

В.И. ШЕБЕКО
Витебский государственный
медицинский университет,
Витебск, Беларусь

УДК 612.124.125:611.132:576.8.097.37

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В НАРУШЕНИИ СПОСОБНОСТИ АОРТЫ К СОКРАЩЕНИЮ И РАССЛАБЛЕНИЮ ПОСЛЕ АКТИВАЦИИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

Особое местоположение эндотелиоцитов кровеносных сосудов предопределяет возможность постоянного прямого или опосредованного воздействия на них системы комплемента (СК) [2]. При этом, эндотелиоциты испытывают воздействие СК крови и СК макрофагов, локализованных в сосудистой стенке. Кроме того, сами эндотелиоциты синтезируют компоненты СК и интенсивность их синтеза может усиливаться цитокинами [5]. Поэтому локальная (эндотелиоцитарная) СК может оказывать как аутокринное, так и паракринное влияние на эндотелиоциты. Одним из важнейших следствий воздействия СК на эндотелиоциты может быть нарушение продукции оксида азота (NO), приводящее к изменению регуляции сосудистого тонуса [2, 3, 7].

Цель работы - определить значение NO в нарушении способности аорты к сокращению и расслаблению после активации СК.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на наркотизированных нембуталом (60 мг/кг, внутривенно) крысах-самках массой 180-210 г. Внутрисосудистую активацию СК вызывали путем шестикратного введения зимозана в разовой дозе 10 мг/кг с 20-минутными интервалами между введениями [6]. Контрольным крысам внутривенно вводили 0,154 М раствор хлорида натрия. Прямое действие продуктов активации СК изучали в условиях инкубации препарата кольца аорты с активированной зимозаном плазмой крови (ЗАП). ЗАП готовили путем инкубации гомологичной плазмы крови с зимозаном (20 мг/кг) в течение 30 минут при 37°C [4]. Контрольные препараты кольца аорты инкубировали с инактивированной прогреванием плазмой крови, обработанной затем зимозаном (tЗАП) [4]. Степень активации СК определяли по уменьшению CH50 и уменьшению функциональной активности C3 [1].

Сократительную функцию гладкой мышцы кольца аорты регистрировали в изометрическом режиме при помощи механоэлектрического преобразователя 6MXIC и записывали с помощью самописца EZ-2. Определяли развиваемое препаратом кольца аорты напряжение, выраженное в мН/мг нативной ткани аорты, в ответ на введение в перфузионную камеру возрастающих концентраций норадреналина (10^{-9} - 10^{-6} М). Степень эндотелийзависимого расслабления препарата кольца аорты, предварительно сокращенного простагландином F_{2a} (10^{-5} М), в ответ на ацетилхолин (10^{-9} - 10^{-4} М) выражали в процентах. Для ингибирования NO-синтазы использовали L-NG-монометиларгинин (LNММА). Цифровые данные обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Внутривенное введение зимозана вызывало выраженную внутрисосудистую активацию СК. Так, после шестикратного введения зимозана (120-минутная активация СК) показатель CH50 уменьшался в среднем на 92%, а функциональная активность C3 - на 87%. После 120-минутной внутрисосудистой активации СК сократительный ответ препарата кольца аорты на норадреналин уменьшался более чем на 50% по сравнению с контролем. Ингибирование синтеза NO в препарате кольца аорты после внутрисосудистой активации СК практически полностью восстанавливало его сократительный ответ на норадреналин. Инкубация препарата кольца аорты, содержащего интактный эндотелий, с ЗАП в течение 45 минут также приводила к снижению его сократительного ответа на норадреналин более чем на 50%. Заметим, что механическое повреждение эндотелия кольца аорты перед его инкубацией с ЗАП предупреждало снижение сократительного ответа аорты на норадре-

налин. Значит, активация СК стимулирует продукцию NO преимущественно в эндотелиоцитах.

Одновременно с подавлением сократительного ответа препарата кольца аорты на норадреналин после 120-минутной активации СК наблюдалось уменьшение эндотелийзависимого расслабления аорты на ацетилхолин. В контроле ацетилхолин (10^{-5} и 10^{-4} М) вызывал расслабление кольца аорты на $69,4 \pm 5,1$ и $70,7 \pm 4,7\%$ соответственно, а после активации СК только на $38,1 \pm 5,6$ и $38,7 \pm 5,3\%$. Обращает на себя внимание тот факт, что ингибирование синтеза NO в контрольном препарате аорты подавляло реакцию его расслабления на ацетилхолин в большей степени (10^{-5} и 10^{-4} М - $12,8 \pm 3,1$ и $13,3 \pm 3,0\%$), чем в препарате аорты, полученном после 120-минутной активации СК ($24,0 \pm 3,9$ и $24,3 \pm 3,9\%$). Инкубация аорты с ЗАП в

течение 30 и 60 минут, также как и внутрисосудистая активация СК вызывала уменьшение эндотелийзависимого расслабления аорты в ответ на ацетилхолин (10^{-5} и 10^{-4} М). В контроле степень расслабления аорты равнялась $67,6 \pm 4,6$ и $68,9 \pm 4,0\%$, а после 30 и 60-минутной инкубации с ЗАП - $36,8 \pm 4,5\%$, $45,4 \pm 4,2\%$ и $27,1 \pm 2,8\%$, $31,1 \pm 3,4\%$ соответственно.

Таким образом, внутрисосудистая активация СК одновременно увеличивала продукцию NO в аорте и нарушала эндотелийзависимое расслабление аорты. Нарушение эндотелийзависимого расслабления аорты скорее всего опосредовано повреждением механизмов передачи сигнала к конституциональной NO-синтазе, а также изменением редокс-состояния эндотелиоцитов в условиях активации СК.

Литература

1. Козлов Л. В., Крылова Ю. И., Чих В. Н., Молчанова Н. Н. // Биоорганическая химия.- 1982.-Т.8., N.5.-С.652-659.
2. Шебеко В. И., Родионов Ю. Я. // Тер. архив. -1994.-Т.66, №4.-С.76-82.
3. Шебеко В. И. // Актуальные проблемы современной медицины: Материалы научной конференции.- Витебск, 1994.-Т.2.-С. 29.
4. Hammerschmidt D. E., Harris P. D., Wayland J. H., et al. // Am. J. Pathol.-1981.-V.102, N.2.-P.146-150.
5. Morgan B. P., Gasque P. // Clin. Exp. Immunol. -1997.-V.107.-P.1-7.
6. Shirmer W. J., Shirmer J. M., Naff G. B., et al.// Arch. Surgery.-1988.-V.123, N.3.-P.316-321.
7. Stahl G. L., Reenstra W. R., Frenzl G. // Circ. Res. -1995.-V.76, N.4.-P.575-583.