

*В. А. Терлецкая, А. С. Абломейко \**

**ВЛИЯНИЕ ЭНДОТОКСИНА *ESCHERICHIA COLI* НА  
ВИТАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ИНТРАНАЗАЛЬ-  
НОМ ВВЕДЕНИИ**

*Научные руководители: н. с. Гладкова Ж. А. \*,  
ст. преп. Гайкович Ю. В.*

*Кафедра нормальной физиологии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*\* Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск*

*V. A. Terleckaia, A. S. Ablomeyko \**

**EFFECT OF ENDOTOXIN *ESCHERICHIA COLI* ON  
VITAL FUNCTIONS OF RATS WITH CHRONIC INTRANASAL  
ADMINISTRATION**

*Tutors: researcher Zh. A. Hladkova,  
senior lecturer. Y. V. Haikovich*

*Department of Normal Physiology,*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

*\* Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk*

**Резюме.** Представлены результаты исследования влияния 21-дневного хронического интраназального введения липополисахарида на уровень систолического артериального давления, глубокой температуры тела и латентного периода ноцицептивного рефлекса у лабораторных животных.

**Ключевые слова:** липополисахарид, интраназальное введение, систолическое артериальное давление, ректальная температура, латентный период ноцицептивного рефлекса.

**Resume.** There are the results of the effect 21-day chronic intranasal administration of lipopolysaccharide on the blood pressure, deep body temperature and latent period of the nociceptive reflex in laboratory animals.

**Keywords:** lipopolysaccharide, intranasal administration, arterial (blood) pressure, rectal temperature, latent period of the nociceptive reflex.

**Актуальность.** Синдромы, связанные с системным воспалением, часто имеют высокую смертность и остаются проблемой в экстренной медицине. В исследованиях на животных системный воспалительный ответ зачастую моделируется путем инъекций липополисахарида *Escherichia coli* (ЛПС). Причем одним из актуальных способов введения является интраназальный, когда эндотоксин попадает на слизистую оболочку полости носа, в сеть кровеносных сосудов и головной мозг, вызывая хроническое воспаление. Знания о влиянии хронического воспаления носа на регуляцию витальных функций организма необходимы для обоснования новых подходов к лечению. Так, например, установлено, что повторное интраназальное введение ЛПС в течение 3 недель сопровождается потерей обонятельных сенсорных нейронов, развитием глиоза, гибелью нейронов в обонятельных луковицах. Подобные изменения могут затронуть те области головного мозга, которые отвечают за регуляцию вегетативных функций. В то же время влияние хронического интраназального введения ЛПС на

терморегуляцию, систолическое артериальное давление, болевую чувствительность остаётся малоизученным.

**Цель:** изучить особенности изменения систолического артериального давления, глубокой температуры тела, длительности латентного периода ноцицептивной реакции у экспериментальных животных при длительном интраназальном введении ЛПС.

**Задачи:**

Провести измерения у лабораторных животных:

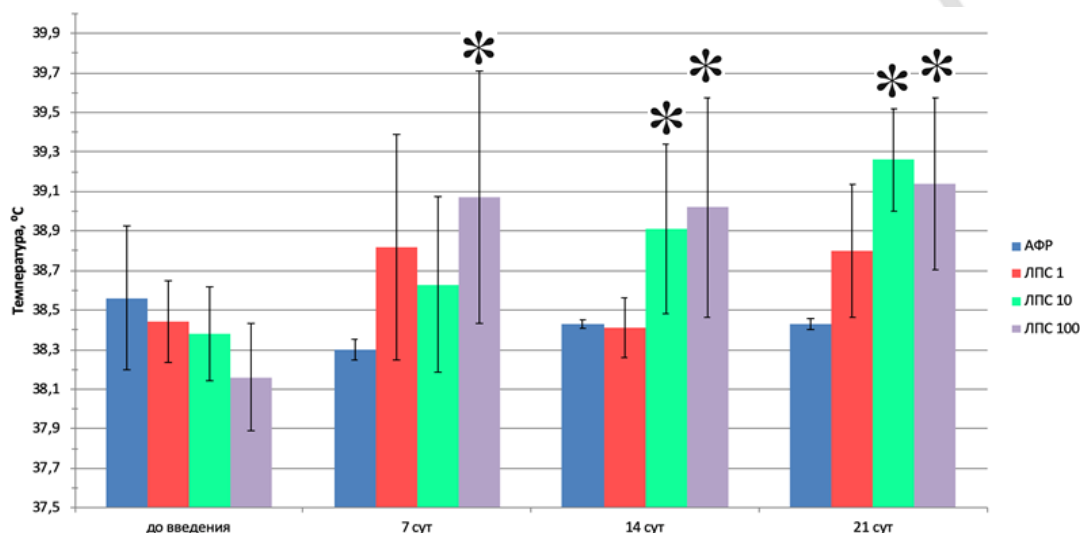
- 1) глубокой температуры тела,
- 2) артериального давления,
- 3) длительности латентного периода ноцицептивного рефлекса

до введения и на 7, 14, 21 сутки хронического интраназального введения ЛПС

**Материал и методы.** Экспериментальные данные получены на крысах-самцах линии Вистар (n=28) массой 200-220 г, которые находились в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище в соответствии с нормами биоэтики и содержания лабораторных животных. При помощи пипет-дозатора интраназально однократно в течение 21 суток вводили апирогенный физиологический раствор (АФР, контрольная группа, n=7) и/или ЛПС на слизистые оболочки полостей носа в объеме 20 мкл. Экспериментальные группы: вторая – концентрация ЛПС 1 мкг/мл (n=7), третья – 10 мкг/мл (n=7), четвертая – 100 мкг/мл (n=7). Для измерения систолического артериального давления использовали бескровный метод, заключающийся в обтурации хвостовой артерии крысы пневмоманжетой, соединённой с датчиком давления, который включает в себя инфракрасный светодиод АЛ-107 (фотоизлучатель), и фотодиод ФД-256 (фотоприёмник). При этом сравнивали оптическую плотности поверхностных тканей хвоста в инфракрасных лучах до и после пережатия хвостовой артерии. Глубокую температуру тела измеряли с помощью медь-константановой термопары, введенной в кишечник на глубину 7-8 см. Длительность латентного периода ноцицептивного рефлекса (ЛПНР) фиксировали анальгезиметром «Hotplate LE 7406», разогретым до температуры 55°C. Порогом болевой чувствительности считали время от помещения животного на разогретую металлическую пластинку до момента вокализации и лизания задней лапки. Экспериментальные данные обрабатывали с помощью общепринятых методов математической статистики. По каждому параметру рассчитывали среднее значение и погрешность расчета среднего значения. В силу малого объема выборки для оценки достоверности различий между данными 2-ой, 3-ой и 4-ой групп и данными контрольной группы использовались непараметрические методы (U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок).

**Результаты и их обсуждение.** Температура тела крыс контрольной группы (и/н АФР) сохранялась на постоянном уровне в течение всего эксперимента, варьируя в пределах  $38,4 \pm 0,2$  °C (Рисунок 1). Температура тела крыс второй группы (ЛПС, 1 мкг/кг/мл) изменялась незначительно ( $38,6 \pm 0,3$  °C). В третьей группе (ЛПС, 10 мкг/кг/мл) уже на 7-е сутки отмечена тенденция к повышению глубокой температуры, а на 14-е ( $38,9 \pm 0,4$  °C) и 21-е ( $39,3 \pm 0,3$  °C) сутки различия с контрольной группой стали статистически значимыми (p<0,05). Температура тела крыс четвёртой группы (ЛПС,

100 мкг/кг/мл) неуклонно росла ( $p < 0,05$ ), что было зафиксировано на 7-е ( $39,1 \pm 0,6$  °C), 14-е ( $39,0 \pm 0,6$  °C) и 21-е ( $39,1 \pm 0,4$  °C) сутки. Максимальный прирост глубокой температуры по сравнению с контрольной группой составил  $0,83$  °C у 3-ей группы на 21-е сутки. Таким образом, у лабораторных животных под влиянием хронического интраназального введения ЛПС развивается гипертермия.



**Рис. 1** – Динамика изменения ректальной температуры крыс при интраназальном введении ЛПС; \* — статистически значимое различие с контрольной группой,  $p < 0,05$

Во 2-ой, 3-ей и 4-ой группе лабораторных животных зафиксирован достоверный ( $p < 0,05$ ) прирост уровня систолического артериального давления (САД) по отношению к 1-й группе на 7-е, 14-е и 21-е сутки эксперимента (Рисунок 2). Инъекция АФР контрольной группе не сопровождалась изменениями величин САД ( $109 \pm 6$  мм рт. ст.). Наибольший прирост САД составил  $57,0\%$  в 3-ей группе на 14-е сутки введения. В процентном соотношении прирост САД составил (Таблица 1):

**Таблица 1.** – Динамика изменений артериального давления при интраназальном введении ЛПС

№ группы	Время измерений	Прирост САД по отношению к контрольной группе (значение САД для 1-ой группы)
1-я группа (АФР)	7-е сутки	$109 \pm 4$ мм рт. ст.
	14-е сутки	$108 \pm 5$ мм рт. ст.
	21-е сутки	$110 \pm 3$ мм рт. ст.
2-я группа (ЛПС, 1 мкг/кг/мл)	7-е сутки	$28,4\%$ *
	14-е сутки	$36,9\%$ *
	21-е сутки	$28,6\%$ *
3-я группа (ЛПС, 10 мкг/кг/мл)	7-е сутки	$30,7\%$ *
	14-е сутки	$57,0\%$ *
	21-е сутки	$39,7\%$ *

4-я группа (ЛПС, 100  
мкг/кг/мл)

7-е сутки  
14-е сутки  
21-е сутки

33,9% \*  
61,8% \*  
51,7% \*

\* —  $p < 0,05$  статистически значимое различие по отношению к значениям контрольной группы.

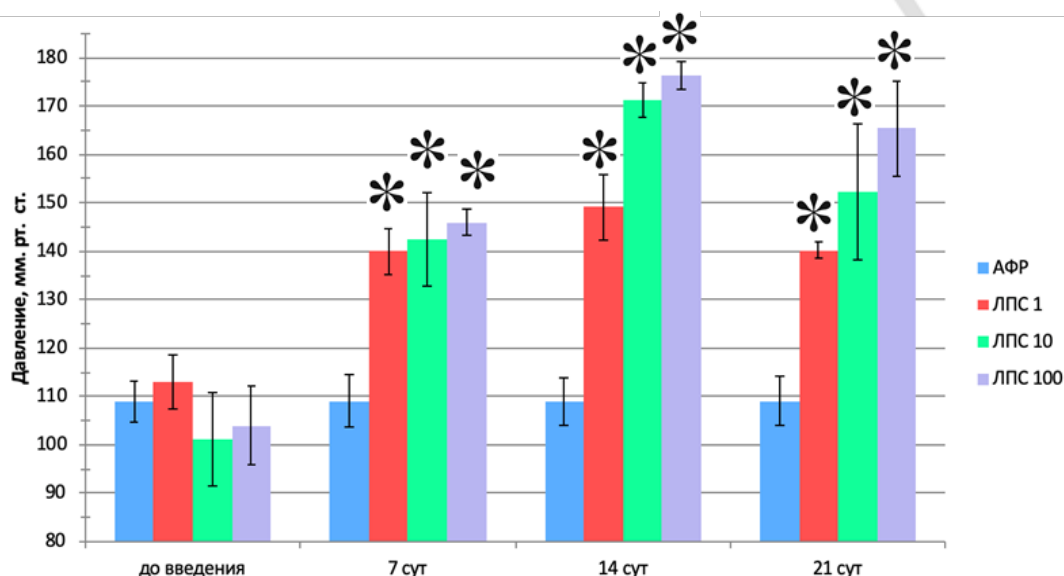
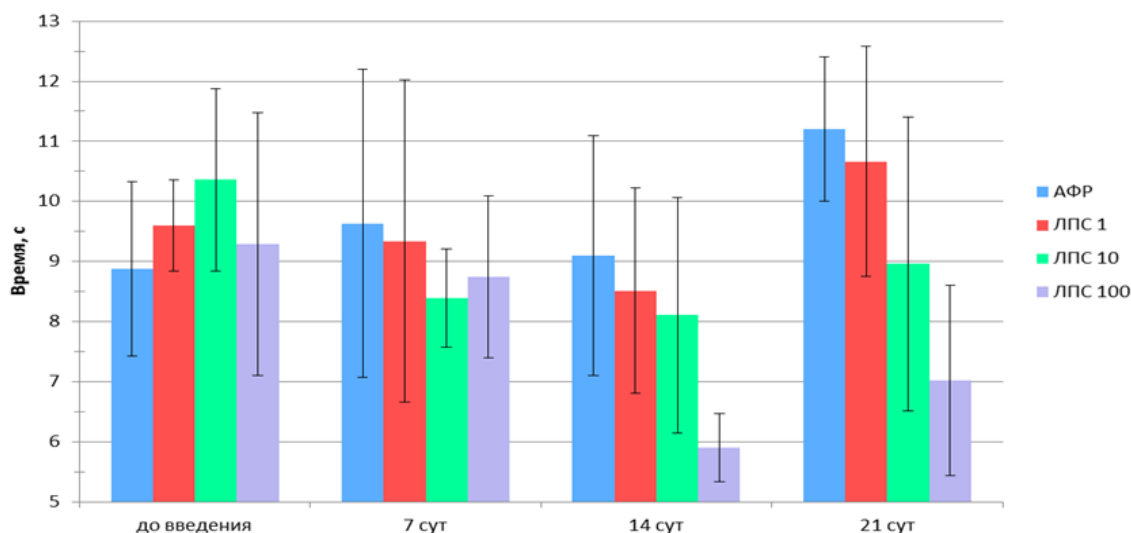


Рис. 2 – Динамика изменений САД при интраназальном введении ЛПС; \* — статистически значимое различие с контрольной группой,  $p < 0,05$

Инъекции АФР 1-й группе не привели к статистически значимым изменениям длительности ЛПНР (Рисунок 3), которая оставалась на уровне  $10 \pm 2$  с. У крыс 2-й (ЛПС, 1 мкг/кг/мл) и 3-й (ЛПС, 10 мкг/кг/мл) групп изменений ноцицептивной чувствительности в данном экспериментальном тесте не обнаружено, отмечена лишь тенденция к уменьшению ЛПНР. Моделирование воспалительного процесса у лабораторных крыс сопровождалось достоверным ( $p < 0,05$ ) относительно контроля уменьшением ЛПНР только в 4-й группе (ЛПС, 100 мкг/кг/мл) на 14-е (35,2%) и 21-е (37,3%, максимальное изменение) сутки



**Рис. 3** — Динамика изменений длительности ЛПНР при интраназальном введении ЛПС; \*  
— статистически значимое различие с контрольной группой,  $p < 0,05$

### **Выводы:**

1. Ответ организма на интраназальную аппликацию эндотоксина находится в прямой зависимости от его дозы и продолжительности введения;
2. Во всех группах экспериментальных животных, начиная с 7-х суток эксперимента, развивается гипертензия, что подтверждает её инфекционную природу;
3. После аппликации ЛПС в дозе 100 мкг/кг/мл начиная с 7-х суток эксперимента развиваются гипералгезия, гипертермия;
4. При данной схеме введения липополисахарида наблюдаются длительные изменения в работе сердечно-сосудистой, ноцицептивной и терморегуляторной систем;
5. Назначая лечения хронического воспаления слизистой оболочки носа, необходимо дополнительно учитывать возможные нагрузки на жизненно важные системы, чтобы не допустить развития осложнений.

### **Литература**

1. Бойко А.В. Моделирование синдрома паркинсонизма у крыс введением липополисахарида / А.В. Бойко и др. // Вестник ГрГМУ.— 2018. – №6. – С. 690-696.
2. Селективная деконтаминация кишечника предотвращает транслокацию эндотоксина во внутреннюю среду организма / Н.О.Котешов, Л.К. Шуляк, Л.П. Ковальчук и др.// Здоровье и окружающая среда. – Барановичи, 2002. – №.1 – С. 444-447