности фермента каталазы [10].

Статистический анализ результатов проведен с помощью программного обеспечения Statistica 6.0, SPSS 20 for Windows. Достоверность отличий изучаемых параметров экспериментальных групп оценивали непараметрическим U-критерием Манна – Уитни, коэффициентом ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Результаты представлены в числовом эквиваленте: медиана (Me), межквартильные интервалы ( $(Q_1 - Q_3)$ ; 25–75 процентиля). Статистически значимым считали уровень  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При моделировании острой ишемии мозга летальность животных составила 36 %, признаки неврологического дефицита после 3-часовой ишемии проявились в виде одно- или двустороннего полуптоза – 100 %, вялости и замедленности движений – 100 %, парезов конечностей – до 80 %, судорожной активности – 10 %, наличия манежных движений – 30 %, что суммарно составило  $3,5 \pm 1,0$  балла. При исследовании липидных фракций сурфактанта и его поверхностной активности достоверных изменений параметров не выявлено (табл. 1) [10, 12]. В водном балансе содержание общей жидкости и кровенаполнение легких не изменились, экстравазкулярная жидкость уменьшилась

на 12 % относительно контрольных цифр ( $p = 0,03$ ). Известно, что уже через 5 мин после ишемии в структурах головного мозга повышается интенсивность реакций перекисного окисления липидов [15]. Мы также определяли увеличение в 2 раза уровня МДА в легочной ткани ( $p = 0,02$ ). Одновременно повысилась активность каталазы ( $p = 0,004$ ). Установлено, что ишемия мозга приводит к развитию стресс-индуцированного состояния и гиперкатехоламинемии, инициирующей высокую активность ПОЛ, в том числе в легочной ткани [16]. Одновременное повышение активности ферментов антиоксидантной системы в острой фазу ишемии мозга можно рассматривать как реализацию саногенетических механизмов с уменьшением деструктивного потенциала свободных радикалов. Выявленные изменения водного баланса с уменьшением объема экстравазкулярной жидкости также могут быть следствием высокой симпатической активности и усиления лимфодренажа в легочной ткани [17].

Исследования, проведенные через 3 ч после постишемического восстановления мозгового кровотока в режиме реперфузии, показали, что у выживших животных сохраняются признаки неврологического дефицита, который суммарно составил  $2,0 \pm 0,5$  балла. Летальность снизилась до 12,5 %. Основная фракция сурфактанта легких, а именно фосфолипиды в условиях ишемии/реперфузии, как и при ишемии мозга, оставались неизменными (табл. 1). Активность ферментов фосфолипазного гидролиза понизилась на 17 % относительно контроля ( $p = 0,02$ ) и на 11 % – относительно ишемии мозга ( $p_1 = 0,03$ ). В условиях ишемии/реперфузии в отличие от ишемии мозга наблюдали дисбаланс между активностью про- и антиоксидантной систем с увеличением содержания МДА в легочной ткани в 1,9 раза ( $p = 0,02$ ) на фоне снижения активности каталазы на 27 % ( $p_1 = 0,004$ ). Известно, что продукты липопероксидации в условиях уменьшения антиоксидантной защиты оказывают деструктивное действие на легочную ткань с нарушением поверхностно-активных свойств сурфактанта [18]. Это нашло подтверждение в условиях нашего эксперимента и проявилось снижением индекса стабильности альвеол ( $p = 0,005$ ,  $p_1 = 0,02$ ). Изменения водного баланса легких при ишемии/реперфузии были сопоставимы с параметрами у животных при ишемии мозга с уменьшением объема жидкости в экстравазкулярном секторе легочной ткани ( $p < 0,05$ ).

Через 24 ч после постишемического восстановления мозгового кровотока летальных случаев не зарегистрировано, но признаки неврологического дефицита сохранялись и составили  $2,5 \pm 0,5$  балла. Произошли изменения в составе сурфактанта с уменьшением содержания ФЛ на 47 % ( $p_2 = 0,003$ ) относительно группы животных с реперфузией мозга через 3 ч и на 38 % ( $p = 0,0001$ ) – по сравнению с контролем (табл. 1). В результате изменилась поверхностная активность альвеолярного комплекса, что нашло подтверждение в корреляционной связи между ФЛ и минимальным поверхностным натяжением ( $r_s = -0,73$ ;  $p < 0,05$ ), которое увеличилось относительно контроля ( $p = 0,048$ ) и раннего периода ишемии/реперфузии мозга ( $p_2 = 0,02$ ). Максимальное поверхностное натяжение возросло относительно сравниваемой серии ( $p_2 = 0,04$ ) и контрольных величин ( $p = 0,02$ ). Индекс стабильности альвеол был низким, как и в ранние сроки ишемии/реперфузии ( $p = 0,076$ ), ( $p_2 = 0,31$ ). Сохранение низкой

поверхностной активности сурфактанта и уменьшение поверхностно-активной фракции в его составе в динамике реперфузионного периода могло быть обусловлено гиперкатехоламинемией и сохранением высокой интенсивности реакций липопероксидации. Содержание МДА в легочной ткани спустя сутки после ишемии/реперфузии на 60 % превышало контрольные показатели ( $p = 0,035$ ). Исследованиями Н. Н. Васильевой, И. Г. Брындиной [19] установлено снижение поверхностной активности сурфактанта в условиях нейрогенного стресса, что коррелирует с изменениями в составе фосфолипидных фракций и степенью гидратации легочной ткани. При исследовании водного баланса было установлено увеличение объема общей жидкости легких на 23 % ( $p_2 = 0,03$ ) в динамике реперфузионного периода с увеличением содержания экстравазкулярной жидкости на 19 % ( $p_2 = 0,003$ ) по сравнению с ранним периодом восстановления мозгового кровотока. Таким образом, в динамике реперфузии нарастают признаки дисфункции сурфактанта и гипергидратации легочной ткани, обусловленные развитием окислительного стресса и изменением метаболизма липидов выстилающего комплекса альвеол.

В исследованиях с применением режима посткондиционирования для постишемического восстановления мозгового кровотока летальных случаев в экспе-

рименте не наблюдалось, но у животных сохранялись признаки неврологического дефицита, суммарный балл которых в первые часы составил  $3,0 \pm 0,5$ , через 24 ч –  $3,5 \pm 1,0$  балла. Известно, что в условиях ишемии/постК ферменты антиоксидантной защиты обеспечивают снижение уровня МДА в тканях головного мозга и обладают нейропротекторным действием [3]. В исследованиях V. Danielisová и соавт. [20] было выявлено повышение активности каталазы и супероксиддисмутазы в нейронах гиппокампа, коры и стриатума через сутки после посткондиционирования. Установлено, что в легочной ткани активность каталазы через 3 ч после ишемии/постК не изменялась, а через сутки возрастала на 36 % ( $p_2 < 0,01$ ), и на 56 % ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контролем (табл. 2) [10, 12]. При этом, как и в условиях реперфузии, в ранние сроки восстановления мозгового кровотока (3 ч), повышалась активность реакций свободнорадикального окисления в легочной ткани, что выражалось в увеличении содержания МДА в 2 раза ( $p = 0,02$ ) с понижением уровня вторичных продуктов ПОЛ ( $p_1 < 0,05$ ). При исследовании параметров сурфактантной системы легких в ранний (3 ч) период посткондиционирования изменений состава липидов и поверхностно-активных свойств альвеолярного комплекса не отмечалось, интенсивность процессов фосфолипазного гидролиза

Таблица 1

Показатели сурфактанта, водного баланса, про- и антиоксидантной активности легких при ишемии/реперфузии мозга

Показатели		Контроль (n = 20) Median (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	Ишемия (3 ч); (n = 7) Median (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	Ишемия/реперфузия (3 ч); (n = 7) Median (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	Ишемия/реперфузия (24 ч); (n = 10) Median (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )
Фосфолипиды, мкмоль/г		152,39 (146,90–193,26)	186,29 (139,90–216,28)	178,75 (161,45–181,63)	95,04 (77,56–105,56)**## Z = -3,63; Z <sub>2</sub> = -3,00
Фосфолипаза, ед.		31,20 (27,40–36,50)	29,06 (26,69–30,34)	25,95 (21,92–27,27)*^ Z = -2,32; Z <sub>1</sub> = -2,14	28,17 (25,48–30,21)
ПН, мН/м	статическое	30,80 (26,80–32,60)	29,40 (27,05–31,40)	27,20 (26,80–30,80)	30,90 (30,00–31,30)
	минимальное	17,40 (15,00–18,40)	17,70 (15,50–18,25)	17,40 (16,20–17,60)	18,10 (17,80–19,00)** Z = -1,91; Z <sub>2</sub> = -2,41
	максимальное	36,00 (35,20–36,50)	35,10 (34,40–35,50)	32,40 (31,20–33,00)*^ Z = -2,42; Z <sub>1</sub> = -2,24	33,50 (33,10–34,60)** Z = -2,40; Z <sub>2</sub> = -2,09
Индекс стабильности, усл. ед.		0,70 (0,63–0,75)	0,66 (0,62–0,78)	0,61 (0,59–0,62)**^ Z = -2,84; Z <sub>1</sub> = -2,25	0,59 (0,56–0,66)
Общая жидкость, %		108,18 (96,88–121,10)	98,87 (82,97–121,30)	98,87 (67,35–101,56)	121,95 (103,71–125,23)# Z <sub>2</sub> = -2,20
Кровенаполнение, %		7,40 (6,46–8,02)	9,44 (6,02–11,53)	7,90 (3,61–12,71)	3,94 (3,44–6,86)
Экстравазкулярная жидкость, %		102,22 (95,36–115,00)	89,58 (73,57–118,92)* Z = -2,17	90,97 (60,92–92,61)* Z = -2,48	108,50 (102,06–119,04)## Z <sub>2</sub> = -3,00
Каталаза, мМ/мин/сух. ост.		12,66 (10,74–20,69)	16,66 (14,78–20,39)** Z = -2,92	12,09 (10,24–13,29)^ Z <sub>1</sub> = -2,91	15,75 (15,24–17,26)
МДА, мкмоль/сух. ост.		0,20 (0,12–0,28)	0,39 (0,35–0,50)* Z = -2,30	0,38 (0,32–0,39)* Z = -2,38	0,32 (0,25–0,37)* Z = -2,29

Примечание: n – количество крыс; Z – статистика критерия; \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  – статистическая значимость различий относительно контроля (Z); ^ $p_1 < 0,05$ ; ^^ $p_1 < 0,01$  – статистическая значимость относительно острой ишемии мозга (Z<sub>1</sub>); # $p_2 < 0,05$ ; ## $p_2 < 0,01$  – статистическая значимость различий относительно ишемии/реперфузии (3 ч) (Z<sub>2</sub>).

**Показатели сурфактанта, водного баланса, про- и антиоксидантной активности легких при ишемии/постК мозга**

Показатели		Контроль (n = 20) Median (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	Ишемия (3 ч); (n = 7) Median (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	Ишемия/постК (3 ч); (n = 7) Median (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	Ишемия/постК (24 ч); (n = 10) Median (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )
Фосфолипиды, мкмоль/г		152,39 (146,90–193,26)	186,29 (139,90–216,28)	158,67 (149,04–160,75)	101,55 (90,85–129,04)**^# Z = -3,63; Z <sub>2</sub> = -2,33
Фосфолипаза, ед.		31,20 (27,40–36,50)	29,06 (26,69–30,34)	17,66 (14,90–21,54)**^^ Z = -3,14; Z <sub>1</sub> = -3,098	35,59 (33,88–49,59)### Z = -2,15; Z <sub>2</sub> = -3,07
ПН, мН/м	статическое	30,80 (26,80–32,60)	27,20 (26,90–27,80)	27,20 (26,90–27,80)	33,40 (31,20–33,90)## Z <sub>2</sub> = -2,70
	минимальное	17,40 (15,00–18,40)	17,40 (16,80–17,80)	17,40 (16,80–17,80)	21,60 (21,40–21,90)### Z = -3,57; Z <sub>2</sub> = -2,60
	максимальное	36,00 (35,20–36,50)	34,40 (33,90–34,40)	34,40 (33,90–34,40)	36,80 (36,70–37,0)# Z <sub>2</sub> = -2,31
Индекс стабильности, усл. ед.		0,70 (0,63–0,75)	0,66 (0,62–0,78)	0,63 (0,62–0,72)	0,58 (0,56–0,61)** Z = -3,85
Общая жидкость, %		108,18 (96,88–121,10)	98,87 (82,97–121,30)	110,24 (110,04–129,75)	106,83 (102,03–128,51)
Кровенаполнение, %		7,40 (6,46–8,02)	9,44 (6,02–11,53)	16,80 (11,25–21,74)**^^ Z = -2,78; Z <sub>1</sub> = -3,03	6,19 (4,48–7,92)# Z <sub>2</sub> = -2,58
Экстравакулярная жидкость, %		102,22 (95,36–115,00)	89,58 (73,57–118,92)* Z = -2,17	93,85 (88,26–118,09)	101,55 (97,16–116,88)
Каталаза, мМ/мин/сух. ост.		12,66 (10,74–20,69)	16,66 (14,78–20,39)** Z = -2,92	14,47 (13,57–15,80)	19,71 (15,59–20,51)### Z = -2,96; Z <sub>2</sub> = -2,65
МДА, мкмоль/сух. ост.		0,20 (0,12–0,28)	0,39 (0,35–0,50)* Z = -2,30	0,40 (0,35–0,42)* Z = -2,30	0,26 (0,20–0,40)*^ Z = -1,93; Z <sub>1</sub> = -2,35

Примечание: n – количество крыс; Z – статистика критерия; \*p < 0,05; \*\*p < 0,01 – статистическая значимость различий относительно контроля (Z); ^p<sub>1</sub> < 0,05; ^^p<sub>1</sub> < 0,01 – статистическая значимость различий относительно острой ишемии мозга (Z<sub>1</sub>); #p<sub>2</sub> < 0,05; ##p<sub>2</sub> < 0,01 – статистическая значимость различий относительно ишемии/постК (3 ч) (Z<sub>2</sub>).

была низкой (p<sub>1</sub> < 0,01), увеличивалось кровенаполнение легких (p, p<sub>1</sub> < 0,01). Однако через сутки, как и при ишемии/реперфузии, уменьшалось содержание ФЛ в составе сурфактанта (p < 0,01, p<sub>1</sub>, p<sub>2</sub> < 0,05), возрастала активность фосфолипазы (p<sub>2</sub> = 0,002). Изменилась поверхностная активность бронхоальвеолярных смывов с повышением как минимального (p<sub>2</sub> < 0,01), так и максимального поверхностного натяжения (p<sub>2</sub> < 0,05) и уменьшением индекса стабильности альвеол. Вместе с тем, в отличие от ишемии/реперфузии в условиях оптимальной антиоксидантной активности легочной ткани, в условиях ишемического посткондиционирования не отмечалось изменений в водном балансе легких, отсутствовали признаки их гипергидратации, что, по-видимому, обусловлено менее выраженным деструктивным потенциалом активных форм кислорода.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Восстановление мозгового кровообращения в режиме ишемии/реперфузии и ишемии/посткондици-

онирования сопровождается однотипными изменениями в системе легочного сурфактанта через сутки реокклюзии с уменьшением фосфолипидной фракции в его составе и ухудшением поверхностно-активных свойств выстилающего комплекса альвеол на фоне высокой интенсивности перекисного окисления липидов в ранний (3 ч) и отдаленный (24 ч) период восстановления мозгового кровотока при повышении активности ферментов антиоксидантной защиты преимущественно в условиях посткондиционирования. Применение режима реперфузии характеризуется развитием дисбаланса про- и антиоксидантной систем легочной ткани с нарастающей ее гипергидратацией в динамике постишемического периода.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

## REFERENCES

- Virani S. S., Alonso A., Benjamin E. J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2020 Update: A Report from the American Heart Association // *Circulation*. 2020. Vol. 141, Is. 9. P. e139–e596. DOI 10.1161/CIR.0000000000000757.
- Morris R. S., Jones P. S., Alawneh J. A. et al. Relationships between Selective Neuronal Loss and Microglial Activation after Ischaemic Stroke in Man // *Brain*. 2018. Vol. 141, Is. 7. P. 2098–2111. DOI 10.1093/brain/awy121.
- Щербак Н. С., Юкина Г. Ю., Сухорукова Е. Г. и др. Влияние ишемического посткондиционирования на реакцию микроглии неокортекса при глобальной ишемии головного мозга у крыс // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. 2020. Т. 19, № 2 (74). С. 59–66. DOI 10.24884/1682-6655-2020-19-2-59-66.
- Nagy Z., Nardai S. Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury: From Bench Space to Bedside // *Brain Res Bull*. 2017. Vol. 134. P. 30–37. DOI 10.1016/j.brainresbull.2017.06.011.
- Ding Z.-M., Wu B., Zhang W.-Q. et al. Neuroprotective Effects of Ischemic Preconditioning and Postconditioning on Global Brain Ischemia in Rats through the Same Effect on Inhibition of Apoptosis // *Int J Mol Sci*. 2012. Vol. 13, Is. 5. P. 6089–6101. DOI 10.3390/ijms13056089.
- Zhao H. Ischemic Postconditioning as a Novel Avenue to Protect against Brain Injury after Stroke // *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009. Vol. 29, Is. 5. P. 873–885. DOI 10.1038/jcbfm.2009.13.
- Кличханов Н. К., Исмаилова Ж. Г., Астаева М. Д. Интенсивность свободнорадикальных процессов в синапсоммах мозга крыс при ишемии и реперфузии // Биорадикалы и антиоксиданты. 2018. Т. 5, № 3. С. 21–24.
- Щербак Н. С., Выбодина Т. Ю., Галагудза М. М. и др. Влияние раннего и позднего ишемического прекодиционирования головного мозга на выраженность повреждения нейронов гиппокампа и степень неврологического дефицита у крыс // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2012. Т. 98, № 8. С. 990–999.
- Сергеев Д. В., Лунёва И. Е., Проказова П. Р. и др. Инфекционные осложнения у пациентов с тяжёлым инсультом в условиях нейрореанимационного отделения // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2018. № 53. С. 158.
- Лукина С. А., Тимофеева М. Р., Волкова Е. В. и др. Гемостазконтролирующая активность и водный баланс легких в динамике экспериментальной ишемии мозга // Вестник СурГУ. Медицина. 2021. Т. 47, № 1. С. 80–86. DOI 10.34822/2304-9448-2021-1-80-86.
- Щербак Н. С., Галагудза М. М., Нифонтов Е. М. Ишемическое посткондиционирование головного мозга // Трансляцион. медицина. 2015. № 1. С. 5–14.
- Лукина С. А., Тимофеева М. Р., Волкова Е. В. и др. Метаболические функции легких при десятидневной неполной глобальной ишемии мозга в эксперименте // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. 2014. Т. 13, № 3 (51). С. 68–73.
- Тимофеева М. Р., Лукина С. А. Негазообменные функции легких при дисфункции nigrostriatalной дофаминергической системы // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2015. Т. 101, № 6. С. 721–730.
- Тимофеева М. Р., Лукина С. А. Сравнительный анализ показателей нереспираторных функций легких при дисфункции дофаминергической системы // Вестн. Урал. гос. мед. ун-та. 2018. Вып. 2. С. 51–55.
- Joaquim L. S., Danielski L. G., Bonfante S. et al. NLRP3 Inflammasome Activation Increases Brain Oxidative Stress after Transient Global Cerebral Ischemia in Rats // *Int J Neurosci*. 2021. P. 1–14. DOI 10.1080/00207454.2021.1922402.
- Макаров А. О., Иванова Н. Е., Ефимова М. Ю. и др. Сравнительная оценка состояния системы гемостаза у пациентов пожилого возраста в остром периоде первичного и повторного инсульта // Вестник восстановит. медицины. 2018. Т. 85, № 3. С. 108–114.
- Friedrich E. E., Hong Z., Xiong S. et al. Endothelial Cell Piezo1 Mediates Pressure-Induced Lung Vascular Hyperpermeability via Disruption of Adherens Junctions // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019. Vol. 116, Is. 26. P. 12980–12985. DOI 10.1073/pnas.1902165116.
- Тимофеева М. Р., Лукина С. А. Сурфактантная система и водный баланс легких при моделировании нейродегенерации и очага патологической активности в черной субстанции // Патологич. физиология и эксперимент. терапия. 2016. Т. 60, № 3. С. 31–35.
- Virani S. S., Alonso A., Benjamin E. J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2020 Update: A Report from the American Heart Association // *Circulation*. 2020. Vol. 141, Is. 9. P. e139–e596. DOI 10.1161/CIR.0000000000000757.
- Morris R. S., Jones P. S., Alawneh J. A. et al. Relationships between Selective Neuronal Loss and Microglial Activation after Ischaemic Stroke in Man // *Brain*. 2018. Vol. 141, Is. 7. P. 2098–2111. DOI 10.1093/brain/awy121.
- Shcherbak N. S., Yukina G. Yu., Sukhorukova E. G. et al. Effect of Ischemic Postconditioning on Reaction of Neocortex Microglia after Global Brain Ischemia in Rats // *Regional Hemodynamics and Microcirculation*. 2020. Vol. 19, No. 2 (74). P. 59–66. DOI 10.24884/1682-6655-2020-19-2-59-66. (In Russian).
- Nagy Z., Nardai S. Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury: From Bench Space to Bedside // *Brain Res Bull*. 2017. Vol. 134. P. 30–37. DOI 10.1016/j.brainresbull.2017.06.011.
- Ding Z.-M., Wu B., Zhang W.-Q. et al. Neuroprotective Effects of Ischemic Preconditioning and Postconditioning on Global Brain Ischemia in Rats through the Same Effect on Inhibition of Apoptosis // *Int J Mol Sci*. 2012. Vol. 13, Is. 5. P. 6089–6101. DOI 10.3390/ijms13056089.
- Zhao H. Ischemic Postconditioning as a Novel Avenue to Protect against Brain Injury after Stroke // *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009. Vol. 29, Is. 5. P. 873–885. DOI 10.1038/jcbfm.2009.13.
- Klichkhanov N. K., Ismailova Zh. G., Astaeva M. D. Intensivnost svobodnoradikalnykh protsessov v sinaptosomakh mozga krysi pri ishemii i reperfuzii // *Bioradikaly i antioksidanty*. 2018. Vol. 5, No. 3. P. 21–24. (In Russian).
- Shcherbak N. S., Vybodina T. Yu., Galagudza M. M. et al. The Impact of Early and Late Ischemic Preconditioning on Brain Damage and Degree of Neurological Deficiency in Rats // *Russian Journal of Physiology*. 2012. Vol. 98, No. 8. P. 990–999. (In Russian).
- Sergeev D. V., Luneva I. E., Prokazova P. R. et al. Infektsionnye oslozheniia u patsientov s tiazhelym insultom v usloviakh neiroreanimatsionnogo otdeleniia // *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018. No. 53. P. 158. (In Russian).
- Lukina S. A., Timofeeva M. R., Trushnikova R. V. et al. Activity Controlling Hemostasis and Lung Water Balance in the Dynamics of Experimental Cerebral Ischemia // *Vestnik SurGU. Medicina*. 2021. Vol. 47, No. 1. P. 80–86. DOI 10.34822/2304-9448-2021-1-80-86. (In Russian).
- Shcherbak N. S., Galagudza M. M., Nifontov E. M. Ischemic Postconditioning of the Brain // *Translational Medicine*. 2015. No. 1. P. 5–14. (In Russian).
- Lukina S. A., Timofeeva M. R., Volkova E. V. et al. Metabolic Functions of Lungs at the Ten-Day Incomplete Global Cerebral Ischemia in Experiment // *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2014. Vol. 13, No. 3 (51). P. 68–73. (In Russian).
- Timofeeva M. R., Lukina S. A. Non-Respiratory Function of the Lungs in the Nigrostriatal Dopaminergic System Dysfunction // *Russian Journal of Physiology*. 2015. Vol. 101, No. 6. P. 721–730. (In Russian).
- Timofeeva M. R., Lukina S. A. Comparative Analysis of Nonrespiratory Functions of the Lung Dysfunction Dopaminergic System // *Vestn. Ural. gos. med. un-ta*. Is. 2. P. 51–55. (In Russian).
- Joaquim L. S., Danielski L. G., Bonfante S. et al. NLRP3 Inflammasome Activation Increases Brain Oxidative Stress after Transient Global Cerebral Ischemia in Rats // *Int J Neurosci*. 2021. P. 1–14. DOI 10.1080/00207454.2021.1922402.
- Makarov A. O., Ivanova N. E., Efimova M. Yu. et al. Comparative Assessment of Hemostasis in Elderly Patients in the Acute Phase of Primary and Recurrent Stroke // *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2018. Vol. 85, No. 3. P. 108–114. (In Russian).
- Friedrich E. E., Hong Z., Xiong S. et al. Endothelial Cell Piezo1 Mediates Pressure-Induced Lung Vascular Hyperpermeability via Disruption of Adherens Junctions // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019. Vol. 116, Is. 26. P. 12980–12985. DOI 10.1073/pnas.1902165116.
- Timofeeva M. R., Lukina S. A. Surfactant System and Water Balance of the Lungs in Modeling of Neurodegeneration and Focus of Pathological Activity in the Substantia Nigra // *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2016. Vol. 60, No. 3. P. 31–35. (In Russian).

19. Васильева Н. Н., Брындина И. Г. Роль индивидуальной стресс-стойчивости в реализации влияния иммобилизационного и зоосоциального стресса на сурфактантную систему легких // Рос. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова. 2012. Т. 98, № 7. С. 871–878.
20. Danielisová V., Némethová M., Burda J. The Protective Effect of Aminoguanidine on Cerebral Ischemic Damage in the Rat Brain // Physiol Res. 2004. Vol. 53, Is. 5. P. 533–540.
19. Vasilyeva N. N., Bryndina I. G. The Role of Individual Stress Resistance in Realization of Immobilization and Zoosocial Stress Effects on Pulmonary Surfactant System // Russian Journal of Physiology. 2012. Vol. 98, No. 7. P. 871–878. (In Russian).
20. Danielisová V., Némethová M., Burda J. The Protective Effect of Aminoguanidine on Cerebral Ischemic Damage in the Rat Brain // Physiol Res. 2004. Vol. 53, Is. 5. P. 533–540.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Р. В. Трушникова-Лужбина** – врач-рентгенолог.

**С. А. Лукина** – доктор медицинских наук, доцент, профессор.

**М. Р. Тимофеева** – доктор медицинских наук, доцент.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**R. V. Trushnikova-Luzhbina** – Radiologist.

**S. A. Lukina** – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Professor.

**M. R. Timofeeva** – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor.