

Роль ейкозаноїдів у розвитку постішемичної шокової реакції

В острых опытах на наркотизированных собаках с моделью постишемического шока с помощью избирательного и одновременного введения индометацина и кверцетина показано, что эйкозаноиды являются одним из главных медиаторов развития постишемической шоковой реакции, а блокада их биосинтеза позволяет предотвратить постреперфузионные нарушения кардио- и гемодинамики в течение 3 ч после восстановления кровотока в ишемизированной конечности. Полученные результаты свидетельствуют о повреждении эндотелиальной выстилки сосудов исследованных областей в реперфузионном периоде, что приводило к нарушениям баланса между потребностями работающих органов и величиной кровотока к ним. Следовательно, нарушение функции эндотелиоцитов является первым и, возможно, ведущим фактором в развитии постишемических расстройств кровообращения.

Вступ

Розвиток шоку та шокоподібних станів пов'язаний з вивільненням численних біологічно активних речовин, які беруть участь у пошкодженні клітин різних органів. Похідні арахідонової кислоти — ейкозаноїди, цілком відповідають вимогам до медіаторів шоку: порушення діяльності серцево-судинної системи при шоці можуть бути симульовані введенням деяких екзогенних ейкозаноїдів; значні кількості ейкозаноїдів синтезуються і (або) вивільнюються різними тканинами організму під час розвитку шоку; специфічні блокатори синтезу та рецепторів простаноїдів і лейкотриєнів впливають протекторно на організм, попереджаючи розвиток або ослаблюючи тяжкість деяких видів шоку [1, 10, 12, 13]. Тому метою нашого дослідження було вивчення за допомогою блокаторів цикло- та ліпоксигеназної активності ролі різних груп ейкозаноїдів у розвитку порушень кардіо- та гемодинаміки за умов постішемичної шокової реакції.

Методика

Досліди проведені на 33 безпородних собаках під хлоралозо-уретановим наркозом (0,05 і 0,5 г/кг, внутрішньовенно). Постішемичну шокову реакцію моделювали накладанням турнікету на задню кінцівку тварини на 3,5 год з наступним відновленням кровопостачання. Усіх тварин поділили на 4 групи. До I групи (контроль) увійшли собаки, яким після 3,5 год ішемії проводили реперфузію ішемізованої кінцівки протягом 3 год; до II — тварини, яким за 15 хв до початку реперфузії ішемізованих тканин вводили блокатор циклооксигенази індометацин (ІМ) у дозі 3 мг/кг; до III — собаки, яким попередньо блокували активність ліпоксигенази за допомогою кверцетину (КВ, 10 мг/кг); до IV — тварини, яким для одночасного пригнічення діяльності цикло- та ліпоксигенази за 15 хв до початку реперфузії вводили суміш обох блокаторів у тих же дозах.

Операційну підготовку та катетеризацію судин здійснювали як це описано раніше [2]. Протягом експерименту реєстрували центральний венозний тиск (ЦВТ), кінцево-діастолічний (КДТ) та лівошлуночковий (ЛШТ) тиск, його першу похідну (dp/dt), артеріальний тиск, тиск у легеневій артерії (ТЛА) за допомогою тензодатчиків типу 746 фірми «Elema», (Швеція), електрокардіограму, коронарний кровотік (КК) вимірювали флуометрично, хвилинний об'єм крові (ХОК) — методами термодилуції та трансторакальної реоплетизмографії [5]. Крім того, записували перфузійний тиск (ПТ) у стегновій артерії і тиск відтоку (ТВ) в стегновій вені. Реєстрацію проводили синхронно на 8-канальному полікардіографі марки «Mingograf-82». Потім розраховували показники скоротливої активності міокарда, жорсткість міокарда лівого шлуночка (ЖЛШ) [9], загальний периферичний опір (ЗПО), коронарний опір (КО), опір легених судин (ОЛС), середній тиск наповнення (СТН) судин басейну стегнової артерії [16], розтяжність венозної частини судинного русла [11] і кількість депонованої крові (КДК) [6].

Отримані результати обробляли за допомогою критерію t Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Як показано раніше [2, 5], реперфузія тривало ішемізованої кінцівки собаки призводила до прогресуючого зниження показників кардіо- та гемодинаміки (рис. 1,2). При цьому КК вірогідно зменшувався, а ЖЛШ збільшувалася від $0,39 \pm 0,03$ до $0,81$ мм рт.ст./мл $\pm 0,08$ мм рт.ст./мл ($P < 0,001$). Зниження опору периферичних артеріальних і венозних судин (рис. 1,3) призводило до різкого обмеження венозного повернення крові до серця, що підтверджується негативними величинами ЦВТ і КДТ, а також зниження СТН у судинах задньої кінцівки. Прикмети обмеження венозного повернення крові до серця з'являлися майже відразу після початку реперфузії ішемізованої кінцівки, а пригнічення скоротливої та насосної функцій серця зареєстровано пізніше. Крім того, воно не супроводжувалося застійними явищами в системі порожнистих вен, що є характерною ознакою серцевої недостатності. Таким чином, одна з головних причин розвитку постішемічної гіпотензії — дилататорна реакція периферичних венозних судин з депонуванням у них значної кількості крові та обмеженням венозного повернення крові до серця.

Через 3 год після початку реперфузії ішемізованої кінцівки у всіх тварин I групи спостерігалися ознаки шоку: глибока системна гіпотензія, легенева гіпертензія (ОЛС підвищувався з 423 ± 39 до 870 дин·с·см⁻⁵ ± 79 дин·с·см⁻⁵, $P < 0,05$), гіпоксемія (pO_2 артеріальної крові становив $48,1$ мм рт.ст. $\pm 6,9$ мм рт.ст.) і гіперкапнія (pCO_2 венозної крові був $55,6$ мм рт.ст. ± 7 мм рт.ст.) з ацидозом (рН артеріальної крові знижувався до $7,2 \pm 0,03$).

У II групі тварин введення ІМ перед початком реперфузії дозволило протягом першої години після відновлення кровообігу в ішемізованих тканинах підтримувати на відносно стабільному рівні показники центральної гемодинаміки, скоротувальної активності міокарда та периферичної циркуляції. Потім параметри, які ми реєстрували, знижувались і через 3 год від початку реперфузії ХОК зменшувався з 1869 ± 108 до 1298 мл/хв ± 185 мл/хв ($P < 0,05$). При цьому САТ зменшувався лише на 9 %, артеріальний тиск підтримувався внаслідок підвищення ЗПО (див. рис. 1). Вірогідного зниження індексів скоротливості за цей період ми не відмічали, однак за-

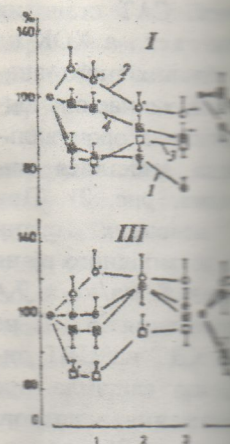


Рис. 1. Зміни прерартеріальних судин (I) та перфузійних судин (II) і на рис. 2 і 3: I — контроль, II — вплив кверцетину. $P < 0,01$, $*** P < 0,001$.

Рис. 2. Вплив відновлення кровотоку в різних групах тварин на коронарний опір.

реєстровано зниження КО з $2,45 \pm 0,3$ до $3,1$ ($P < 0,05$). Це сприяло зменшенню ЗПО з $125 \pm 0,04$ мм рт.ст./мл проти 125 %). Опір а порушення гемодинаміки менш виразні (див. рис. 1,2). ЦВТ знизився з $0,12 \pm 0,01$ до $0,08$ мм рт.ст./мл лише $13,6$ мл/кг $\pm 1,2$ І групи. Показники, що знижені, але не значущі в серії експериментів, були венозним поверненням крові до серця.

У тварин II групи ліпоксигенази КВ, САТ з $116 \pm 8,6$ до 7 мм рт.ст. І групи зниження ЗПО з 125 до 100 ($P < 0,02$) при відновленні коронарних судин. Зменшення КК з 1869 до 1298 мл/хв ± 185 мл/хв ($P < 0,05$). Значень показників $\pm 6,8$ до $59,4$ с⁻¹ $\pm 1,2$.

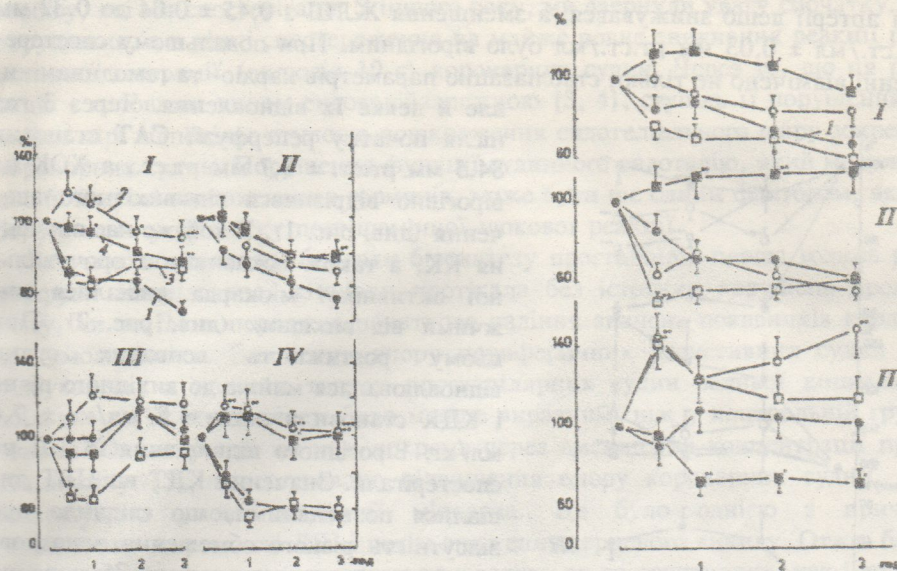


Рис. 1. Зміни артеріального тиску (I), серцевого викиду (II), загального периферичного опору судин (III) та перфузійного тиску в стегновій артерії (IV) під час реперфузійного періоду. Тут і на рис. 2 і 3: 1 — контрольна група тварин; 2 — премедикація індометацином; 3 — премедикація кверцетином; 4 — премедикація сумішшю індометацину та кверцетину: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ порівняно з контрольною групою.

Рис. 2. Вплив відновлення кровопостачання тривало ішемізованої кінцівки на діяльність серця в різних групах тварин: I — індекс скоротливості Верагута; II — коронарний кровоток; III — коронарний опір.

реєстровано зниження КК з $59,7 \pm 8,5$ до $32,3$ мл/хв ± 7 мл/хв і підвищення КО з $2,45 \pm 0,3$ до $3,82$ мм рт.ст. $\cdot$ мл $^{-1}$ $\cdot$ хв $^{-1}$ $\pm 0,56$ мм рт.ст. $\cdot$ мл $^{-1}$ $\cdot$ хв $^{-1}$ ($P < 0,05$). Це сприяло підвищенню ЖЛШ з $0,28 \pm 0,02$ до $0,39$ мм рт.ст./мл $\pm 0,04$ мм рт.ст./мл ($P < 0,05$), що було значно нижче ніж у I групі (39 % проти 125 %). Опір судин малого кола кровообігу істотно не підвищувався, а порушення гемодинаміки в шкірно-м'язовій ділянці задньої кінцівки були менш виразні (див. рис. 3). Розтяжність венозних судин підвищувалася з $0,12 \pm 0,01$ до $0,18$ мл/мм рт.ст. $\pm 0,017$ мл/мм рт.ст., а КДК становила лише $13,6$ мл/кг $\pm 5,8$ мл/кг, що вірогідно менше ($P < 0,05$) ніж у тварин I групи. Показники кисневого режиму та кислотно-лужного стану були дещо зниженими, але вірогідно не відрізнялися від вихідних. Результати цієї серії експериментів свідчать, що попереднє введення ІМ значно послаблювало постішемічні порушення кровообігу, і шок у II групі тварин не розвивався.

У тварин II групи, яким до початку реперфузії інфузували блокатор ліпоксигенази КВ, протягом першої години спостерігали значне зниження САТ з $116 \pm 8,6$ до 76 мм рт.ст. $\pm 5,4$ мм рт.ст. ($P < 0,01$). На відміну від тварин I групи зниження артеріального тиску було зумовлено значним зменшенням ЗПО з 4275 ± 332 до 2861 дин $\cdot$ с $\cdot$ см $^{-5}$ ± 400 дин $\cdot$ с $\cdot$ см $^{-5}$ ($P < 0,02$) при незначному зниженні ХОК (див. рис. 1). Підвищення опору коронарних судин поряд зі зниженням артеріального тиску призводило до зменшення КК з $80,5 \pm 8$ до $45,5$ мл/хв $\pm 7,1$ мл/хв ($P < 0,01$), а потім і значень показника скорочувальної активності індексу Верагута (ІВ) з $87,9 \pm 6,8$ до $59,4$ с $^{-1}$ ± 8 с $^{-1}$ ($P < 0,02$). Опір судин малого кола і басейну стегно-

Figure 1 consists of three vertically stacked line graphs, labeled I, II, and III, showing the effect of 100% relative humidity on various physiological parameters over three days (1, 2, 3). The x-axis for all graphs is labeled 'day'.

Graph I: %H₂O

The y-axis is labeled '%H₂O' and ranges from 0 to 100. The graph shows four data series, all starting at 100% on day 1. By day 3, all series show a significant increase, with values ranging from approximately 60% to 100%. Asterisks (***) indicate significant differences (p < 0.05) for all series at day 3.

Graph II: %H₂O and %CO₂

The y-axis is labeled '%H₂O' and ranges from 0 to 180. The graph shows two data series. The upper series (likely %H₂O) starts at 100% on day 1 and increases to approximately 180% by day 3. The lower series (likely %CO₂) starts at 100% on day 1 and increases to approximately 140% by day 3. Asterisks (***) indicate significant differences (p < 0.05) for both series at day 3.

Graph III: %H₂O and %CO₂

The y-axis is labeled '%H₂O' and ranges from 0 to 60. The graph shows two data series. The upper series (likely %H₂O) starts at 0% on day 1 and increases to approximately 40% by day 3. The lower series (likely %CO₂) starts at 0% on day 1 and increases to approximately 10% by day 3. Asterisks (***) indicate significant differences (p < 0.05) for both series at day 3.

але й деяке їх відновлення. Через 3 год після початку реперфузії САТ становив $84,5 \text{ мм рт.ст.} \pm 8,7 \text{ мм рт.ст.}$, а ХОК не вірогідно відрізнявся від вихідного значення (див. рис. 1). У той же час значення КК, а також показники скорочувальної активності міокарда лишалися нижчими від вихідних (див. рис. 2). При цьому розтяжність венозних судин відновлювалася майже до вихідного рівня і КДК становила лише $4,8 \text{ мл/кг} \pm 7,4 \text{ мл/кг}$. Вірогідного підвищення ЖЛШ не спостерігали. Значення КДТ на ЦВТ лишалися позитивними, що свідчило про відсутність різкого обмеження венозного повернення крові до серця. Збільшення ОЛС від $432 \pm 40 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ до $542 \pm 64 \text{ дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$ було не вірогідним, що сприяло підтриманню кисневого режиму та кислотно-лужного стану в межах фізіологічної норми. Наведені результати вказують на послаблення порушень кровообігу в постреперфузійному періоді за умов попередньої блокади синтезу лейкотриєнів.

Раніше ми показали, що відновлення кровотоку в тривало ішемізованій кінцівці призводить через 3 год до розвитку шоку й супроводжується багаторазовим підвищенням у крові тварин рівня простаноїдів [5], відомих як найбільш потужні аутокоїди [13]. Концентрація тромбоксану A_2 (TxA_2), яку визначали за вмістом його стабільного метаболіту TxB_2 підвищувалася майже в 3 рази через 10 хв реперфузії і в 5 разів у кінці спостереження, а вміст простагліну — PGI_2 (за його стабільним метаболітом 6-кето $PGF_{2\alpha}$) збільшувався більше ніж у 2 рази. Такий значний підйом рівня вазоактивних простаноїдів, здатних, при введенні їх тваринам, викликати шокopodobні стани [12], може зумовити розвиток багатьох із розладів кро-

Попередня блок змінювала протік кінцівки. Однак ч тканинах відбувал відновлення значе шкірному'язовій ді ним, а скорочувал тори ліпоксигенази фактора розслабл За умов пригніче тендіюватися конс які вільно синтезу руслі тварин III г також свідчило зм на 49 %. Якщо білізувала гемодин кровообігу в ішемі вало стан тварин ч шення, що одночас арахідонової кист

Результати, отримані в ході експерименту, свідчать про припущення. Попередній вивіток постішемичної стреперфузійної гіперемії в дистальній частині судин запобігала зниження тяжкості. В результаті русла практично не змінилися, серця та системна гемодинаміка, стабільність КК та

0,04 до 0,32 мм
шому спостере-
та гемодинаміки,
ня. Через 3 год
і САТ становив
рт.ст., а ХОК не
вихідного зна-
й же час значен-
ки скорочуваль-
а лишалися ни-
в. рис. 2). При
своєх судин
о вихідного рівня
4,8 мл/кг $\pm$ 7,4
шення ЖЛШ не
КДТ на ЦВТ ли-
що свідчило про
ження венозного
рія. Збільшення
2 дин $\cdot$ с $\cdot$ см⁻⁵ $\pm$
не вірогідним, що
исневого режиму
стану в межах
ведені результати
я порушень кро-
йному періоді за
ли синтезу лей-

переджало розви-
о спостереження
Через 3 год після
жувався з 120 $\pm$
очасного невели-
контрольної гру-
увався, але навіть
за рахунок зни-
2 мм рт.ст. $\cdot$ мл⁻¹.
ся. Значні пору-
(див. рис. 1,2,3).
хідного. Отримані
роль у розвитку

ри. 1996. Т. 42, № 1-2

вообігу, які ми спостерігали. З іншого боку, ми звернули увагу спочатку на порушення, а в кінці спостереження на майже повне зникнення реакції реактивної гіперемії (оклюзія 10 с) коронарних судин. Через те, що ця реакція є головним чином ендотелійзалежною [3, 4], ступінь її порушення в якійсь мірі відповідає ступеню пошкодження ендотеліального шару зокрема коронарних судин. Порушення функції судинного ендотелію, який модулює дію більшості вазоактивних гормонів, може бути ще одним фактором, який бере участь у розвитку постішемичної шоквої реакції.

За умов попередньої блокади біосинтезу простаноїдів перша година реперфузії ішемізованої кінцівки протікала без істотних порушень кровообігу, чи то ІМ попереджав початкове падіння значень показників кардіота гемодинаміки. Зниження опору периферичних резистивних судин не відбувалось, а падіння тонуусу посткапілярних судин задньої кінцівки і збільшення їх розтяжності було менше виразним, ніж у контрольній групі тварин. Однак у той же час, зокрема через зменшення концентрації простагліцину [5], зареєстровано підвищення опору коронарних судин, що погіршувало умови перфузії міокарда. Це було однією з причин підвищення жорсткості ЛШ і потім зниження серцевого викиду. Отже, блокада активності циклооксигенази призводить як до позитивних, так і до негативних результатів, — відсутність синтезу PGI₂ утруднює коронарний кровообіг та, як наслідок, погіршує насосну функцію міокарда. Однак слід нагадати, що це погіршення набагато менш виразне, ніж у тварин І групи.

Попередня блокада активності ліпоксигенази у тварин III групи мало змінювала протікання початкового періоду реперфузії ішемізованої кінцівки. Однак через 2 год після відновлення кровообігу в ішемізованих тканинах відбувалася відносна стабілізація, а через 3 год навіть деяке відновлення значень показників центральної гемодинаміки та циркуляції в шкірному'язовій ділянці. Але опір судин серця лишався високим, КК зниженим, а скорочувальна активність міокарда пригніченою. Як відомо, блокатори ліпоксигенази пригнічують синтез і(чи) вивільнення ендотеліального фактора розслаблення, який є потужним модулятором тонуусу судин [17]. За умов пригнічення КВ ендотелійзалежного розслаблення можуть потенціюватися констрикторні реакції судин на простаноїди, зокрема TxA₂, які вільно синтезуються за цих умов, що ми і спостерігали в коронарному руслі тварин III групи. Про погіршення функціонального стану ендотелію також свідчило зменшення реакції реактивної гіперемії коронарних судин на 49 %. Якщо попередня блокада активності циклооксигенази стабілізувала гемодинаміку тварин протягом першої години після відновлення кровообігу в ішемізованій кінцівці, то інгібування ліпоксигенази покращувало стан тварин через 2 год спостереження. Звідси витікає логічне припущення, що одночасна блокада активності обох ключових ферментів каскаду арахідонової кислоти дозволить попередити розвиток постішемичного шоку.

Результати, отримані в останній серії дослідів (IV група) підтвердили це припущення. Попереднє введення ІМ і КВ протягом 3 год попереджало розвиток постішемичної шоквої реакції. Ключовою ланкою в розвитку постреперфузійної гіпотензії, на нашу думку, є дилатація перш за все венозної частини судинного русла. Одночасна блокада біосинтезу ейкозаноїдів запобігала зниженню тонуусу венозних судин, а також підвищенню їх розтяжності. В результаті реакція депонування крові на периферії судинного русла практично не розвивалась і, отже, обмеження повернення крові до серця та системна гіпотензія були майже відсутні. Цьому також сприяла стабільність КК та скорочувальної активності міокарда. В наших дослідях

вибіркова блокада біосинтезу як простаноїдів, так і лейкотриєнів попереджала розвиток легеневої гіпертензії. З одного боку, за даними літератури обидві групи метаболітів арахідонової кислоти можуть чинити констрикторний вплив на судини малого кола кровообігу [12, 14], а тому блокада їх біосинтезу попереджає підвищення тону легневих судин. Але з іншого боку, в контрольній групі тварин підвищення опору судин малого кола відмічено через 2 год після відновлення кровопостачання ішемізованої кінцівки, або коли вже спостерігалася виразна гіперперфузія легень. Отже, можна припустити, що легенева гіпертензія в наших дослідках є вторинною, гемодинамічно зумовленою реакцією. Блокатори біосинтезу ейкозаноїдів попереджали критичне падіння серцевого викиду і, відповідно, розвиток легеневої гіпертензії. Ймовірно має місце і перша, і друга версії події, що відбувається, і вони, мабуть, рівноцінні та рівновірогідні.

Таким чином, ейкозаноїди є одними з головних медіаторів розвитку постішемічної шоквої реакції, а блокада їх біосинтезу дозволяє попередити постреперфузійні порушення кардіо- та гемодинаміки протягом 3 год після відновлення кровотоку в ішемізованій кінцівці. Отримані результати вказують на пошкодження ендотеліального вистилання судин у постреперфузійному періоді, а також на важливу роль судинного ендотелію у підтриманні кровотоку адекватного потребам органів. Беручи до уваги той факт, що крім ендотеліального фактора розслаблення ендотеліюцити синтезують велику кількість аутокоїдів, включаючи ейкозаноїди [10, 13], треба звертати особливу увагу на шляхи протектування і відновлення функціональної активності ендотелію судин за умов шоку та шокоподібних станів.

A.V. Zhukova, V.F. Sagach

THE ROLE OF EICOSANOIDS IN DEVELOPMENT OF A POSTISCHEMIC SHOCK REACTION

The role of eicosanoids as one of the main shock mediators was demonstrated in experiments anesthetized dogs with modeled postischemic shock using premedication with indometacin and/or quercetin. Preliminary administration of the eicosanoid biosynthesis inhibitors has prevented reperfusion hemodynamics disturbances during 3 hours after the beginning of an extremity reperfusion. The presented results confirm vascular endothelium injury in the investigated areas, which caused disbalance in the necessity-flow balance in working organs. Therefore, a damage in the endothelocytes function is the first and, probalby, a leading factor in development of the postischemic disturbances of circulation.

A.A. Bogomolets Institute of Physiology,
National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сагач В.Ф. Лейкотриєни і серцево-судинна система // Пят. физиология и эксперим. терапия. — 1986. — № 1. — С. 84—89.
2. Сагач В.Ф., Дмитрієва А.В. Кардіо- і гемодинаміка у собак при розвитку постішемічної шоквої реакції // Физиол. журн. — 1989. — 35, № 4. — С. 9—15.
3. Сагач В.Ф., Ткаченко М.Н., Дмитрієва А.В. О роли эндотелия в реакции реактивной гиперемии коронарных сосудов // Докл. АН СССР. — 1989. — 307, № 3. — С. 765—767.
4. Сагач В.Ф., Дмитрієва А.В. Исследование роли эндотелия в развитии реакций коронарных сосудов различного генеза // Кардиология. — 1990. — 30, № 1. — С. 62—65.
5. Сагач В.Ф., Дмитрієва А.В. Роль простагландинів в розвитку порушень кардіо- і гемодинаміки при постішемічному шоку // Физиол. журн. — 1991. — 37, № 2. — С. 25—30.
6. Ткаченко Б.И. Венозное кровообращение. — Л.: Медицина, 1979. — 222 с.

7. Alheid U., Dudel C. relaxation augmented by P. 237—240.
8. Aoki N., Lefer A.M. occlusion shock // P. 413—418.
9. Dimond G., Forrester left ventricular comp P. 186—192.
10. Feuerstein G., Hall P. 186—192.
11. Hirakawa S., Arai system in living dogs
12. Lefer A.M. Eicosan № 2. — P. 275—281
13. Lefer A.M. Significant № 1. — P. 3—12.
14. Noman T.C., Mall sheep: role of thromb
15. Sagach V.F., Dmitriy changes during devel and Clinical Perspect
16. Versprille A., Jansen return // Pflugers Ar

Ін-т фізіології ім. О.О.Б.
НАН України, Київ

отриєнів поперед-
аними літератури
ити констриктор-
ому блокада їх
ин. Але з іншого
дин малого кола
ння ішемізованої
зія легень. Отже,
дах є вторинною,
езу ейкозаноїдів
дно, розвиток ле-
версії події, що

іаторів розвитку
звляє попередити
протягом 3 год
имані результати
дин у пострепер-
ого ендотелію у
учи до уваги той
теліюцити синте-
и [10, 13]; треба
і відновлення
та шокоподібних

strated in experiments
h indometacin and/or
ibitors has prevented
ing of an extremity
the investigated areas,
efore, a damage in the
ent of the postischemic

іологія і експерим.

изитни постішеми-
— С. 9—15.

реакции реактивной
№ 3. — С. 765—767.
и реакции коронар-
— С. 62—65.

шений кардио- и ге-
991. — 37, № 2. —

222 с.

1996. Т. 42, № 1-2

7. Alheid U., Dudel C., Forstermann U. Selective inhibition by gossypol of endothelium-dependent relaxation augments relaxation by glyceryl trinitrate // Br. J. Pharmacol. — 1987. — 92, № 1. — P. 237—240.
8. Aoki N., Lefer A.M. Protective effect of thromboxane receptor blockade in splanchnic artery occlusion shock // Meth. and Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 1988. — 10, № 7. — P. 413—418.
9. Dimond G., Forrester J.S. Effect of coronary artery disease and acute myocardial infarction on left ventricular compliance in man // Circulation. — 1972. — 45, № 3. — P. 11—19.
10. Feuerstein G., Hallenbeck I.M. Leukotriene in health and disease // FASEB J. — 1987. — 1. — P. 186—192.
11. Hirakawa S., Arakawa M., Kenjiro K. Pressure-volume relationship in the pulmonary «venous» system in living dogs // Jap. Circul. J. — 1987. — 51, № 1. — P. 33—40.
12. Lefer A.M. Eicosanoids as mediators of ischemia and shock // Fed. Proc. — 1985. — 44, № 2. — P. 275—280.
13. Lefer A.M. Significance of lipid mediators in shock states // Circulatory Shock. — 1989. — 27, № 1. — P. 3—12.
14. Noonan T.C., Malik A.B. Pulmonary vascular response to leukotriene D in unanesthetized sheep: role of thromboxane // J. Appl. Physiol. — 1986. — 60, № 3. — P. 765—769.
15. Sagach V.F., Dmitrieva A.V., Braquet P. Influence of BN 52021 on the cardio and hemodynamic changes during development of postischemic shock reaction // Ginkgolides: Chemistry, Biology and Clinical Perspectives. — Paris. — 1989. — Vol 2. — P. 341—352.
16. Versprille A., Jansen J.R. Mean systemic filling pressure as a characteristic pressure for venous return // Pflugers Arch. — 1985. — 405, № 2. — P. 226—233.

Ін-т фізіології ім. О.О.Богомольця
НАН України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 02.02.94