

Государственное ведущее высшее учебное учреждение
«Белорусский государственный медицинский университет»

УДК 612.1:616.132.2:616.-005.1

**БЕЛЯЕВА
ЛЮДМИЛА ЕВГЕНЬЕВНА**

**ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ТОНУСА КРОНАРНЫХ
СОСУДОВ ПРИ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕ**

14.00.16 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Минск – 2003

Работа выполнена в Витебском государственном ордена Дружбы народов медицинском университете

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Шебеко**

В.И.

Витебский государственный медицинский университет, кафедра патологической физиологии

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,

Заслуженный деятель науки

Республики Беларусь

Кривчик

А.А.

Белорусский государственный медицинский университет, кафедра патологической физиологии

доктор медицинских наук, профессор

Канус

И.И.

Белорусская медицинская академия

последипломного образования,

кафедра анестезиологии и реаниматологии

Оппонирующая организация:

Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАМН (Москва, Россия).

Защита состоится «__» апреля 2003 года в __ часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.09 при Белорусском государственном медицинском университете (220016, г. Минск, просп. Дзержинского, 83; тел. 272-55-98).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Белорусского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан «__» марта 2003 года

Ученый секретарь

совета по защите диссертаций

кандидат медицинских наук, доцент

ВИЧ

А.И. Герасимович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Несмотря на определенные успехи современной медицины в разработке методов лечения геморрагического шока, смертность при этой форме патологии по-прежнему остается высокой (Жизневский Я.А., 1994, Борис А.И., 1996). Возможность выживания организма при массивной острой кровопотере ключевым образом зависит от степени снижения сократительной функции миокарда в этих условиях (Guyton A. C., 1961; Соловьев Г.М., 1971, Шустер Х.П., 1981). В свою очередь, сохранность сократительной функции миокарда определяется степенью нарушения коронарного кровотока и выраженностью нарушений механизмов локальной, в том числе эндотелийзависимой, регуляции тонуса коронарных сосудов (Feigl E.O., 1983, Komaru T., et al., 2000).

Вклад эндотелия в механизмы нарушения коронарного кровотока при острой массивной кровопотере пока еще точно не определен. Уже установлено, что избыточное образование оксида азота в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках наблюдается при геморрагическом шоке (Thiemermann S., et al., 1993). Повышенное образование NO при геморрагическом шоке уменьшает чувствительность сосудов к действию вазоконстрикторных веществ и приводит к снижению артериального давления (Szabo C., et al., 1993; Lieberthal W. et al., 1996; Gulati A. et al., 1997). Отсутствуют сведения о характере нарушения базального образования оксида азота в эндотелии коронарных сосудов при различной продолжительности артериальной гипотензии, вызванной острой кровопотерей. Не изучены также особенности нарушения “индуцированного потоком” эндотелийзависимого снижения тонуса сосудов сердца при кровопотере. Понимание характера нарушения ответа коронарных сосудов на увеличение действия напряжения сдвига на эндотелий при кровопотере представляется важным, так как именно этот реологический параметр является тем ключевым фактором, который определяет не только уровень базальной продукции NO в эндотелиоцитах, но и регулирует многие функциональные свойства этих клеток (Busse R., Fleming I., 1999). Нет сведений и о характере нарушения эндотелийзависимой регуляции тонуса коронарных сосудов при острой массивной кровопотере, возникающей на фоне предварительно перенесенного стресса. Изучение этого вопроса имеет несомненную важность для практической медицины, так как различные стрессовые ситуации часто предшествуют острой кровопотере (Золотокрылина Е.С., 1977).

Причины и механизмы нарушения функции эндотелиоцитов при кровопотере изучены недостаточно (Ekelund U., Mellander S., 1996). Повышенное образование активных форм кислорода и азота клетками крови, сосудистой стенки и тканей вполне может играть важную роль в механизмах нарушения сосудистого тонуса при острой массивной кровопотере, в частности, через изменение функциональной активности конституциональной эндоте-

лиальной NO-синтазы (Szabo C., Thiemermann C., 1994; Poderoso J.J., et al., 1998). В последние годы установлено, что низкомолекулярный тиолсодержащий антиоксидант N-ацетилцистеин (N-АЦ) эффективно блокирует действие активных форм кислорода и азота. Важная отличительная особенность N-АЦ, по сравнению с другими антиоксидантами, состоит в том, что он не только является “скавенджером” активных форм кислорода и азота, но также увеличивает содержание восстановленного глутатиона в клетках (Felix K., et al., 1996, Hashimoto S., et al., 2001). Можно предполагать, что благодаря присущей N-ацетилцистеину способности защищать сульфгидрильные группы активного центра NO-синтазы от модификации активными формами кислорода и азота, он может препятствовать нарушению функциональной активности NO-синтазы при острой массивной кровопотере. Влияние N-АЦ на тонус коронарных сосудов при острой массивной кровопотере ранее не изучалось. Понимание характера нарушения эндотелийзависимой регуляции тонуса коронарных сосудов при острой кровопотере должно иметь важное теоретическое и прикладное значение для практической медицины, так как позволит расширить представления о патогенезе острой массивной кровопотери и, кроме того, позволит определить новые подходы к патогенетической коррекции нарушений тонуса коронарных сосудов при массивной острой кровопотере.

Связь работы с крупными научными программами. Диссертационная работа выполнялась в соответствии с темой научных исследований кафедры патологической физиологии Витебского государственного медицинского университета: “Роль эндотелия в механизмах нарушения функции коронарных сосудов после острой кровопотери” (№ 2000963, сроки выполнения: 1.01.1999-31.01.2000), а также являлась составной частью темы социального заказа Министерства Здравоохранения Республики Беларусь (№ 20004053) “Роль эндотелиального оксида азота в механизмах нарушения локального сосудистого тонуса при острой кровопотере и ее сочетании с предварительно перенесенным стрессом” (сроки выполнения: 1.01.2001 – 31.12.2002).

Цель и задачи исследования. Цель настоящего исследования - изучение характера нарушений эндотелийзависимой регуляции тонуса коронарных сосудов после острой кровопотери и ее сочетания с предварительно перенесенным иммобилизационным стрессом, а также оценка возможности коррекции этих нарушений путем применения низкомолекулярного тиолсодержащего антиоксиданта N-ацетилцистеина.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Исследовать особенности нарушений ауторегуляции коронарных сосудов и сократительной активности миокарда при постгеморрагической артери-

альной гипотензии различной продолжительности.

2. Установить характер нарушения “индуцированного потоком” эндотелийзависимого снижения тонуса коронарных сосудов при острой кровопотере и при ее сочетании с предварительно перенесенным иммобилизационным стрессом.

3. Выяснить влияние предварительно перенесенного 6-часового иммобилизационного стресса на эндотелийзависимую регуляцию тонуса коронарных сосудов сердца и сократительную активность миокарда при острой кровопотере.

4. Оценить роль эндотелиоцитарного оксида азота в нарушении тонуса коронарных сосудов при острой кровопотере и при ее сочетании с предварительно перенесенным иммобилизационным стрессом.

5. Изучить влияние низкомолекулярного тиолсодержащего антиоксиданта N-ацетилцистеина на NO-зависимые механизмы регуляции тонуса коронарных сосудов при острой кровопотере и сочетанном воздействии стресса и кровопотери.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования являлись половозрелые крысы-самки линии Вистар, а также изолированное сердце этих крыс. Предмет исследования – эндотелийзависимый, в том числе и NO-зависимый механизм регуляции тонуса коронарных сосудов.

Гипотеза. Нарушение тонуса коронарных сосудов при острой массивной кровопотере в значительной мере может быть обусловлено изменением образования и/или действия оксида азота в эндотелиоцитах этих сосудов. Предварительно перенесенный 6-часовой иммобилизационный стресс, а также применение тиолсодержащего антиоксиданта N-ацетилцистеина могут модифицировать образование оксида азота в эндотелии коронарных сосудов в условиях острой кровопотери.

Методология и методы проведения исследования. В основе работы лежит аналитический метод экспериментальной физиологии. Эксперименты выполняли под нембуталовым наркозом (60 мг/кг, внутривенно). Использовали следующие экспериментальные модели: (1) модель постгеморрагической артериальной гипотензии (среднее артериальное давление - 40-50 мм рт. ст.) различной продолжительности (45 и 120 минут), (2) модель 6-часового иммобилизационного стресса (в дальнейшем - “стресс”), (3) модель 2-часовой постгеморрагической гипотензии, создаваемой на фоне предварительно перенесенного 6-часового иммобилизационного стресса. На препарате изолированного по методу Лангендорфа сердца изучали ауторегуляцию коронарного потока, сократительную активность миокарда и характер “индуцированного потоком” эндотелийзависимого снижения тонуса коронарных сосудов. Роль оксида азота в нарушении механизмов регуляции тонуса

коронарных сосудов оценивали посредством добавления в перфузионный раствор конкурентного ингибитора NO-синтазы L-NAME. Содержание стабильных продуктов деградации оксида азота - нитратов/нитритов определяли в плазме крови, а концентрацию цГМФ – в сыворотке крови.

Научная новизна и значимость полученных результатов. Расширены современные представления о характере и механизмах нарушения эндотелийзависимой регуляции тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда при постгеморрагической артериальной гипотензии. Получены новые данные об особенностях прогрессирующего снижения тонуса сосудов сердца и его сократительной активности при увеличении продолжительности постгеморрагического гипотензивного периода. Впервые установлено, что повышение базальной и стимулированной (в ответ на увеличенное действие напряжения сдвига) продукции оксида азота в эндотелии коронарных сосудов является основной причиной ослабления их миогенного тонуса после 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии.

Впервые показано, что предварительно перенесенный 6-часовой иммобилизационный стресс уменьшает выраженность ослабления тонуса коронарных сосудов при последующей массивной острой кровопотере.

Впервые выявлено, что низкомолекулярный тиолсодержащий антиоксидант N-AЦ, введенный животным на фоне постгеморрагической артериальной гипотензии, ограничивает выраженность нарушений NO-зависимых механизмов регуляции тонуса коронарных сосудов, практически полностью предупреждает увеличение содержания нитратов/нитритов в плазме крови при кровопотере, повышает эффективность перфузии миокарда изолированного сердца крысы, а также увеличивает процент выживаемости животных в условиях 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии.

Теоретическая значимость работы определяется (1) расширением современных представлений о характере и механизмах нарушения регуляции тонуса коронарных сосудов в условиях острой массивной кровопотери; (2) получением новых данных о способности предварительно перенесенного 6-часового иммобилизационного стресса, а также антиоксиданта N-ацетилцистеина препятствовать нарушению NO-зависимых механизмов регуляции тонуса коронарных сосудов при острой кровопотере.

Практическая значимость работы определяется тем, что полученные результаты указывают на необходимость дальнейшего изучения возможности использования низкомолекулярного тиолсодержащего антиоксиданта N-ацетилцистеина в комплексной терапии острой массивной кровопотери и геморрагического шока.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Выраженность нарушений тонуса коронарных сосудов и сократительной

активности миокарда при острой кровопотере определяется продолжительностью постгеморрагического гипотензивного периода и объемом кровопотери.

2. Увеличение базальной и стимулированной (в ответ на возрастание напряжения сдвига) продукции оксида азота в эндотелии коронарных сосудов является важнейшей причиной ослабления их миогенного тонуса в условиях 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии.

3. Предварительно перенесенный 6-часовой иммобилизационный стресс, а также применение низкомолекулярного тиолсодержащего антиоксиданта N-ацетилцистеина снижают выраженность нарушений эндотелийзависимой регуляции тонуса коронарных сосудов, в том числе и NO-зависимого компонента этой регуляции при острой кровопотере.

Личный вклад соискателя. Все эксперименты проведены лично соискателем. Статистическая обработка цифрового материала, анализ результатов экспериментов, подготовка иллюстративного материала и написание диссертации также выполнены лично соискателем. Разделы диссертационной работы, относящиеся к исследованию особенностей нарушения ауторегуляции коронарного потока и механизмов ее эндотелийзависимой регуляции при сочетанном воздействии стресса и кровопотери, выполнялись при консультативной и технической помощи д.м.н. Солодкова А.П.

Апробация результатов диссертации. Основные результаты проведенных исследований были представлены в виде докладов на ежегодных научных сессиях Витебского государственного медицинского университета (1999 - 2002 гг.), на Международной конференции “Роль монооксида азота в процессах жизнедеятельности” (Минск, 1999), на Международной научной конференции молодых ученых “Медицина на пороге нового тысячелетия” (Люблин, Польша, 2000), на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2000), на I и II Республиканских научно-практических конференциях “Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования” (Витебск, 2000; 2002), на Межвузовской конференции молодых ученых “Актуальные проблемы патофизиологии” (Санкт-Петербург, 2001), на Международной конференции “Функциональная роль монооксида азота и пуринов” (Минск, 2001), на II Российской конференции молодых ученых России с международным участием “Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины” (Москва, 2001), на 4-й рабочей встрече “Эндотелиальный фактор гиперполяризации” (Des Vaux de Cernay, Франция, 2002).

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликовано 25 печатных работ: из них 4 статьи в журналах, 9 статей в сборниках, 12 тезисов докладов на международных и республиканских съездах и конференциях. Общее количество опубликованных материалов составляет в

среднем 5,2 условных печатных страниц.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 100 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания основных методов исследования, трех глав результатов экспериментальных исследований, анализа и обобщения результатов исследования, заключения, списка использованных источников информации и приложения. Работа содержит 26 таблиц и 14 рисунков. Список литературы включает 367 источников (89 на русском и 278 на иностранном языке).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Эксперименты выполнены на 583 половозрелых крысах-самках линии Вистар массой 160-260 г. Животные получали полноценный пищевой рацион в соответствии с нормами содержания лабораторных животных. За сутки до начала эксперимента крыс не кормили, воду животные получали *ad libitum*. Все опыты проводили под нембуталовым наркозом (60 мг/кг, в/брюшинно). В работе использовали следующие экспериментальные модели:

1. Острую кровопотерю у крыс моделировали по методу Wiggers C.J. (1950) в модификации Кизиченко Н.В. и Архипенко Ю.В. (1998). Кровопускание осуществляли из сонной артерии под контролем среднего артериального давления (САД), снижая его до 40-50 мм рт. ст. и поддерживая на таком уровне в течение 45 минут или 120 минут. Дефицит объема циркулирующей крови не восполняли. Чтобы исключить возможное влияние нембутала, гепарина и процедуры оперативного вмешательства на тонус коронарных сосудов в условиях кровопотери, часть животных подвергали “ложной операции”. Наркотизированным крысам вводили гепарин (500 ЕД/кг), катетеризировали левую сонную артерию и регистрировали САД в течение 2 часов. Кровопотеря при осуществлении хирургического доступа к сосудам была минимальной и гемодинамически незначимой.

2. Иммобилизационный стресс воспроизводили путем жесткой фиксации крыс липкой лентой за стол. Крыса находилась в положении на спине без ограничения подвижности головы в течение 6 часов (всегда с 8.00 до 14.00 часов). Сочетанное воздействие стресса и кровопотери моделировали следующим образом: через 1 час после иммобилизации животных наркотизировали нембуталом и осуществляли кровопускание, согласно вышеописанному методу. Продолжительность постгеморрагической артериальной гипотензии составляла 2 часа.

Показатель гематокрита в образцах артериальной крови определяли в специальных капиллярах микрогематокритной центрифуги (Clay Adams, USA). В пробах артериальной крови крыс, перенесших кровопотерю, иссле-

довали pH, pO_2 , pCO_2 , BE; HCO_3^- , а также определяли содержание глюкозы анализатором “Nova Biomedical Stat Profile Ultra” (USA). Кортикостероидную активность сыворотки крови, а также содержание в ней инсулина и тиреоидных гормонов определяли радиоиммунным методом.

N-ацетилцистеин (“Sigma”, USA) вводили внутривенно в дозе 40 мг/кг, в объеме, не влияющем на величину САД, следующим образом: контрольным животным - за 1 час до извлечения сердца, в группе “кровопотеря” - через 1 час после начала кровопускания, в группах “стресс” и “стресс+кровопотеря” - за 1 час до начала иммобилизации крыс.

Коронарный поток и сократительную функцию миокарда изучали на препарате изолированного сердца, перфузируемого в условиях постоянного давления. Перфузию осуществляли раствором Кребса-Хензеляита стандартного состава, аэрированного карбогеном (95% O_2 и 5% CO_2). Объемную скорость коронарного потока (ОСКП) определяли измерением количества перфузионной жидкости, оттекающей от свободного правого и дренированного левого желудочков, каждую минуту. Перфузионное давление (ПД) повышали ступенчато от 40 до 120 мм рт. ст. (шаг - 20 мм рт. ст.). Выраженность ауторегуляторной реакции коронарных сосудов характеризовалась величиной “индекса ауторегуляции” (Новикова Е.Б., 1972). Коронарный расширительный резерв определяли как отношение максимального гиперемического коронарного потока, развивавшегося после 60-секундного прекращения перфузии сердца, к величине исходной ОСКП. Для изучения сократительной функции миокарда в полость левого желудочка вводили латексный баллончик постоянного объема. Давление в баллончике регистрировали электроманометром ЕМТ-34 (“Мингограф-82”, Elema-Shönander, Швеция). Сердце сокращалось в спонтанном ритме. Объем перфузата, отнесенный к произведению развиваемого внутрижелудочкового давления на частоту сердечных сокращений, обозначали как “интенсивность перфузии миокарда”. Интенсивность функционирования структур миокарда рассчитывали по формуле, предложенной Меерсоном Ф.З. (1969). Уровень базальной продукции оксида азота в эндотелии коронарных сосудов оценивали по выраженности изменения ОСКП после добавления в перфузионный раствор конкурентного ингибитора NO-синтазы - метилового эфира N- ω -нитро-L-аргинина (L-NAME, “Sigma”, USA) в дозе 60 мкМ/л.

Характер “индуцированного потоком” эндотелийзависимого (в том числе, NO-зависимого) снижения тонуса коронарных сосудов в ответ на увеличение действия напряжения сдвига на эндотелий этих сосудов изучали при перфузии изолированного сердца крысы в условиях постоянной ОСКП. Коронарное перфузионное давление (КПД) регистрировали электроманометрически. Исходная ОСКП, создаваемая перистальтическим насосом РР-2В-15 (“Zalimp”, Польша), составляла 4 мл/мин. Резкое увеличение ОСКП до 20 мл/мин приводило к повышению действия напряжения сдвига на эндотелий коронарных сосудов. При этом КПД вначале быстро возрастало и достигало

максимального значения, а через 45-90 секунд - снижалось. Выраженность “индуцированной потоком” вазодилатации оценивали по величине показателя расслабления коронарных сосудов (ПРКС). ПРКС характеризовал процент снижения КПД после резкого увеличения ОСКП, рассчитанный на 1 мм рт. ст. первоначального прироста КПД.

Суммарную продукцию оксида азота в организме животных, перенесших острую кровопотерю, оценивали по содержанию стабильных продуктов дегградации NO (нитратов/нитритов) в плазме крови. Содержание нитратов/нитритов определяли модифицированным спектрофотометрическим методом, с использованием реактива Грисса (Веремей И.С., Солодков А.П., Осочук С.С. и соавт., 2000). Концентрацию цГМФ в сыворотке крови определяли радиоиммунным методом (набор РИО-цГМФ- I^{125} -М, ИБОХ НАН Беларуси). Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в миокарде крыс оценивали по изменению содержания малонового диальдегида (Л.И. Андреева и соавт., 1988). Кроме того, в миокарде определяли активность супероксиддисмутазы (Beauchamp C., Fridovich J., 1971) и каталазы (М.А. Королук, и соавт. 1988). Содержание восстановленного глутатиона в ткани сердца определяли спектрофотометрически (Ellman G.L., 1959), а ферритина - радиоиммунным методом (набор ИРМО-ферритин, ИБОХ НАН Беларуси).

Полученный цифровой материал обрабатывали по общепринятым методам вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Достоверными принимали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Через 2 часа после начала кровопускания показатель гематокрита артериальной крови составлял $34,9 \pm 2,7$ против $41,0 \pm 3,8$ в контроле ($p < 0,05$); уменьшалось значение рН артериальной крови ($7,22 \pm 0,05$ против $7,40 \pm 0,02$ в контроле), выявлялся существенный дефицит буферных оснований (от $-3,4$ до $-10,2$) и снижение концентрации HCO_3^- от $24,6 \pm 1,0$ до $16,9 \pm 2,5$, практически в 2 раза увеличивалась кортикостероидная активность сыворотки крови и незначительно повышалось содержание инсулина в крови на фоне гипергликемии. Общий объем кровопотери составлял $3,08 \pm 0,07$ мл крови /100 г массы тела крысы, что соответствует потере приблизительно 44% объема циркулирующей крови (Vlahitka J., Rakusan K., 1977).

После 120-минутной постгеморрагической артериальной гипотензии ОСКП изотонически сокращающегося сердца крысы увеличивалась в среднем на 54,9% при ПД 80-120 мм рт. ст. (рис. 1), индекс ауторегуляции уменьшался на 38,6-47,0% при ПД 60-100 мм рт. ст., а коронарный расширительный резерв снижался на 11,1 и 22,4% при ПД 80 и 120 мм рт. ст., соответственно, по сравнению с контрольными показателями. Сдвиг значений ПД вправо – к $86,2 \pm 3,9$ мм рт. ст., начиная с которого ауторегуляция коронарного потока была хорошо выражена, означает, что дальнейшее падение

артериального давления в условиях продолжительной постгеморрагической артериальной гипотензии может приводить к существенным колебаниям коронарного кровотока.

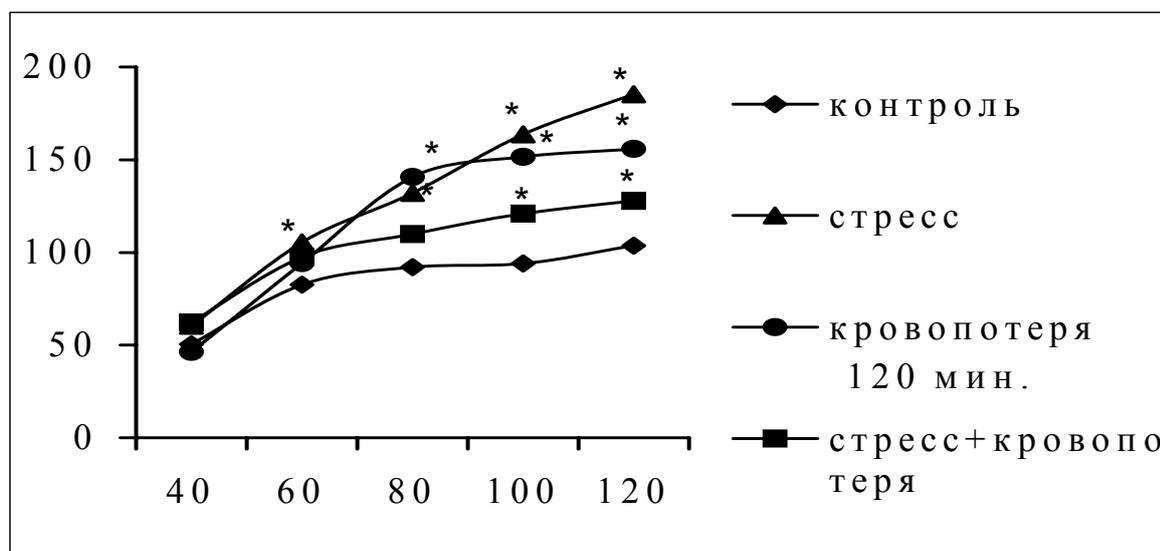


Рис. 1. Объемная скорость коронарного потока изотонически сокращающегося сердца крысы после 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии и ее сочетания с предварительно перенесенным 6-часовым иммобилизационным стрессом. По оси абсцисс – АД, мм рт. ст.; по оси ординат – ОСКП, мл/мин x г⁻¹, * -p<0,05 сравнение с величинами группы крыс “контроль”.

В то же время, после 45-минутной постгеморрагической артериальной гипотензии (общий объем кровопотери – 2,16±0,05 мл крови /100 г массы тела крысы или около 31% объема циркулирующей крови) ОСКП и индекс ауторегуляции коронарных сосудов не отличались от контрольных значений, а коронарный расширительный резерв уменьшался на 14,0% только при АД 120 мм рт. ст. “Ложная операция” приводила к незначительному ослаблению миогенного компонента тонуса сосудов сердца, что подтверждается увеличением ОСКП на 28,4 - 25,7% при АД 100-120 мм рт. ст., снижением индекса ауторегуляции в среднем на 30,9% при АД 80 и 120 мм рт. ст., а также уменьшением коронарного расширительного резерва на 17,0% при АД 120 мм рт. ст., по сравнению с контролем. Значит, выраженность нарушений тонуса коронарных сосудов зависит от продолжительности постгеморрагического гипотензивного периода и объема кровопотери.

Характер нарушения тонуса коронарных сосудов после 6-часового иммобилизационного стресса был сходным с таковым, выявленным после 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии: индекс ауторегуляции и коронарный расширительный резерв уменьшались, а ОСКП увеличивалась (рис. 1). Однако, предварительно перенесенный стресс ограничивал выраженность нарушений тонуса коронарных сосудов при последующей острой кровопотере. Так, повышение ОСКП в группе крыс “стресс+кровопотеря” составляло в среднем 26,0% только при АД 100-120 мм рт. ст. (рис. 1), индекс ауторегуляции не отличался от контрольного, а расшири-

тельный резерв сосудов сердца снижался на 33,0% лишь при ПД 40 мм рт. ст. Изменения индекса ауторегуляции и коронарного расширительного резерва при перфузии изолированного сердца крысы, сокращающегося в изометрическом режиме, после острой кровопотери и стресса были однонаправленными, по сравнению с таковыми, обнаруженными при перфузии изотонически сокращающегося изолированного сердца. Повышение ОСКП после 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии, стресса и сочетанного воздействия стресса и кровопотери было практически одинаковым, составляя в среднем 30,7%, по сравнению с контролем. Развиваемое внутрижелудочковое давление после 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии, стресса и в группе “стресс+кровопотеря” было снижено в среднем на 28,1, 28,0%, и 30,0%, соответственно. Интенсивность перфузии ткани изолированного сердца после стресса, кровопотери и их сочетанного воздействия превышала значение такого же показателя в контрольном сердце в 2,0-3,2 раза. Избыточная перфузия миокарда в этих условиях была неэффективной, так как сопровождалась уменьшением интенсивности функционирования структур миокарда изолированного сердца крысы на 27,1 – 40,3%, по сравнению с контролем.

Миогенный тонус сосудов сердца после 45-минутной постгеморрагической артериальной гипотензии существенно не изменялся, несмотря на практически двукратное увеличение содержания нитратов/нитритов в плазме крови крыс в этих условиях. Следовательно, баланс между действием эндотелиоцитарных факторов релаксации и вазоконстрикции в сосудах сердца в условиях 45-минутного постгеморрагического гипотензивного периода, по видимому, не нарушался.

В то же время, значительное увеличение базальной продукции NO в эндотелиоцитах при 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии, стрессе и сочетанном воздействии стресса и кровопотери, скорее всего, было одной из главных причин ослабления миогенного тонуса коронарных сосудов. Действительно, ингибитор NO-синтазы существенно уменьшал ОСКП в изолированном сердце крыс, перенесших стресс, 2-часовую постгеморрагическую артериальную гипотензию и их сочетанное влияние (рис. 2).

Тогда как концентрация нитратов/нитритов в плазме крови после стресса, кровопотери и их сочетанного воздействия увеличивалась, содержание цГМФ в сыворотке крови возрастало только в группах “стресс” и “стресс+кровопотеря” (на 19,2 и 21,4%, соответственно, по сравнению с контролем). Отсутствие увеличения концентрации цГМФ в сыворотке крови после 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии можно объяснить преобладанием таких механизмов действия активных форм азота, которые мало зависят от активации растворимой гуанилатциклазы, а также - повышенным разрушением цГМФ фосфодиэстеразой.

Повышение стимулированной продукции оксида азота конституциональной изоформой NO-синтазы эндотелиоцитов коронарных сосудов (в от-

вет на увеличение действия напряжения сдвига на эндотелий), по-видимому, также вносило вклад в снижение их миогенного тонуса при 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии и при ее сочетании с предварительно перенесенным стрессом.

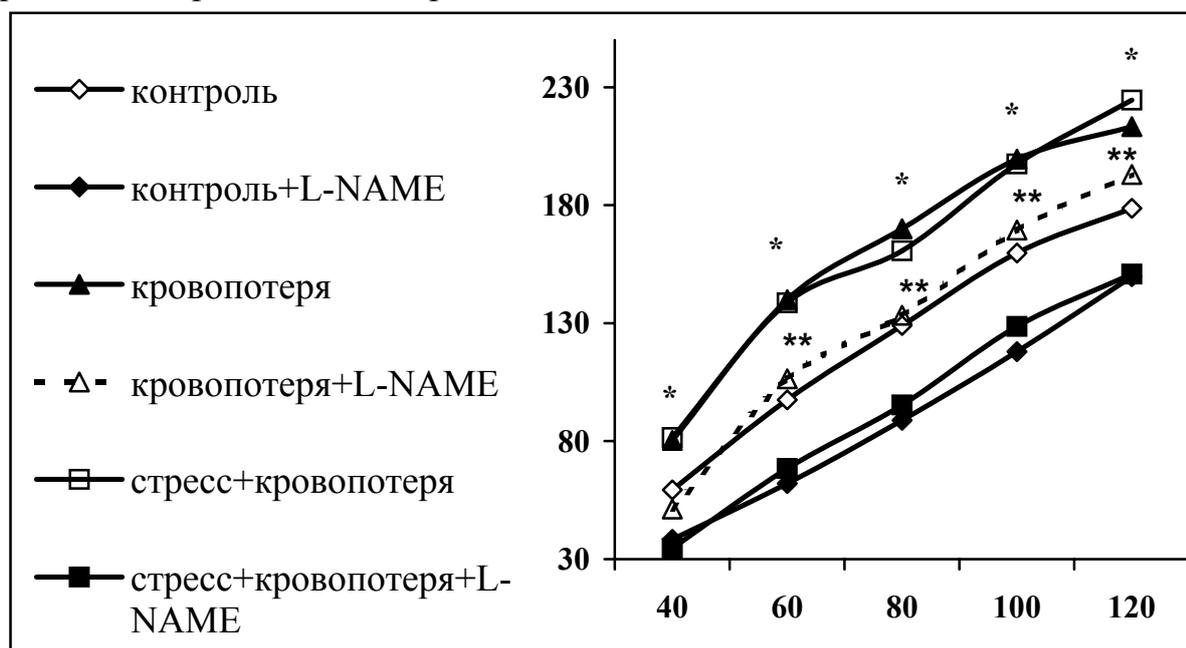


Рис. 2. Изменение величин объемной скорости коронарного потока в изолированном сердце крысы в ответ на введение ингибитора NO-синтазы в перфузионный раствор. По оси абсцисс – ПД, мм рт. ст.; по оси ординат – ОСКП, мл/мин x г⁻¹, * - p < 0,05 сравнение с величинами группы крыс “контроль”, ** - p < 0,05 сравнение с величинами группы “контроль+L-NAME”.

Выраженность “индуцированного потоком” снижения тонуса коронарных сосудов в ответ на резкое увеличение ОСКП с 4 до 20 мл/мин в опытных группах существенно возросла - ПРКС после кровопотери, стресса и сочетанного воздействия стресса и кровопотери превышал контрольный в 3,7, 2,7 и 3,1 раза, соответственно (табл.). Снижение миогенного тонуса коронарных сосудов при 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии зависит не только от повышения базальной и стимулированной продукции NO в эндотелиоцитах этих сосудов, но, вероятно, и от угнетения сократительной активности гладкомышечных клеток сосудов сердца. О правомерности такого вывода свидетельствуют следующие два факта, полученные в ходе экспериментов. Во-первых, после 2-часового постгеморрагического гипотензивного периода наблюдалось снижение прироста коронарного перфузионного давления в ответ на резкое увеличение ОСКП с 4 до 20 мл/мин (табл.). Во-вторых, при практически одинаковом увеличении ОСКП изометрически сокращающегося сердца крысы после стресса, кровопотери и их сочетанного воздействия ингибитор NO-синтазы уменьшал величины ОСКП в группе “кровопотеря” всего на 20,8%, тогда как после стресса – на 41,9%, в группе “стресс+кровопотеря” – на 43,1%. Нельзя исключить того, что увеличенная продукция эндотелиоцитарного фактора гиперполяризации и простаглицлина вносила какой-то вклад в механизмы уменьшения тонуса коронарных сосу-

дов при 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии. Об этом свидетельствует меньший прирост тонуса коронарных сосудов после 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии в ответ на действие ингибитора NO-синтазы. Однако для точного определения патогенетической роли этих вазоактивных метаболитов эндотелиоцитов в механизмах нарушения тонуса коронарных сосудов при острой кровопотере необходимо проведение специальных экспериментов.

Таблица

Влияние N-ацетилцистеина на динамику изменения величин коронарного перфузионного давления при резком увеличении объемной скорости перфузии изолированного сердца с 4 до 20 мл/мин

| Группы | Коронарное перфузионное давление, мм рт. ст. | | | Показатель расслабления коронарных сосудов, % × мм рт.ст ⁻¹ |
|-------------------------------|--|------------------|--|--|
| | Исходное | Максимальное | Через 45-90 сек. после достижения максимального значения | |
| Контроль (n=12) | 31,6±2,1 | 128,0±19,0 | 105,2±15,0 | 0,20±0,02 |
| Контроль+N-АЦ (n=7) | 37,3±4,8 | 116,0±13,9 | 100,9±9,1 | 0,25±0,07 |
| Стресс (n=8) | 34,6±4,7 | 117,3±23,0 | 84,8±12,3 | 0,54±0,08* |
| Стресс+N-АЦ (n=7) | 26,7±5,5 | 115,0±25,6 | 93,7±21,8 | 0,29±0,07** |
| Кровопотеря (n=11) | 32,2±3,5 | 85,7±5,2* | 67,8±5,2* | 0,73±0,10* |
| Кровопотеря+N-АЦ (n=11) | 39,1±5,6 | 120,1±18,4* * | 88,3±10,2** | 0,38±0,06*, ** |
| Стресс+кровопотеря (n=8) | 27,5±3,7 | 112,7±14,8 | 70,4±5,8* | 0,62±0,11* |
| Стресс+кровопотеря+N-АЦ (n=8) | 32,3±6,9 | 112,6±24,1 | 94,6±23,4 | 0,42±0,07*, ^a |

Примечания:

*- $p < 0,05$ сравнение величин с группой «контроль».

** - $p < 0,05$ сравнение величин с аналогичной группой без применения N-АЦ.

a - $p = 0,08$ сравнение с аналогичной группой без применения N-АЦ.

n – количество экспериментов.

Предварительно перенесенный стресс предупреждал нарушение сократительной активности гладкомышечных клеток сосудов сердца при последующей кровопотере. Учитывая факт меньшего накопления нитратов/нитритов в плазме крови после сочетанного воздействия стресса и кровопотери, можно предположить, что предварительно перенесенный 6-часовой иммобилизационный стресс изменял характер активности NO-синтазы в

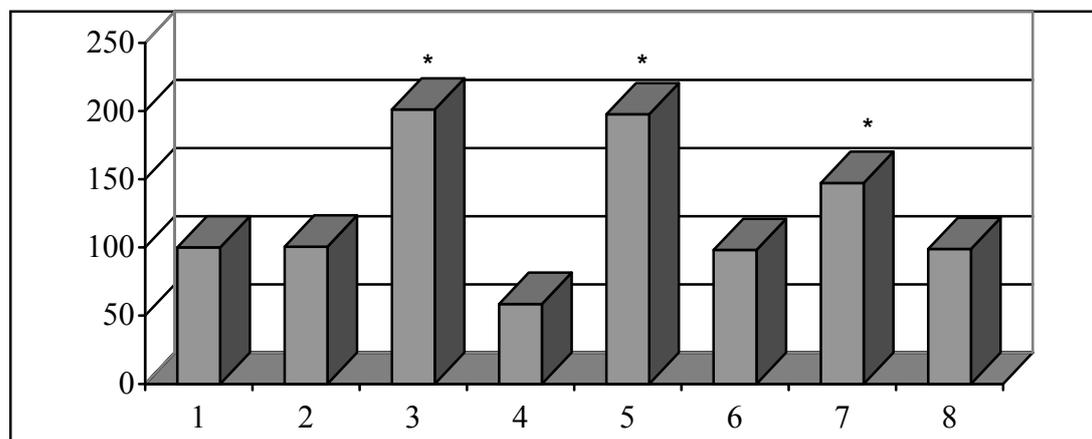
сосудах сердца и /или действие NO. Однако процент выживаемости крыс в группе “стресс+кровопотеря” существенно уменьшался и составлял 60,1 против 77,6 в группе “кровопотеря”.

Увеличение базальной и стимулированной продукции NO в коронарных сосудах после 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии происходило на фоне “окислительного стресса” в миокарде. Однако выраженность “окислительного” стресса в миокарде значительно отличалась в опытных группах. Содержание малонового диальдегида в ткани сердца после стресса, острой кровопотери и их сочетанного воздействия превышало контрольный показатель в 2,4, 2,6 и 3,9 раза, соответственно. Концентрация восстановленного глутатиона в миокарде уменьшалась только при стрессе на 40,6%, по сравнению с контролем. Активность СОД и каталазы в ткани сердца изменялась следующим образом: после 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии активность каталазы в миокарде была ниже контрольной в 2,1 раза, а активность СОД уменьшалась незначительно. Активность каталазы и СОД в миокарде крыс после 6-часового иммобилизационного стресса достоверно не изменялась, а в ткани сердца крыс группы “стресс+кровопотеря” наблюдалось снижение активности только каталазы в 3,5 раза, по сравнению с контролем. Содержание ферритина в ткани сердца после кровопотери возрастало на 57,6%, после стресса оно достоверно не отличалось от контрольного, а в миокарде крыс группы “стресс+кровопотеря” отмечалась лишь тенденция к увеличению содержания ферритина.

Учитывая высокую зависимость функции NO-синтазы и действия оксида азота от выраженности “окислительного стресса” и изменения содержания восстановленного глутатиона в клетках (Klatt P. et al., 2000; Hoffmann J., 2001), можно предположить, что при острой кровопотере, стрессе и сочетанном воздействии стресса и кровопотери наблюдались качественные различия в активности NO-синтазы эндотелия и некоторые специфические черты характера действия NO. Поэтому нарушения эндотелийзависимой регуляции тонуса коронарных сосудов при острой кровопотере, стрессе и их сочетанном действии вполне объясняются различной выраженностью “окислительного стресса” в миокарде. Введение низкомолекулярного тиолсодержащего антиоксиданта N-ацетилцистеина, увеличивающего содержание восстановленного глутатиона в клетках, ограничивало выраженность нарушений тонуса коронарных сосудов при острой кровопотере и при ее сочетании с предварительно перенесенным стрессом. Во-первых, введение N-АЦ предупреждало увеличение содержания нитратов/нитритов в плазме крови опытных крыс (рис. 3). В условиях применения N-АЦ концентрация цГМФ в сыворотке крови крыс после стресса существенно уменьшалась, в группах “кровопотеря” и “стресс+кровопотеря” она существенно не изменялась, а в контрольной группе - увеличивалась более, чем в 1,6 раз. Во-вторых, выраженность “индуцированного потоком” эндотелийзависимого снижения тонуса коронарных сосудов после стресса, кровопотери и их сочетанного воздей-

ствия достоверно уменьшалась при введении N-АЦ (табл.). В-третьих, введение N-АЦ приводило к существенному уменьшению ОСКП после стресса, кровопотери и их сочетанного воздействия. Так, под влиянием N-АЦ величины ОСКП в группе крыс “стресс” практически не отличались от таковых в контроле.

Рис. 3. Содержание нитратов/нитритов в плазме крови крыс на фоне введения N-ацетилцистеина. По оси абсцисс – группы животных: 1 – кон-



*троль, 2- контроль+N-АЦ, 3 - стресс, 4 – стресс+N-АЦ, 5 – кровопотеря, 6 - кровопотеря+N-АЦ, 7- стресс+кровопотеря, 8 – стресс+кровопотеря+N-АЦ. По оси ординат – концентрация нитратов/нитритов, в % от контрольной величины. * - $p < 0,05$ сравнение группой “контроль”.*

После 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии ОСКП на фоне введения N-АЦ не отличалась от контрольной при ПД 40-80 мм рт. ст. и была увеличена всего на 20,8-27,4% при ПД 100-120 мм рт. ст. В группе “стресс+кровопотеря” при введении N-АЦ значения ОСКП превышали контрольные в среднем на 19,4% только при ПД 100-120 мм рт. ст. Хотя применение N-АЦ в контроле не сопровождалось существенным изменением ОСКП, индекс ауторегуляции все же снижался на 35,3-30,7% при ПД 80-120 мм рт. ст. В группе крыс “кровопотеря+N-АЦ” этот показатель был также снижен на 30,6-50,7%, по сравнению с контрольным, при ПД 80-120 мм рт. ст. Введение N-АЦ крысам группы “стресс+кровопотеря” не предотвращало снижения индекса ауторегуляции - он был меньше контрольного на 46,2% при ПД 80 и 120 мм рт. ст.

Интенсивность функционирования структур миокарда изолированного сердца контрольных крыс после введения N-АЦ практически не изменялась, несмотря на снижение развиваемого внутрижелудочкового давления, так как в этих условиях возрастала частота сердечных сокращений. Увеличение частоты сокращений изолированного сердца крыс группы “кровопотеря” в результате применения N-АЦ (на 29,6-20,0% при ПД 80-120 мм рт. ст.), даже при снижении развиваемого внутрижелудочкового давления, способствовало повышению интенсивности функционирования структур

миокарда после острой кровопотери в такой степени, что она не отличалась от контрольной при АД 100-120 мм рт. ст. Следовательно, введение N-АЦ улучшало эффективность перфузии изолированного сердца крысы при 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии и при ее сочетании с предварительно перенесенным стрессом.

Помимо влияния на NO-зависимые механизмы регуляции тонуса коронарных сосудов, N-АЦ также предупреждал нарушение сократительной активности гладкомышечных клеток сосудов сердца после кровопотери: максимальное КВД, зарегистрированное при резком увеличении ОСКП с 4 до 20 мл/мин, под влиянием N-АЦ значительно возрастало (см. табл.). Процент выживаемости животных в серии опытов с использованием N-АЦ увеличивался: в группе “кровопотеря” с 77,6 до 92,2, а в группе “стресс+кровопотеря” - с 60,1 до 86,0. Точные механизмы действия N-ацетилцистеина на тонус сосудов сердца при острой массивной кровопотере еще не изучены. Можно предположить, что ограничение нарушений NO-зависимых механизмов регуляции тонуса коронарных сосудов под действием N-ацетилцистеина при острой кровопотере обусловлено его влиянием на активность NO-синтазы, специфичность типа молекулярных мишеней для оксида азота, а также вмешательством N-АЦ в механизмы регуляции редокс-зависимых внутриклеточных функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Характер нарушений тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда при острой кровопотере определяется продолжительностью постгеморрагического гипотензивного периода и выраженностью кровопотери. После 45-минутной постгеморрагической артериальной гипотензии (общий объем кровопотери – $2,16 \pm 0,05$ мл крови / 100 г массы тела крысы) величины объемной скорости коронарного потока и индекса ауторегуляции практически не изменяются, хотя развиваемое внутрижелудочковое давление снижается. Удлинение постгеморрагического гипотензивного периода до 120 минут (общий объем кровопотери – $3,08 \pm 0,07$ мл крови / 100 г массы тела крысы) характеризуется выраженным увеличением ОСКП, уменьшением индекса ауторегуляции и коронарного расширительного резерва, а также прогрессирующим нарушением сократительной функции миокарда [1, 2, 14, 19].

2. Двухчасовая постгеморрагическая артериальная гипотензия вызывает дисфункцию эндотелия коронарных сосудов. Она характеризуется нарушением баланса между сосудосуживающими и сосудорасширяющими факторами с повышением базальной и стимулированной продукции оксида азота [3, 4, 5, 6, 8, 21]. Увеличение образования NO в эндотелии коронарных сосудов при 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии подтверждают следующие данные: (1) введение ингибитора NO-синтазы значитель-

но уменьшает величины ОСКП; (2) повышение действия напряжения сдвига на эндотелий приводит к существенному увеличению показателя расслабления коронарных сосудов; (3) после кровопотери достоверно повышается содержание стабильных продуктов деградации NO – нитратов /нитритов в плазме крови.

3. Угнетение сократительной активности гладкомышечных клеток коронарных сосудов может вносить определенный вклад в снижение их миогенного тонуса при 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии. Это предположение подтверждается как фактом снижения величины максимального коронарного перфузионного давления при резком увеличении ОСКП после кровопотери, так и фактом достоверно меньшего прироста тонуса коронарных сосудов в ответ на введение ингибитора NO-синтазы после 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии, по сравнению с таковым в сердце крыс после стресса и сочетанного воздействия стресса и кровопотери [4, 5, 6, 8].

4. Предварительно перенесенный 6-часовой иммобилизационный стресс препятствует выраженному ослаблению миогенного тонуса коронарных сосудов при 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии. Так, в изотонически сокращающемся сердце крыс, перенесших сочетанное воздействие стресса и кровопотери, ОСКП увеличивается значительно меньше, чем после кровопотери, а индекс ауторегуляции практически не отличается от контрольного. Такое действие стрессора может реализовываться через модуляцию активности NO-синтазы в эндотелии коронарных сосудов и предупреждение ослабления сократительной активности гладкомышечных клеток коронарных сосудов [5, 8, 13, 15, 16, 17, 18, 20].

5. Введение низкомолекулярного тиолсодержащего антиоксиданта N-ацетилцистеина ограничивает выраженность нарушений эндотелийзависимой регуляции тонуса коронарных сосудов при 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии и при ее сочетании с предварительно перенесенным стрессом. Такое действие N-ацетилцистеина, наряду с повышением эффективности перфузии миокарда изолированного сердца крысы, отчасти объясняет увеличение процента выживаемости крыс при выраженной и продолжительной постгеморрагической артериальной гипотензии [4, 9, 10, 11, 12, 21, 22, 24, 25].

6. Дисфункция эндотелия коронарных сосудов представляет собой важнейшую причину снижения их миогенного тонуса при выраженной и продолжительной постгеморрагической артериальной гипотензии. Основным проявлением такой дисфункции является увеличение базальной и стимулированной (в ответ на увеличение действия напряжения сдвига на эндотелий) продукции оксида азота в эндотелиоцитах коронарных сосудов [4, 5, 7, 8, 22, 23].

Список

работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи

1. Беляева Л.Е. Зависимость характера нарушения тонуса коронарных сосудов от продолжительности периода постгеморрагической артериальной гипотензии // *Вопр. экспер. биол. и медицины: Сб. науч. трудов ВГМУ.- Витебск, 1999.- С. 3-5.*
2. Беляева Л.Е., Солодков А.П., Шебеко В.И. Неспецифический характер изменения эндотелийзависимой регуляции сосудистого тонуса при различных видах стресса // *Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности: Сб. ст. / Под ред. Гурина В.Н., Кульчицкого В.А., Никандрова В.Н., Гурина А.В., Чумака А.Г. – Минск: ПолиБиг, 1999.- С. 137-138.*
3. Беляева Л. Е., Цвирко И.А. К механизму нарушений тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда после сочетанного воздействия стресса и кровопотери // *Теорет. и практ. вопросы медицины и фармации: Мат-лы конф. студентов и молодых ученых.- Витебск, 2000.- С. 36-39.*
4. Беляева Л.Е., Шебеко В.И., Солодков А.П. Сходство влияния N-ацетилцистеина и предварительно перенесенного стресса на характер нарушения тонуса коронарных сосудов после острой кровопотери // *Дисфункция эндотелия: экспер. и клин. исследования: Труды республик. научно-практ. конф., Витебск, 16-17 ноября 2000 г. / МЗРБ. Витебский гос. мед. университет. Белорус. обществ. Объединение по артериальной гипертонии. – Витебск, 2000. – С. 53-59.*
5. Беляева Л.Е. Роль оксида азота в нарушении регуляции тонуса коронарных сосудов после стресса, кровопотери и их сочетанного влияния // *Актуальные проблемы патофизиологии: Материалы межвузовской конф. молодых ученых / Санкт-Петербургский гос. мед. университет.-СПб., 2001.- С. 64-66.*
6. Беляева Л.Е. Характер нарушения индуцированного потоком эндотелийзависимого снижения тонуса коронарных сосудов после иммобилизационного стресса, кровопотери и их сочетанного воздействия // *Современная медицина и фармация: Мат-лы 53-й итоговой конф. студентов и молодых ученых ВГМУ / Витебский гос. мед. университет. – Витебск. – 2001. – С. 43-45.*
7. Беляева Л.Е., Солодков А.П., Шебеко В.И. Роль NO в механизмах нарушения регуляции тонуса коронарных сосудов после острой кровопотери // *Функциональная роль монооксида азота и пуринов: Сб. ст. / Под ред. Гурина В.Н. – Минск: Бизнесофсет, 2001.- С. 20-22.*

8. Солодков А.П., Беляева Л.Е., Шебеко В.И. Ауторегуляция коронарных сосудов после острой кровопотери и ее сочетании с предварительно перенесенным стрессом // Физиолог. ж-л им. И.М. Сеченова.-2001.-Т. 87, № 9.- С. 1250-1259.
9. Беляева Л.Е., Шебеко В.И., Солодков А.П. Влияние N-ацетилцистеина на характер нарушения эндотелийзависимой регуляции тонуса коронарных сосудов после стресса и кровопотери // Вестник ВГМУ. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 38-43.
10. Беляева Л.Е., Шебеко В.И., Солодков А.П. Применение N-ацетилцистеина для предупреждения нарушений тонуса коронарных сосудов в условиях экспериментальной постгеморрагической артериальной гипотензии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция –2002. –Т. 1, № 2. -С. 69-74.
11. Беляева Л.Е., Шебеко В.И., Солодков А.П., Долженкова Е.В. Возможность коррекции нарушений тонуса коронарных сосудов при острой кровопотере N-ацетилцистеином // Дисфункция эндотелия: экспер. и клин. исследования: Труды II международной научно-практ. конф., Витебск, 23-24 мая 2002 г. / МЗРБ. Витебский гос. мед. университет. Белорус. обществ. Объединение по артериальной гипертензии. – Витебск, 2002. – С. 71-75.
12. Беляева Л.Е., Солодков А.П., Шебеко В.И., Белый А.О. Выживаемость животных в условиях массивной острой кровопотери при использовании N-ацетилцистеина // Теория и практика медицины / Выпуск 3, БелЦНМИ. – 2002. – С. 211-214.
13. Солодков А.П., Щербинин И.Ю., Беляева Л.Е. Оксид азота, ауторегуляция коронарного кровотока и стресс // Вестник ВГМУ. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 19-30.

Тезисы

1. Беляева Л.Е. Длительность постгеморрагического периода в условиях острой кровопотери и выраженность нарушения ауторегуляции и коронарного расширительного резерва // Фундам. и клин. аспекты мед-ны и фармации: Тез. докл. науч. конф. студентов и молодых ученых /Витебский гос. мед. университет.- Витебск, 1999.-С. 95-96.
2. Беляева Л.Е. Характер изменения тонуса коронарных сосудов у крыс после иммобилизационного стресса, острой кровопотери и их сочетанного воздействия // Труды межведомств. Совета по экспер. и прикладной физиологии / Под общей ред. Судакова К.В.- М., 1999.- Т. 8. Развитие теории функциональных систем. - С. 361.

3. Беляева Л. Е. Характер нарушения тонуса коронарных сосудов изолированного сердца крысы после острой кровопотери на фоне предварительно перенесенного иммобилизационного стресса // Достижения медицинской науки Беларуси /Выпуск 5, БелЦНМИ. –2000. – С. 154-155.
4. Беляева Л. Е., Солодков А.П., Шебеко В.И. Влияние предварительно перенесенного стресса на состояние тонуса коронарных сосудов после острой кровопотери // Кардиология, основанная на доказательствах: Тез. докладов Российского национального конгресса кардиологов, Москва, 10-12 октября 2000 г. / Москва, 2000, - С. 3.
5. Беляева Л.Е. Влияние редокс-системы глутатиона на характер тонуса коронарных сосудов в условиях стресса, кровопотери и их сочетанного воздействия // Актуальные вопросы клин. и экспер. мед-ны: Тез. докл. науч. конф. / БелМАПО. - Минск, 2000.- С. 352-353.
6. Belyaeva L. Eu. Relationships between coronary blood flow, myocardium contractility and duration of posthemorrhagic arterial hypotension // Medicine at the turn of Millenia: Abstract Book. 9 th EMSA International scientific Symposium, Lublin, Poland, 28-30 Apr. 2000 / Akademia medyczna w Lublinie.- Lublin, 2000.- P. 103.
7. Беляева Л. Е., Цвирко И.А., Солодков А.П., Шебеко В.И. Предварительное действие стресса изменяет характер нарушения тонуса коронарных сосудов после острой кровопотери // IV Съезд кардиологов Республики Беларусь: Сб. докладов, Минск, 20-22 сентября 2000 г. / МЗРБ. Белорус. науч. общество кардиологов. БелНИИ Кардиологии.- Минск, 2000. - С. 46-47.
8. Belyaeva L. Eu. Influence of N-acetylcysteine on the coronary vessel tone after arterial posthemorrhagic hypotension // Фундаментальные науки и прогресс клин. медицины: Мат-лы II Российской конф. молодых ученых России с междунар. участием, Москва, 24-28 апр. 2001 г. / Москва, 2001. – С. 90-91.
9. Беляева Л. Е., Шебеко В.И., Солодков А.П. Влияние N-ацетилцистеина на характер потокиндуцированного изменения тонуса коронарных сосудов после иммобилизационного стресса, кровопотери и их сочетанного воздействия // X Съезд Белорусского Общества Физиологов: Сб. докладов, Минск, 3-4 сентября 2001 г. / Минск, 2001: Бизнесофсет. - С. 11-12.
10. Беляева Л. Е., Солодков А.П., Шебеко В.И. Роль оксида азота в нарушении регуляции тонуса коронарных сосудов после острой кровопотери // Актуальные вопросы теорет. и практ. мед-ны и фармации: Тез. докл. 56-й науч. сессии ВГМУ / ВГМУ. - Витебск, 2001.- С. 11-12.
11. Беляева Л. Е., Шебеко В.И., Солодков А.П. Применение N-ацетилцистеина для предупреждения нарушений тонуса коронарных сосудов при экспериментальной острой кровопотере // Фундам. науки и достижения клин. мед-ны и фармации: Тез. докл. 57-й науч. сессии ВГМУ / ВГМУ. - Витебск, 2002.- С. 3-4.

12. Belyaeva L.Eu, Shebeko V.I., Solodkov A.P. N-acetylcysteine and immobilization stress attenuate endothelium-depending coronary vessel's tone dysregulation induced by acute hemorrhage // Fourth Workshop on Endothelium-derived hyperpolarizing factor: Abstracts, Abbaye des Vaux de Cernay (France), June 5-7, 2002. - P. 3.

Беляева Людмила Евгеньевна

Эндотелийзависимая регуляция тонуса коронарных сосудов при острой кровопотере

Ключевые слова: коронарные сосуды, эндотелий, оксид азота, кровопотеря.

Объект исследования: 583 крысы-самки линии Вистар.

Цель исследования: изучение характера нарушений эндотелийзависимой регуляции тонуса коронарных сосудов после острой кровопотери и ее сочетания с предварительно перенесенным иммобилизационным стрессом, а также оценка возможности коррекции этих нарушений путем применения низкомолекулярного тиолсодержащего антиоксиданта N-ацетилцистеина (N-АЦ).

Методы исследования: изолированное сердце, измерение среднего артериального давления.

Использованная аппаратура: мингограф-81, электроманометр ЕМТ-34, перистальтический насос РР-2В, потенциометр EZ-3.

Острую кровопотерю моделировали кровопусканием из сонной артерии, поддерживая среднее артериальное давление на уровне 40-50 мм рт. ст. в течение 45 или 120 минут. Результаты: 1. Выраженность нарушений тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда возрастала с увеличением объема кровопотери и продолжительности постгеморрагической артериальной гипотензии (ПГАГ). 2. Ингибитор NO-синтазы уменьшал величины объемной скорости коронарного потока (ОСКП) после 2-часовой ПГАГ. 3. Степень “потокиндуцированного” эндотелийзависимого снижения тонуса коронарных сосудов после 2-часовой ПГАГ значительно возрастала. 4. Содержание $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови после 2-часовой ПГАГ существенно увеличивалось при практически не изменяющейся концентрации цГМФ в сыворотке крови. 5. Предварительно перенесенный 6-часовой иммобилизационный стресс уменьшал выраженность нарушений тонуса коронарных сосудов при последующей острой кровопотере, но увеличивал процент гибели крыс. 6. N-АЦ уменьшал выраженность увеличения ОСКП и степень “потокиндуцированного” снижения тонуса коронарных сосудов, предотвращал повышение содержания $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови, а также увеличивал процент выживаемости крыс в условиях 2-часовой ПГАГ. Результаты показывают, что одной из главных причин ослабления миогенного тонуса коронарных сосудов после 2-часовой постгеморрагической артериальной гипотензии является повышение базальной и стимулированной продукции эндотелиоцитарного NO, которая может быть ограничена введением N-ацетилцистеина.

Область применения: научно-исследовательские лаборатории, теоретический курс по патологической и нормальной физиологии в ВУЗах медико-биологического профиля.

РЭЗІЮМЭ

Бяляева Людміла Яўгеньеўна

Эндатэліязалежная рэгуляцыя тонусу каранарных сасудаў пры вострай страце крыві

Ключавыя словы: каранарныя сасуды, эндатэліі, аксід азоту, страта крыві.

Аб'ект даследавання: 583 самкі пацукоў лініі Вістар.

Мэта даследавання: вывучэнне характару парушэнняў эндатэліязалежнай рэгуляцыі тонусу каранарных сасудаў пасля вострай страты крыві і яе спалучэння з папярэдне перанесеным імабілізуючым стрэсам, а таксама ацэнка магчымасці карэкцыі гэтых парушэнняў шляхам ужывання нізка-малекулярнага тыёлзмяшчаючага антыаксіданта N-ацэцілцыстэіну (N-АЦ).

Метады даследавання: ізаляванае сэрца, вымярэнне сярэдняга артэрыяльнага ціску.

Выкарыстаная апаратура: мінгограф-81, электраманомер ЕМТ-34, перыстальтычная помпа РР-2В, патэнцыёмтр ЕЗ-3.

Вострую страту крыві мадэлявалі крывапусканнем з соннай артэрыі, падтрымліваючы сярэдні артэрыяльны ціск на ўзроўні 40-50 мм рт. сл. на працягу 45 ці 120 хвілін. Вынікі: 1. Выяўленаць парушэнняў тонусу каранарных сасудаў і скарачальнай функцыі міякарду ўзрастала з павелічэннем аб'ёму страты крыві і працягласці постгемарагічнай артэрыяльнай гіпатэнзіі (ПГАГ). 2. Інгібітар NO-сінтазы памяншаў велічыні аб'ёмнай хуткасці каранарнага патоку (АХКП) пасля 2-гадзіннай постгемарагічнай артэрыяльнай гіпатэнзіі. 3. Ступень “патокіндуцыраванага” эндатэліязалежнага зніжэння тонусу каранарных сасудаў пасля 2-гадзіннай ПГАГ значна ўзрастала. 4. Утрыманне $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ у плазме крыві пасля 2-гадзіннай ПГАГ істотна павялічвалася пры практычна не змененай канцэнтрацыі цГМФ у сываратцы крыві. 5. Папярэдне перанесены 6-гадзінны імабілізуючы стрэс памяншаў выражанаць парушэнняў тонусу каранарных сасудаў пры наступнай вострай страце крыві, але павялічваў працэнт гібелі пацукоў. 6. N-АЦ памяншаў выражанаць павелічэння АХКП і ступень “патокіндуцыраванага” зніжэння тонусу каранарных сасудаў, прадукція павышэнне ўтрымання $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ у плазме крыві, а таксама павялічваў працэнт выжывальнасці пацукоў ва ўмовах 2-гадзіннай ПГАГ. Вынікі паказваюць, што адной з галоўных прычын аслаблення міягеннага тонусу каранарных сасудаў пасля 2-гадзіннай постгемарагічнай артэрыяльнай гіпатэнзіі з'яўляецца павышаная базальная і стымуляваная прадукцыя эндатэліяцы-тарнага NO, якая можа быць абмежавана ўвядзеннем N-ацэцілцыстэіну.

Галіна прымянення: навукова-даследчыя лабараторыі, тэарэтычны курс па паталагічнай і нармальнай фізіялогіі ў ВНУ медыцынскага і біялагічнага профілю.

SUMMARY

Belyaeva Ludmila Eugenievna

Endothelium-dependent coronary vessels tone regulation during acute hemorrhage

Key words: coronary vessels, endothelium, nitric oxide, hemorrhage.

Object of investigation: 583 female Wistar rats.

Objective of work: investigation character of the disturbances of endothelium-dependent coronary vessels tone regulation after acute hemorrhage and their combination with previous immobilization stress and evaluation the possibility of these disturbances correction with low molecular weight thiol-containing antioxidant N-acetylcysteine (NAC).

Research methods: isolated heart, measuring of the mean arterial pressure.

Equipment used: mingograf-81, electromanometer EMT-34, peristaltic pump PP-2B, recorder EZ-3.

Acute hemorrhage was reproduced by sampling of blood from the carotid artery to sustain mean arterial pressure at the level 40-50 mm Hg following 45 or 120 minutes. Results: 1. The degree of the disturbances of coronary tone and myocardial contractility promoted with increase in hemorrhage volume and posthemorrhagic arterial hypotension (PHAH) duration. 2. The inhibitor of NO-synthase reduced volume velocity of coronary flow (VVCF) after 2-hour PHAH. 3. The degree of shear stress-induced decrease in the coronary vessels tone was significant higher after 2-hour PHAH. 4. The serum concentration of $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ was noticeable increased whereas cGMP content was unchanged after 2-hour posthemorrhagic arterial hypotension. 5. Previous 6-hour immobilization stress ameliorated disturbances of coronary tone after hemorrhage but enhanced rats' mortality rate. 6. NAC reduced the degree both of VVCF elevation and "shear stress-induced" coronary vasodilatation, prevented increase in $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ serum concentration and augmented rats' survival during 2-hour PHAH. Results indicate that one of the main reason of the decrease in coronary vessels tone after 2-hour posthemorrhagic arterial hypotension is elevated basal and stimulated production of NO, which may be reduced with N-acetylcysteine.

Field of application: scientific-research laboratories, theoretical courses on pathological and normal physiology in high schools of medical and biological types.