

ИЗМЕНЕНИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ИЗОЛИРОВАННЫХ СОСУДОВ КРЫС ПРИ РАННЕЙ ГИПОКИНЕЗИИ В УСЛОВИЯХ ДЕЭНДОТЕЛИЗАЦИИ**А.В. Байков***/Ереванский государственный медицинский университет им.**М.Герац, кафедра фармакологии/**375025, Ереван, Корюна, 2*

Ключевые слова: гипокинезия, изолированные сосуды, сократимость, эндотелий, норадреналин, дофамин, крысы

Малоподвижный образ жизни является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза и ряда других патологических состояний [1,5].

Представления о патогенезе нарушений, возникающих при гипокинезии, неоднозначны. Изучение механизмов гипокинетических расстройств, разработка методов и средств профилактики и лечения являются одной из задач современной медицины.

Работы, проводимые в последние годы на кафедре фармакологии, свидетельствуют о значительных изменениях сердечно-сосудистой и центральной нервной систем при ограничении двигательной активности. Особое внимание было уделено изменениям мозгового кровообращения и метаболизма [1,18].

Известно, что сократительная способность сосудистой стенки является одной из основных детерминант системного и регионарного сопротивления току крови, его распределения и перераспределения в зависимости от потребностей органов и тканей организма. Нарушения тонического напряжения сосудистой стенки в виде спазма или патологической вазодилатации лежат в основе многих механизмов развития дисциркуляций [2,7]. В последние годы в научной периодике все чаще появляются сообщения о роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса в норме и при патологии [15,19]. Несмотря на многочисленность публикаций, освещающих вопросы влияния гипокинезии на регуляцию сосудистой системы, в ряде случаев полученные результаты весьма разноречивы.

Цель данного исследования состоит в изучении сократительной активности изолированных сосудов крысы при ранней гипокинезии в условиях дезэндотелизации.

Материал и методы

Эксперименты поставлены на 21 белой беспородной крысе обоих полов массой 190–210 г. Контрольная группа крыс (n=12) содержалась в обычных условиях вивария [21]. Экспериментальная группа (n=9) содержалась в индивидуальных тесных клетках из плексигласа для моделирования гипокинезии в течение 15–16 дней [4].

Для изучения сократимости сосудов был использован метод изолированных органов [3]. После декапитации отпрепаровывалась грудная и брюшная часть аорты крыс. Аорта разрезалась на кольца толщиной 2 мм, которые соединялись платиновыми скобами. Исходная нагрузка составляла 0,6–0,8 г. В качестве перфузионного раствора использовался азрируемый карбогеном буферный раствор Кребса-Хенселейта следующего состава: NaCl–6,89 г, KCl–335 мг, CaCl₂–227 мг, MgSO₄·7H₂O–246 мг, KH₂PO₄–136 мг, NaHCO₃–2,1 г, глюкоза–1,08г (в одном литре раствора) при температуре 36,5–37,0 °С и pH=7,38–7,42. Часть аорты подвергали дезэндотелизации путем высушивания воздухом в течение 30 сек [11]. Эффективность дезэндотелизации подтверждалась отсутствием вазодилаторной реакции на ацетилхолин в концентрации 10⁻⁶М [22]. Норадреналин использовали в концентрации 10⁻⁵М, а дофамин– 5х10⁻⁴М. Регистрация изотонического сокращения изолированного сосуда проводилась аппаратом "Isotonische Messeinrichtung" (Германия). Полученные результаты выражались в процентах по отношению к сокращению, вызванному 5х10⁻² М KCl. Статистическая обработка результатов проведена t-тестом Стьюдента с использованием программы Excell 2000.

Результаты и обсуждение

Эксперименты по изучению сократимости изолированных сосудов показали, что норадреналин в концентрации 10⁻⁵М приводит к сокращению изолированной грудной и брюшной аорты у крыс, находящихся в условиях гипокинезии в течение 15 суток, в препаратах с интактным эндотелием на 58,0±3,6% по отношению к сокращению, вызванному 5х10⁻² М KCl (в контрольной группе – 46,1±3,5%) (таблица). После дезэндотелизации сосуды гипокинетичных крыс отвечали вазоконстрикторной реакцией на норадреналин в размере 65,3±8,2% (в контрольной группе – 53,6±4,0%). Дезэндотелизация как в контрольной, так и в экспериментальной группе приводила к достоверному усилению констрикторных реакций на норадреналин: разница составила 7,5±2,7 % (p<0,01) в группе контроля и 7,3±4,7% (p<0,05) в экспериментальной группе. При сравнении разностей констрикторных реакций до и после дезэндотелизации обнаруживается уменьшение разности в экспериментальной группе, однако, оно недостоверно (p>0,05).

Таблица

Влияние норадреналина и дофамина на амплитуду сокращений изолированных аортальных колец крысы при ранней гипокинезии в условиях дезэндотелизации (в % к KCl сокращению)

Группа	n	Норадреналин(10 ⁻⁵ М)			Дофамин (5х10 ⁻⁴ М)		
		интактный эндотелий	дезэндотелизация	разница	интактный эндотелий	дезэндотелизация	разница
Контроль	12	46,1±3,5	53,6±4,0#	7,5±2,7	37,6±5,2	46,8±5,8#	9,2±3,1
ГК 15сут.	9	58,0±3,6*	65,3±8,2*#	7,3±4,7	56,3±11,0*	63,4±10,0*#	7,1±2,6

*-p<0,05 по отношению к аналогичным показателям к группе контроля;

#-p<0,01 по отношению к аналогичным показателям до дезэндотелизации

Сократительные реакции на дофамин в концентрации 5×10^{-4} М в опытной группе сосудов с интактным эндотелием составили $56,3 \pm 11,0\%$, а в группе контроля — $37,6 \pm 5,2\%$. После дезэндотелизации амплитуда сокращений аорты гипокинетичных крыс на дофамин составила $63,4 \pm 10,0\%$ и $46,8 \pm 5,8\%$ — в контроле. Дезэндотелизация как в контрольной, так и в опытной группе приводила к достоверному увеличению амплитуды сокращений, индуцированных дофамином. В экспериментальной группе обнаружено недостоверное уменьшение разности амплитуды сокращений после дезэндотелизации. По сравнению с норадреналином, однако, уменьшение разности более выражено.

Таким образом, изменение реактивности аорты крысы при ранней гипокинезии можно объяснить эндотелийнезависимым механизмом. В то же время замечена тенденция к уменьшению вазодилаторных свойств эндотелия аорты, однако, она не достоверна. Вероятно, более выраженное уменьшение разницы на действие дофамина связано с тем, что дофамин увеличивает высвобождение простагличина из эндотелия, тогда как норадреналин увеличивает высвобождение как простагличина, так и тромбоксана [24].

Проведенными ранее в нашей лаборатории исследованиями было показано, что в ранние сроки гипокинезии резко повышается спонтанная сократимость и чувствительность сосудистого лоскута аорты крысы к эндогенным моноаминам — норадреналину, дофамину и серотонину [7]. Изменения в реактивности, возможно, осуществляются на уровне рецепторов эндогенных физиологически активных веществ [10] и вторичных посредников [18,25]. Гипокинезия приводит к повышению выхода кальция из его основного депо в костной ткани и увеличению его количества в крови и моче [4,9]. Полученные в нашей лаборатории данные свидетельствуют об увеличении скорости включения кальция в митохондрии и саркоплазматический ретикулум в головном мозге, миокарде и печени при ограничении двигательной активности [17]. Можно предположить также увеличение содержания интрацеллюлярного кальция гладкой мускулатуры сосудистой стенки, который является ключевым фактором сопряжения возбуждения и сокращения [12]. По мнению авторов [8,13,20], эти сдвиги являются результатом увеличения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях гипокинезии, т.к. ограничение двигательной активности, особенно в первые недели, действует как сильный стрессорный раздражитель.

Ряд авторов сообщает об уменьшении чувствительности к эндогенным катехоламинам аорты крыс при увеличении физической активности, выдвигая гипотезу об адаптивных изменениях эндотелия в условиях увеличенной активности симпатической системы, в частности, увеличением высвобождения EDRF, особенно при больших сроках физической активности [14,21].

Очевидно, эндотелий, оказывающий модулирующее влияние на сосудистый тонус посредством эндотелиальных факторов, большинство из которых имеет вазодилаторное свойство, также подвергается изменениям при гипокинезии, природа которых нуждается в дальнейших исследованиях.

Можно предположить, что эндотелий может стать вероятной мишенью для лечебных и профилактических воздействий с целью коррекции сосудистых нарушений, возникающих при гипокинезии.

Поступила 28.08.01

ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՄԵԿՈՒՍԱՅՎԱԾ ԱՆՈԹԵԼԻԻ ԿԵԿՈՂԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍԱԿԱՎԱՇԱՐԺՈՒԹՅԱՆ ՎԱՂ ԴԵԷՆԴՈԹԵԼԻԻ ԶԱՅԱՅՑՈՒՄ

Ա.Վ.Բայկով

Ներագործվել է էնդոթելի մոդուլացնող հարկությունների ներգրավվածությունը սակավաշարժության պայմաններում նորադրենալինի և դոֆամինի նկատմամբ զգայունության փոփոխության մեջ:

Ներագործությունը կատարվել է 21 սպիտակ առնետների վրա: Սրտից խմբի առնետները ($n=12$) պահվել են վիվարիումի սովորական պայմաններում, իսկ փորձարարական խմբի կենդանիները ($n=9$)՝ սակավաշարժության մոդելավորման համար նախատեսված նեղ առանձնացված վանդակներում 15-16 օրվա ընթացքում: Օգրագործվել է մեկուսացված օրգանների մեթոդը: Ներագործությունը ցույց տվեց, որ բարձրացած ռեակտիվականությունը նորադրենալինի և դոֆամինի հանդեպ իրականացվում է էնդոթել-անկախ մեխանիզմով, այնինչ էնդոթել-կախյալ մեխանիզմը նույնպես հավանաբար ներգրավված է այս գործընթացում, ինչը հետագա հետազոտությունների կարիք է զգում:

Կարելի է ենթադրել, որ էնդոթելը կարող է թիրախ հանդիսանալ սակավաշարժության հետևանքով առաջացած ախտաբանական փոփոխությունների կանխարգելիչ և բուժիչ միջամտությունների համար:

THE CHANGES OF CONTRACTILE ACTIVITY OF RAT ISOLATED VESSELS IN EARLY HYPOKINESIA IN CONDITIONS OF ENDOTHELIUM REMOVAL

A. V. Baykov

The aim of the study was to reveal possible involvement of endothelium in changes of reactivity to endogenous catecholamines such as norepinephrine and dopamine in 15-16 - day hypokinesia.

The experiments were conducted on 21 mongrel rats. The control rats were kept in usual conditions and the experimental group – in narrow plexiglass cages for simulation of hypokinesia.

We found some intensification of contractile responses to norepinephrine and dopamine via endothelium-independent mechanisms, while the endothelium-dependent mechanisms, perhaps, are also involved in this process.

Thus, the endothelium could become a target for preventive and therapeutic interventions for correction of the pathologic shifts.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопян В.П. Гипокинезия и мозговое кровообращение. М., 1999.
2. Акопян В.П. Нейроактивные аминокислоты и мозговое кровообращение. Автореф. докт. дисс. Казань, 1977.
3. Блаттнер Р., Классен Х., Денерт Х., Деринг Х. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц. М., 1983.
4. Коваленко Е.А., Гуровский Н.Н. Гипокинезия. М., 1980.

5. Коваленко К.Е. Тез. докл. конф.: "Типокинезия; Медицинские и психологические проблемы". М., 1997.
6. Кочарян А.Ж., Степанян З.В. Регуляция мозгового кровообращения в норме и патологии. (мат. симп.). Ростов-на-Дону, 1999, с. 82.
7. Мирзоян Р.С., Топчян А.В., Тимкина М.И., Ганьшина Т.С. Мат. II Всерос. конф.: "Типоксия: механизмы, адапт., коррекц." М., 1999, с. 55.
8. Ничипорук И.А., Иванов А.А., Поздняков С.В., Васильев Г.Ю. Тез. докл. конф.: "Типокинезия; Медицинские и психологические проблемы". М., 1997.
9. Оганов В.С., Рахманов А.С., Новиков В.Е., Бакулин А.В. Тез. докл. конф.: "Типокинезия; Медицинские и психологические проблемы". М., 1997.
10. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. М. – Волгоград, 1999.
11. Тарасова О.С., Власова, М.А., Боровик А.С. и др. Исследование реактивности сосудов на норадреналин при регионарной гипотензии. Методология флоуметрии. М., 1998.
12. Шуба М.Ф., Кочемасова Н.Г. Физиология сосудистых гладких мышц. Киев, 1988.
13. Amar A.A., Sanyal A.K. Psychopharmacology, N.Y., 1981, 73, p.157.
14. Delph M.D., Laughlin M.H. J. Appl. Physiol., 1993, 75, p.1354.
15. Geary G.G., Krause D.N., Purdy R.E., Duckles S.P. J. Appl. Physiol., 1998, Nov; 85(5), p.1615.
16. Graybiel A.M. Trends Neurosci., 1990, 13 (7), p.176
17. Hakopian V.P., Melkonian K.V., Kevorgian G.A., Kanayan A.S. J. Neurochem., Netherlands, 1996, 66, Suppl. 2, S.78.
18. Hakopian V.P., Melkonyan K.V. The Intern. J. of Neuropsychopharmacol., Abstracts from the XXIIInd CINP Congress, Brussels July 9-13, 2000, 3, Suppl.1, July 2000, S374, p. 19, 28.
19. Lamb F.S., Barna J.T. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 2000, 278: H1527.
20. Macho L., Kvetnansky R., Torda T. et al. Catecholamines and stress; Recent Advances (Eds.; E. Usdin, R. Kvetnansky, I.J. Kopin). N.Y.: 1980, p. 399.
21. Scott A.S., Laughlin M.H., Delph M.D. J. Appl. Physiol., 1999, 87(5), p. 1752.
22. Sharp P.E., La Regina M.C. The laboratory rat. CRC Press LLC, 1998, p. 214.
23. Schwarz P.M., Kleinert H., Forstermann U. Arterioscler et al. Thromb. Vasc. Biol., 1999, Nov, p. 2584.
24. Szekacs B., Nadasy G.L., Vajo Z. et al. Prostaglandins, 1996, Sep, 52(3), 221.
25. Walz W. Cerebral ischemia; molecular and cellular pathophysiology. Humana Press, New Jersey, 1999, p. 278.