

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ NO-СИНТАЗ ВЛИЯЕТ НА ТОНУС КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ У КРЫС, АДАПТИРОВАННЫХ КОРОТКИМИ СТРЕССОРНЫМИ ВОЗДЕЙСТВИЯМИ

Лазуко С.С., Шилин К.А., Яроцкая Н.Н.

Витебский государственный медицинский университет, Витебск

Введение. Синтез NO в организме осуществляется посредством трех изоформ NO-синтазы: эндотелиальной, нейрональной и индуцированной. Выделяют Ca^{2+} -зависимые изоформы NO-синтазы: нейрональную и эндотелиальную. Они синтезируют NO в относительно небольших количествах после появления любого стимулятора повышения клеточного уровня кальция. [3] Активность индуцированной NO-синтазы не зависит от наличия ионов кальция. Считается, что iNOS синтезируется при патологических состояниях. В этом случае NO продуцируется в количествах, тысячекратно превышающих нормальную продукцию в течение длительного промежутка времени. [5]. Однако в последнее время появляется все больше данных о положительных эффектах индуцированной NO-синтазы. Так, известно, что NO, образующийся iNOS, имеет важное значение в проявлении адаптационных эффектов preconditionирования [4]. Большое значение имеет монооксид азота, продуцируемый iNOS, в формировании кардио- и вазопротективных эффектов, возникающих под влиянием интермиттирующей гипоксии [6]. Однако мало данных о том, как изменение активности NOS при адаптации короткими стрессорными воздействиями влияет на тонус коронарных сосудов и сократительную функцию миокарда.

Цель работы: изучить влияние активности эндотелиальной и индуцированной NO-синтаз на тонус коронарных сосудов и сократительную функцию миокарда у крыс, адаптированных короткими стрессорными воздействиями.

Материалы и методы. Тонус коронарных сосудов и сократительную функцию миокарда изучали на препаратах изолированного по Лангендорфу сердца крыс-самок, в полость левого желудочка которых вводили латексный баллончик. Сердца перфузировали в условиях постоянного потока, на разных

уровнях объемной скорости коронарного потока (ОСКП) (6, 8, 10 и 15 мл/мин). Животные были подразделены на группы: 1-я – контрольная (n=12); 2-я – группа животных, перенесших 6-часовой иммобилизационный стресс (n=10); 3-я – группа животных, адаптированных короткими стрессорными воздействиями (n=8).

Адаптацию короткими стрессорными воздействиями проводили по следующей схеме: крысу помещали в пластиковый пенал и опускали вертикально в воду ($t=22-23^{\circ}\text{C}$) до уровня шеи в первый день на 5 минут, второй день на 10, в третий день на 15 минут. После двухдневного перерыва процедуру повторяли по той же схеме. Через сутки животных брали в эксперимент [2]. Иммобилизационный стресс воспроизводили путем фиксации животных на спине в течение 6-ти часов. Затем выпускали в клетку и через 90 минут брали в эксперимент.

NO-синтазную активность определяли в сыворотке крови спектрофотометрически при длине волны 340 нм, по изменению уровня NADPH в среде, состоящей из 0,1 М трис-HCl-буфера pH 7,4, 10 mM CaCl_2 (для определения eNOS), 1 mM ЭДТА (для определения iNOS), 1 mM NADPH, 1 mM L-аргинина. Активность NO-синтаз выражали в нмоль/г белка в минуту.

Определение стабильных продуктов деградации монооксида азота проводили в плазме крови крыс. Метод основан на восстановлении нитратов до нитритов цинковой пылью в щелочной среде в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди, с последующим фотометрическим определением нитрит ионов с помощью реакции Грисса [1].

Обработку полученных результатов проводили с применением пакета статистических программ Microsoft Excel 2000, STATISTICA 6.0.

Результаты и их обсуждение. В сердцах животных, перенесших стресс, коронарное перфузионное давление, определяемое при каждом уровне ОСКП (6, 8, 10, 15 мл/мин), было меньше, чем в контроле, на 15, 17, 20 и 21%, соответственно ($p<0,05$, по сравнению с группой контроля). Снижение сопротивления сосудов сердца в группе животных, перенесших стресс, сопровождалось снижением развиваемого внутрижелудочкового давления при всех уровнях ОСКП в

среднем на 38% ($p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой животных). Исследование активности NOS в сыворотки крови крыс показало, что в группе животных, перенесших стресс, активность индуцированной NO-синтазы увеличивалась в 9 раз, а эндотелиальной – снижалась на 55% по сравнению с контрольными показателями. Содержание NO_2/NO_3 в плазме крови контрольных крыс составило $29,2 \pm 1,45$ мкМ/л, а в группе животных, перенесших стресс, наблюдалось достоверное увеличение данных показателей ($40,6 \pm 1,2$ мкМ/л, $p < 0,05$, по сравнению с контролем).

Напротив, в сердцах животных, адаптированных короткими стрессорными воздействиями, коронарное перфузионное давление (ОСКП – 6, 8, 10, 15 мл/мин) было выражено в той же степени, что и в контроле. Развиваемое внутрижелудочковое давление между группами контрольных и адаптированных животных также не различалось. Содержание NO_2/NO_3 в плазме адаптированных животных, так же как и при стрессе, достоверно увеличивалось ($34,2 \pm 2,7$ мкМ/л, $p < 0,05$, по сравнению с контролем). Активность iNOS возрастала в 7 раз при неизменной активности эндотелиальной NO-синтазы.

Адаптация короткими стрессорными воздействиями, так же как и иммобилизационный стресс, сопровождается усилением продукции монооксида азота, синтезируемого индуцированной NO-синтазой. Однако, в отличие от стресса, при этом не обнаруживается нарушения тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда. Это может быть связано с биологической активностью NO в условиях адаптации, вызванным образованием динитрозильных комплексов железа и S-нитрозотиолов, являющихся физиологически активным депо NO [6] и предотвращающих его токсический эффект. Роль NO в адаптационной защите связана с его способностью активировать защитные системы организма (синтез протекторных белков HSP70, экспрессию антиоксидантных ферментов). Впервые в работе продемонстрировано, что NO, синтезируемый индуцированной NO-синтазой, может быть вовлечен в защиту сосудов сердца при адаптации короткими стрессорными воздействиями.

Выводы. При адаптации короткими стрессорными воздействиями увеличивается активность индуцированной NO-синтазы при неизменной активности эндотелиальной. Монооксид азота, синтезируемый iNOS, не оказывает повреждающего действия на тонус коронарных сосудов и сократительную функцию миокарда, и может быть вовлечен в адаптационную защиту сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веремей И.С., Солодков А.П. Восстановление NO₂/NO₃ цинковой пылью в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди // Сборник научных трудов. – Витебск, 1999. – С. 274-277.
2. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Архипенко Ю.В. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 16-20
3. Cannon R.O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. // Clin. Chem. – 1998. – Vol. 44. - P. 1809-1819.
4. Guo Y. et.al. Exercise-induced late preconditioning is triggered by generation of nitric oxide // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2001. - Vol. 33. – P. 41-46.
5. Forstermann Li H. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. // J. Pathol. – 2000. – Vol. 90. - P. 244-254.
6. Manukhina E.B., Downey H.F., Mallet R.T. Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia // Exp. Biol. Med. – 2006. – Vol. 231. - № 4. – P. 343-365.

ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ЭКГ ПРИ ОСТРОМ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ У СТУДЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ЭКСТРА-ИНТРАВЕРСИИ, НЕЙРОТИЗМА И ТРЕВОЖНОСТИ

Лепеев В.О., Лепеева О.В., Балбатун О.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно

Введение. Половые особенности реактивности и резистентности женского организма при действии психоэмоциональных раздражителей проявляются во многих феноменах. Женские половые гормоны эстрогены уменьшают последствия стресса, в частности, оказывают кардиопротективный и противоязвенный эффекты [8]. Во второй половине менструального цикла на фоне высокого уровня прогестерона повышается резистентность женского организма к действию различных повреждающих факторов [1]. В состоянии