

Н.В. Добреля, И.В. Иванова, А.С. Хромов, А.И. Соловьев

Роль блокады миоэндотелиальных контактов в регуляции артериального давления

ГУ "Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины", г. Киев

Ключевые слова: миоэндотелиальные контакты • тонус сосудов • артериальная гипертензия

Наряду с оксидом азота и простаглицлином одним из главных аутокоидов, определяющих эндотелий-зависимое расслабление сосудов, является эндотелий-зависимый гиперполяризующий фактор (ГЗПФ) [Cohen R.A., Vanhoutte P.M., 1995]. Этот фактор не идентифицирован, но за последние годы все большее внимание привлекает гипотеза о том, что его действие реализуется посредством прямой электрической передачи гиперполяризации с эндотелия на гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов через межклеточные миоэндотелиальные контакты (МЭК). Получены данные, свидетельствуют о том, что эндотелиальные клетки могут оказывать свое воздействие на ГМК сосудов благодаря прямым электрическим контактам. Установлено, что такой способ передачи сигналов играет важную роль в миоэндотелиальном взаимодействии [Emerson G., Segal S., 2000]. Наиболее эффективным блокатором МЭК оказалась 18-β-глицерритиновая кислота [Yamamoto Y. с соавт., 1998, Chaytor A. с соавт., 2000 и Tare M. с соавт., 2002]. В эндотелии и миоцитах эта блокада не затрагивает K^+ и Ca^{++} ионные каналы, т.е. присутствие 18-β-глицерритиновой кислоты (БГК) не оказывает влияния на тонус ГМК через изменение концентрации этих ионов. Роль МЭК в ре-

гуляции артериального давления остается неисследованной.

Цель работы – изучение влияния блокады миоэндотелиальных контактов на уровень артериального давления и эндотелий-зависимое расслабление ГМК сосудов.

Методы. Исследования проводились на 20 нелинейных белых крысах. Крысам экспериментальной группы БГК вводилась внутривенно в виде 3 % водной суспензии из расчета 0,15 мг/кг ежедневно на протяжении 21 дня, а контрольным животным – дистиллированная вода. Измерения артериального систолического давления ($АД_{сис}$) в хвостовой артерии проводилось до начала эксперимента и на 7, 14, 21 день введения БГК. Оценивалось влияние БГК на развитие ацетилхолин-индуцированного расслабления сосудистых препаратов. Значения полумаксимальных эффективных концентраций (EC_{50}) были выражены как pD_2 ($-\log EC_{50}$).

Внутрижелудочное введение крысам БГК сопровождалось достоверным увеличением уровня $АД_{сис}$, которое наблюдалось уже через 7 дней. В дальнейшем, несмотря на некоторое снижение, величины $АД_{сис}$ оставались значительно выше своих исходных значений, а также выше, чем у животных контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1.

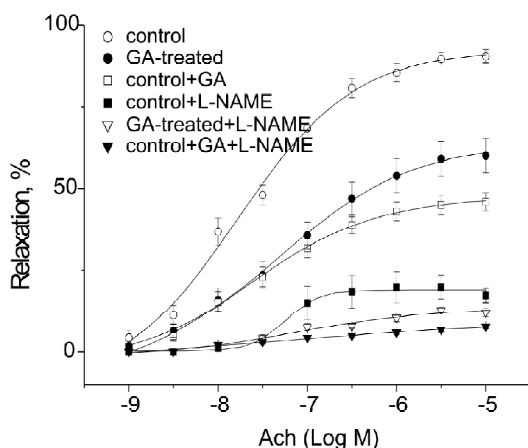
	$АД_{сис}$, мм рт. ст.	
	Контрольная группа (n=10)	Экспериментальная группа (n=10)
Исх. знач.	115,80 ± 5,54	114,20 ± 7,58
7 дней	117,25 ± 6,62	141,08 ± 8,36*#
14 дней	117,30 ± 4,29	137,25 ± 7,11*#
21 день	118,58 ± 5,98	139,00 ± 6,83*#

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями; # - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

В опытах *in vitro* было выявлено снижение чувствительности (pD_2) сегментов грудной аорты экспериментальных животных к ацетилхолину ($-7,3 \pm 0,06$ vs $-7,8 \pm 0,14$; $p < 0,05$; $n = 14$), а максимальная амплитуда дилататорной реакции была подавлена по сравнению с препаратами сосудов контрольных животных ($60,5 \pm 5,1$ % vs $90,3 \pm 2,1$ %; $p < 0,05$; $n = 12$). Введение БГК ($2 \cdot 10^{-5}$ моль/л) непосредственно в перфузирую-

щий раствор приводило к усилению подавления АХ-индуцированного расслабления (до $45,9 \pm 2,8$ %; $p < 0,01$; $n = 12$). Комбинированное воздействие на сосуды контрольных животных блокатора NO-синтазы L-NAME, индометацина и БГК еще в большей степени (до $7,6 \pm 0,6$ %), но не полностью подавляло дилатацию сосудистых препаратов на ацетилхолин (рис. 1).

Рис. 1 Кривые зависимости "доза-эффект" на ацетилхолин, полученные на сосудистых препаратах контрольных и экспериментальных животных



○ – контрольные животные;
 ● - экспериментальные животные (введение БГК в желудок в течение 21 дня);
 □ – контрольные животные + БГК (введение непосредственно в перфузионный раствор);
 ■ - контрольные животные + L-NAME;
 △ - экспериментальные животные + L-NAME;
 ▲ - контрольные животные + БГК + L-NAME.
 Результаты представлены в процентах от максимального сокращения, вызванного фенилэфрином. В все эксперименты были выполнены при введении индометацина в перфузионный раствор.

Таким образом, длительное введение БГК вызывает развитие артериальной гипертензии за счет значительного угнетения ЭЗГФ компоненты эндотелий-зависимого расслабления сосудов.

УДК: 612.017.4:579.871.1:616.12.018.27

М.М. Цветкова

Стан системи еластаза-інгібітори протеолізу в тканинах серця при дифтерійній інтоксикації

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, м. Київ

Ключові слова: еластаза • інгібітори протеїназ • дифтерійна інтоксикація

Відомо, що найчастіше ускладнення дифтерії спостерігаються з боку серцево-судинної системи. Механізм ушкодження міокарда з подальшим розвитком міокардиту остаточно не вивчено. Проте відомо, що екзотоксин дифтерійної палички вибірково пошкоджує скоротливі та провідні кардіоміоцити. Це супроводжується біохімічними та морфологічними ознаками порушення ліпідного обміну, синтезу білків, а також активності ферментних систем, які приймають участь в процесах окисного фосфорування. Мають місце явища ацидозу та електролітного дисбалансу. Все це свідчить про комплексний характер пошкодження міокарду при дифтерійній інтоксикації. В той же час патогенетичні механізми, пов'язані з можливою активацією протеолітичних систем при дифтерії, практично не вивчено.

Мета дослідження – вивчення в експерименті системи еластаза - інгібітори протеолізу (альфа-1- інгібітор протеаз ($\alpha 1$ -ІП) та альфа-2- макроглобулін ($\alpha 2$ -М)) в тканинах серця при дифтерійній інтоксикації.

Методи. Досліди проведені на морських свинках, маса яких складала 290-350г. Дифтерійну інтоксикацію моделювали шляхом одноразового введення 0,4

DLM/кг дифтерійного токсину підшкірно.

Тварин забивали через 6,24 та 72 год. шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Після видалення серця негайно занурювали в 0,05М Трис- HCL буфер (рН 7,4) при температурі 4°C. Тканини серця гомогенізували в 0,05М Трис Х-НCL буфері (рН 7,4) з 0,25% розчином неіонного детергенту Тритону Х-100 при температурі 4°C, використовуючи гомогенізатор скло-скло. Гомогенат центрифугували при 6000 об/хв протягом 10 хв., супернатант використовували для біохімічного аналізу.

Еластазну активність визначали за гідролізом специфічного хромогенного субстрату Suc-(Ala)3-p-NA та виражали в мікромолях p-NA за 1 год. на 1 г білка тканин серця. Вміст $\alpha 2$ -М та $\alpha 1$ -ІП визначали з використанням N-бензоїл-DL-аргінін-p-NA (БАПНА) з подальшим перерахунком на 1г білка. Вміст білка в гомогенатах тканин визначали за методом Lowry.

Отримані результати обробляли математично на ПК IBM 486 SLC з використанням програм Sigma Plot 5.0, Excel 2003; визначали вірогідність різниці середніх величин за t-критерієм Стьюдента.