

УДК 612.11, 612.13

Физиологические и патофизиологические аспекты регуляции сердца в условиях экспериментальной модели воспаления у крыс

Тчанг А.М., Беляков В.И.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева»
443086, Самара, ул. Московское шоссе, д. 34

Цель исследования – изучить влияние ЛПС-индуцированного воспаления на функциональное состояние и регуляцию сердечно-сосудистой системы у крыс.

Материалы и методы. Исследование выполнено на взрослых крысах-самцах линии Wistar с соблюдением норм биоэтики. Крысам экспериментальной группы ($n = 12$) для создания картины острого воспаления однократно вводили раствор липополисахарида (ЛПС) *Salmonella typhi* (внутрибрюшинно; 0,1 мг/кг). Крысы контрольной группы ($n = 8$) по аналогичной схеме получали инъекции физиологического раствора. Оценивались изменения гематологических показателей, ассоциированных с развитием острого воспаления (число отдельных видов лейкоцитов; концентрация С-реактивного белка; лейкоцитарный индекс интоксикации; индекс системного воспаления). Показатели кровообращения регистрировались у ненаркотизированных крыс при помощи прибора «Coda Monitor». Рефлекторную регуляцию сердца в условиях воспаления оценивали по изменениям частоты сокращений сердца на действие раствора норадреналина (внутрибрюшинно; 0,3 мкг/кг). Результаты исследования обрабатывались при помощи статической программы SigmaStat 12.5. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты. Введение ЛПС *Salmonella typhi* приводило к возникновению характерных признаков воспаления: лейкоцитоз, обеспеченный повышением уровня нейтрофилов; увеличение индексов системного воспаления и эндотоксемии; повышение С-реактивного белка. В условиях воспаления отмечалось снижение систолического, диастолического и среднего давления крови, а также уменьшение объёмной скорости кровотока в сосудах хвоста. Данные изменения гемодинамики протекали на фоне повышения частоты сокращений сердца. ЛПС-индуцированная модель воспаления оказала модулирующее влияние на механизмы регуляции сердца: отмечалось снижение эффективности рефлекторной брадикардии на повышение давление крови, вызванное введением норадреналина.

Заключение. Введение ЛПС *Salmonella typhi* оказывало модулирующее влияние на различные показатели деятельности сердца и гемодинамики. Доминирующие реакции на бактериальную эндотоксемию проявились в виде снижения давления крови на фоне возрастающей тахикардии. В условиях ЛПС-индуцированной модели воспаления снижалась эффективность барорефлекторной регуляции сердца.

Ключевые слова: липополисахарид; воспаление; сердце; гемодинамика; рефлекторная регуляция; крысы.

Для цитирования: Тчанг А.М., Беляков В.И. Физиологические и патофизиологические аспекты регуляции сердца в условиях экспериментальной модели воспаления у крыс. Патогенез. 2024; 22(2): 93-96.

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.02.93-96

Для корреспонденции: Тчанг Айсансе Манджоло, e-mail: constatinmand@mail.ru

Финансирование: Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 07.06.2024.

Physiological and pathophysiological aspects of heart regulation in a model of experimental inflammation in rats

Tchang A.M., Belyakov V.I.

Samara National Research University
Moskovskoye shosse 34, Samara 443086, Russian Federation

Aim of research – to study the effect of LPS-induced inflammation on the functional state and regulation of the heart rate in rats.

Materials and methods. The study was carried out in adults of male Wistar rats in accordance with bioethical standards. To stimulate acute inflammation, rats of the experimental group ($n = 12$) were once injected with a solution of *Salmonella typhi* lipopolysaccharide (LPS; intraperitoneal; 0,1 mg/kg). The control group rats ($n = 8$) were administered saline solution injections following a similar method. Changes in hemodynamic parameters associated with the development of acute inflammation (number of individual leukocyte types; concentration of C-reactive protein; leukocyte intoxication index; systemic inflammation index) were assessed. Blood circulation parameters were recorded in non-anesthetized rats using the Coda Monitor device. The heart regulation under inflammation conditions was assessed by changes in heart rate under the influence of norepinephrine solutions (intraperitoneal; 0,3 µg/kg). The results of the research were processed using SigmaStat 12.5. Results were considered statistically significant at $p < 0,05$.

Results. The administration of *Salmonella typhi* LPS led to the resulted of characteristic signs of inflammation: leukocytosis, ensured by an increase in the level of neutrophils; increased indices of systemic inflammation and endotoxemia; increase in C-reactive protein. Under inflammation conditions, the systolic, diastolic and mean blood pressure decreased, and the volumetric flow rate in the tail vessel decreased. These hemodynamic changes occur due to an increase in heart rate. The LPS-induced model of inflammation had a modulating effect on the mechanisms of cardiac regulation: there has been a decrease in the effectiveness of reflex bradycardia in increasing blood pressure due to the administration of norepinephrine.

Conclusion. Administration of *Salmonella typhi* LPS has a modulating effect on various cardiac activity and hemodynamic indicators. The dominant reaction to bacterial endotoxin is reduced blood pressure and increased tachycardia. Under the conditions of the inflammation model LPS-induced, the efficiency of baroreflex regulation of the heart decreased.

Keywords: lipopolysaccharide; inflammation; heart; hemodynamics; reflex regulation; rats.

For citation: Tchang A.M., Belyakov V.I. [Physiological and pathophysiological aspects of heart regulation in a model of experimental inflammation in rats]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2024; 22(2): 93-96. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.02.93-96

For correspondence: Tchang Aisance Mandjolo, e-mail: constatinmand@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 07.06.2024.

Введение

Исследование природы воспаления на различных уровнях организации организма, его патофизиологических эффектов является одной из актуальных задач экспериментальной биомедицины. К настоящему моменту накоплен значительный экспериментальный и клинический материал о влиянии воспаления различного генеза на состояние сердечно-сосудистой системы. Описаны нарушения работы сердца и сосудов, поражение центров регуляции параметров кровообращения при хронической выработке провоспалительных цитокинов [1–3]. Между тем, мало изученными являются конкретные пути реализации модулирующих влияний провоспалительных факторов на состояние механизмов регуляции деятельности сердца и гемодинамики. Изучение данных аспектов с применением биологических моделей на животных представляет большой интерес в плане разработки эффективных способов предотвращения угрожающих состояний в ситуации гиперактивации провоспалительных механизмов [4, 5]. Одной из адекватных экспериментальных моделей создания характерной картины воспаления является системное введение бактериальных липополисахаридов (ЛПС) [6].

Цель исследования заключалась в изучении влияния ЛПС-индуцированного воспаления на функциональное состояние и регуляцию сердечно-сосудистой системы у крыс.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на половозрелых крысах-самцах линии *Wistar* массой тела 240 ± 20 г. Все экспериментальные манипуляции проводились в соответствии с принципами биоэтики и были одобрены Комитетом по биоэтике Самарского университета. Крысы содержались в стандартных условиях вивария.

Модель острого воспаления ($n = 12$) создавалась за счет однократного введения 1 мл раствора ЛПС *Salmonella typhi* (1 мг/кг, внутривенно). Крысам контрольной группы ($n = 8$) вводился стерильный физиологический раствор.

Изменения гематологических и гемодинамических показателей анализировались через 6 часов от момента введения ЛПС. Определялись следующие гематологические и биохимические показатели крови: количество нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов, лимфоцитов, общее число лейкоцитов, концентрация С-реактивного белка. Для комплексной оценки напря-

жения провоспалительных механизмов рассчитывались лейкоцитарный индекс интоксикации и индекс системного воспаления.

Параметры деятельности сердечно-сосудистой системы регистрировались неинвазивным способом при помощи кардиорегистратора «Coda Monitor» (США). Анализировали следующие показатели системы кровообращения: СД – систолическое давление (мм рт.ст.), ДД – диастолическое давление (мм рт.ст.), ЧСС – частота сокращений сердца в 1 минуту, СрД – среднее давление (мм рт.ст.), ООКх – общий объем крови в хвостовых сосудах (отн.ед.) Состояние барорефлекторной регуляции сердца у всех крыс оценивали по выраженности брадикардии на введение 0,5 мл раствора норадреналина гидрохлорида (0,3 мг/кг; *Sigma*, США).

Результаты исследования представлены как средние значения со стандартной ошибкой среднего ($M \pm SEM$). Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась в программе SigmaStat 12.5. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что однократное введение бактериального ЛПС приводит к возникновению характерных признаков острого воспаления: увеличение общего числа лейкоцитов в среднем на 31,4% ($p < 0,01$), повышение уровня нейтрофилов на 26,7% ($p < 0,01$), С-реактивного белка на 28,2% ($p < 0,01$). Отмечалось значимое повышение индексов интоксикации и системного воспаления (табл. 1).

ЛПС-индуцированное воспаление оказало модулирующее влияние на параметры деятельности сердца и гемодинамики. В исходном состоянии СД составляло $134,2 \pm 9,7$ мм рт.ст., ДД – $88,9 \pm 7,8$ мм рт.ст., СрД – $107,4 \pm 5,6$ мм рт.ст. Максимально выраженные перестройки параметров кровообращения регистрировались через 360 минут после воздействия ЛПС. В этих условиях СД снижалось до $97,4 \pm 6,4$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), ДД – до $70,1 \pm 5,7$ мм рт.ст. ($p < 0,05$), СрД – до $84,6 \pm 5,3$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). На рис. 1 представлена динамика изменений СД и ДД крови у крыс после введения ЛПС.

Гипотензивный эффект воздействия ЛПС сопровождался повышением частоты сокращений сердца. В исходном состоянии ЧСС составляла $350,9 \pm 15,6$. Через 360 минут после введения бактериального токсина ЧСС увеличилась до $457,5 \pm 18,7$ ($p < 0,01$). В эти сроки наблюдения регистрировалось значимое снижение ООКх с $14,2 \pm 3,4$ отн.ед. до $5,1 \pm 1,9$ отн. ед. ($p < 0,01$). На рис. 2 представлена динамика изменений

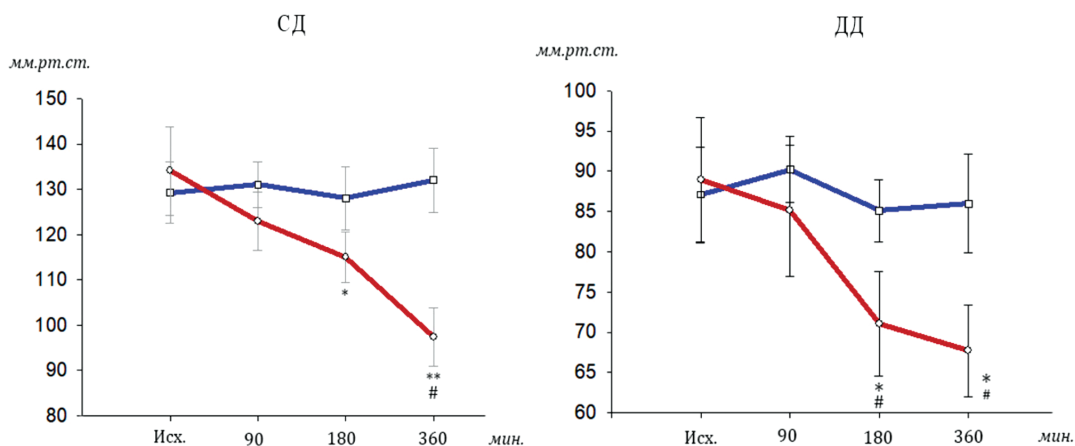


Рис. 1. Влияние ЛПС-индуцированной модели воспаления на СД и ДД у крыс. *Примечание:* синие линии – контрольная группа, красные линии – экспериментальная группа, * – отличие в сравнении с исходным уровнем при $p < 0,05$, ** – отличие в сравнении с исходным уровнем при $p < 0,01$, # – отличие между группами при $p < 0,05$.

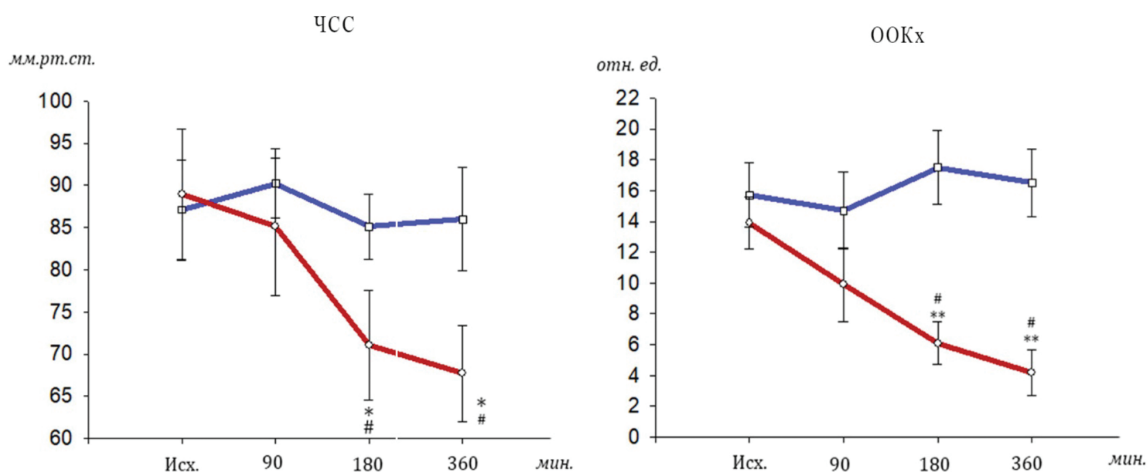


Рис. 2. Влияние ЛПС-индуцированной модели воспаления на ЧСС и ООКх у крыс. *Примечание:* синие линии – контрольная группа, красные линии – экспериментальная группа, * – отличие в сравнении с исходным уровнем при $p < 0,05$, ** – отличие в сравнении с исходным уровнем при $p < 0,01$, # – отличие между группами при $p < 0,05$.

Таблица 1.

Влияние ЛПС-индуцированной модели воспаления на гематологические показатели

Показатели	Контрольная группа		Экспериментальная группа	
	Исходный уровень	Через 360 мин. после введения физиологического раствора	Исходный уровень	Через 360 мин. после введения бактериального ЛПС
Лейкоциты, $10^9/л$	$9,61 \pm 1,14$	$9,82 \pm 1,25$	$9,78 \pm 1,22$	$14,70 \pm 2,42$ **
Нейтрофилы, $10^9/л$	$1,87 \pm 0,24$	$1,94 \pm 0,31$	$1,93 \pm 0,21$	$2,62 \pm 0,29$ *
Моноциты, $10^9/л$	$0,71 \pm 0,14$	$0,62 \pm 0,18$	$0,74 \pm 0,13$	$0,99 \pm 0,16$ *
Эозинофилы, $10^9/л$	$0,58 \pm 0,17$	$0,44 \pm 0,15$	$0,60 \pm 0,17$	$0,57 \pm 0,19$
Лимфоциты, $10^9/л$	$6,73 \pm 0,63$	$6,41 \pm 0,73$	$6,81 \pm 0,71$	$4,43 \pm 0,97$ *
С-реактивный белок, нг/мл	$170,4 \pm 16,8$	$161,4 \pm 19,2$	$158,1 \pm 14,7$	$227,4 \pm 18,5$ *
Лейкоцитарный индекс интоксикации, отн.ед.	$0,22 \pm 0,05$	$0,27 \pm 0,09$	$0,24 \pm 0,08$	$2,37 \pm 0,45$ **
Индекс системного воспаления, отн.ед.	$0,19 \pm 0,06$	$0,18 \pm 0,08$	$0,20 \pm 0,05$	$0,59 \pm 0,14$ *

Примечание: * – отличие в сравнении с исходным уровнем при $p < 0,05$, ** – отличие в сравнении с исходным уровнем при $p < 0,01$.

ЧСС и ООКх в условиях ЛПС-индуцированной модели воспаления.

Введение ЛПС оказало влияние на эффективность рефлекторной регуляции сердца. Введение классического вазоконстриктора норадреналина крысам с индуцированным острым воспалением приводило к менее значимому снижению ЧСС в ответ на повышение давления крови. Так, в контрольной группе воздействие норадреналина обеспечивало снижение ЧСС на 15-й минуте в среднем на 15,4% ($p < 0,05$), на тридцатой минуте – на 24,4% ($p < 0,01$) в сравнении исходным уровнем. В экспериментальной группе рефлекторное снижение ЧСС происходило только на 30-й минуте после введения норадреналина и составило в среднем 16,8% в сравнении с исходным уровнем ($p < 0,05$).

Полученные данные о модулирующем влиянии ЛПС на механизмы регуляции деятельности сердца могут быть связаны с проявлением эффектов провоспалительных цитокинов на различных уровнях организации барорецепторной рефлекторной дуги. Для уточнения механизмов такого влияния необходимы дальнейшие экспериментальные исследования. В целом, такой характер изменений в сочетании с гематологическими признаками эндотоксемии обеспечивает напряженный режим функционирования миокарда и может нарушать эффективность механизмов рефлекторной регуляции кровообращения.

Заключение

Использованная в настоящем исследовании ЛПС-индуцированная модель острого воспаления оказала модулирующее влияние на рефлекторную регуляцию сердца: отмечалось снижение эффективности рефлекторной брадикардии на повышение давления крови. Эффекты ЛПС на состояние и рефлекторную регуляцию кровообращения могут быть связаны с выработкой провоспалительных цитокинов, способных через соответствующие рецепторы влиять на функциональную активность эндотелия сосудов, а также вегетативные центры, афферентные и эфферентные элементы рефлекторной регуляции сердца. ЛПС-индуцированная модель воспаления в условиях неинвазивной регистрации параметров кровообращения у крыс представляет интерес для дальнейших исследований в области экспериментальной кардиоиммунологии.

Сведения об авторах:

Тчанг Аисансе Манджоло — студент магистратуры кафедры физиологии человека и животных биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева»; <https://orcid.org/0009-0003-4892-1781>

Беляков Владимир Иванович — кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры физиологии человека и животных биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева»; <https://orcid.org/0000-0002-4317-4890>

Авторский вклад:

Тчанг А.М. — выполнение экспериментальной части исследования, обработка экспериментальных данных, обсуждение результатов исследования, анализ источников литературы; Беляков В.И. — формулирование цели и задач исследования, подбор и обоснование методов исследования, подготовка иллюстративного материала, оформление заключения.

Список литературы

1. Осипова О.А., Суязова С.Б., Власенко М.А., Годлевская О.М. Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронической сердечной недостаточности. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2013; 21(2): 130–135.
2. Jin K., Luo Z., Zhang B., Pang Z. Biomimetic nanoparticles for inflammation targeting. *Acta Pharm. Sin. B*. 2018; 8(1): 23–33. DOI: 10.1016/j.apsb.2017.12.002
3. Libby P. Targeting Inflammatory Pathways in Cardiovascular Disease: The Inflammasome, Interleukin-1, Interleukin-6 and Beyond. *Cells*. 2021; 10(4): 951. DOI: 10.3390/cells10040951
4. Henein M.Y., Vancheri S., Longo G., Vancheri F. The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(21): 12906. DOI: 10.3390/ijms232112906
5. Zhang H., Dhalla N.S. The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(2): 1082. DOI: 10.3390/ijms25021082
6. Dickson K., Lehmann C. Inflammatory Response to Different Toxins in Experimental Sepsis Models. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(18): 4341. DOI: 10.3390/ijms20184341

References

1. Osipova O.A., Suyazova S.B., Vlasenko M.A., Godlevskaya O.M. [Role of proinflammatory cytokines in the development of chronic heart failure]. *Rossiyskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2013; 21(2): 130–135. (in Russian)
2. Jin K., Luo Z., Zhang B., Pang Z. Biomimetic nanoparticles for inflammation targeting. *Acta Pharm. Sin. B*. 2018; 8(1): 23–33. DOI: 10.1016/j.apsb.2017.12.002
3. Libby P. Targeting Inflammatory Pathways in Cardiovascular Disease: The Inflammasome, Interleukin-1, Interleukin-6 and Beyond. *Cells*. 2021; 10(4): 951. DOI: 10.3390/cells10040951
4. Henein M.Y., Vancheri S., Longo G., Vancheri F. The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(21): 12906. DOI: 10.3390/ijms232112906
5. Zhang H., Dhalla N.S. The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(2): 1082. DOI: 10.3390/ijms25021082
6. Dickson K., Lehmann C. Inflammatory Response to Different Toxins in Experimental Sepsis Models. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(18): 4341. DOI: 10.3390/ijms20184341