

Таким образом, неповрежденный сосудистый эндотелий и эндокард при их сокращении освобождают оксид азота, который способен модулировать сократительную активность миокарда. В физиологических условиях при повышении преднагрузки или симпатической стимуляции, освобождаемый NO может модулировать реактивность коронарного русла и диастолическое расслабление миокарда, что, по нашему мнению, свидетельствует о наличии тонкой гуморальной взаиморегуляции функциональной активности миокарда и венечных артерий.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Жукова А.В. Дослідження впливу ендотеліальних факторів на скорочувальну активність артеріальних і венозних судин. // Буковинський медичний вісник.- 1998.- 2, № 2.- С. 26-31.
2. Сагач В.Ф., Дмитриева А.В. Исследование роли эндотелия в развитии реакций коронарных сосудов различного генеза. // Кардиология.- 1990.- 30, № 1.- С. 62-65.
3. Сагач В.Ф., Дмитриева А.В. Кардио- и гемодинамика у собак при развитии постишемической шоковой реакции.// Физиол.журн.- 1989,- 35, №4,-С.9-15.
4. Dora K. A., Doyle M. P., Duling B. R. Elevation of intracellular calcium in smooth muscle causes endothelial cell generation of NO in arterioles. //Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-1997.- 94, N12.- P.6529-6534.
5. Green L.C., David A.W., Glogowski .f. Analysis of nitrate, nitrite and  $[^{15}\text{N}]$ nitrate in biological fluids. // Anal. Biochem. - 1982.- 126, N 1. - p.131-138.
6. Lefer A.M. Eicosanoids as mediators of ischemia and shock.// Fed. Proc.- 1985.-44.-P. 275-280.

#### **ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ**

Зинчук В.В., Борисюк Л.В.

*Государственный медицинский университет, Гродно*

В эндотелии образуется уникальная молекула, оксид азота (NO), выполняющая роль физиологического мессенджера, а в некоторых условиях, цитотоксического эффектора. Ее образование происходит из аминокислоты L-аргинина под контролем фермента NO-синтазы в присутствии восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата, кальмодулина и других кофакторов. NO имеет важное значение для

регуляции сосудистого тонуса и в тоже время способен связываться с гемоглобином, образуя нитрозогемоглобин, а также взаимодействовать с супероксиданионом, генерируя мощный окислитель, пероксинитрит [Wink D.A. et al., 1995; Stamler J.S. et. al., 1997].  $O_2$  является важным фактором, определяющим активность NO-синтазы в гипоксических тканях. Исследовался эффект коррекции L-аргинин-NO системы на кислородтранспортную функцию крови у крыс при окислительном стрессе, создававшемся путем внутримышечного введения липополисахарида (ЛПС).

Все животные были разбиты на 6 групп и получали: 1-ая - в/б изотонический раствор NaCl; 2-ая - ЛПС от *Salmonella typhi* в дозе 0,1 мг/кг; 3-я - нитроглицерин (НГ) 30 мг/кг; 4-ая - ЛПС и НГ в приведенных выше дозировках; 5-ая - предварительно метиловый эфир  $N^G$ -нитро-L-аргинин (L-NAME) в дозе 25 мг/кг ежедневно в течение 3-х суток, 6-ая - L-NAME и ЛПС в аналогичных дозах. В смешанной венозной крови измерялись рН,  $pCO_2$  и  $pO_2$ , уровень метгемоглобина, а также показатель сродства гемоглобина к кислороду (p50).

Введение ЛПС приводило к развитию метаболического ацидоза. Наблюдалось также ухудшение кислородного обеспечения. Аналогичные изменения отмечались при введении ЛПС на фоне НГ. Введение L-NAME перед ЛПС имело тенденцию к некоторому улучшению этих показателей. Ингибитор NO-синтазы уменьшал реальное p50 до  $28.89 \pm 0,83$  мм рт.ст. (у получавших ЛПС  $34,24 \pm 1,63$  мм рт.ст.). При введении нитроглицерина и ЛПС наблюдались аналогичные значительные нарушения кислородтранспортной функции крови, как и в группе животных, получивших только ЛПС. Уровень метгемоглобина был наибольшим при введении нитроглицерина и ЛПС. Ингибирование активности NO-синтазы сопровождается менее выраженными нарушениями кислородсвязывающих свойств крови, сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина влево. Существенно, что значения стандартного и реального p50 при введении только ЛПС и у получавших НГ и ЛПС были весьма близки, а введение только НГ характеризовалось увеличением p50.

Катаболизм NO осуществляется путём связывания его с гемоглобином эритроцитов (в силу высокого сродства к гемсодержащим протеинам). NO, диффундируя из стенки сосудов в их просвет, проникает в эритроцит и связывается с оксигенированным или дезоксигенированным гемоглобином. Взаимодействие с оксигемоглобином приводит к образованию нитрата и метгемоглобина, который затем восстанавливается активной редуктазой. С дезоксигемоглобином NO образует стабильное соединение нитрозогемоглобин, который при высоких  $pO_2$  дезинтегрируется до гемоглобина и нитрита. Конечным метаболитом NO является нитрат, элиминируемый из плазмы почками путем клубочковой фильтрации. Этот механизм является ведущим в инактивации и

элиминации NO из организма. Однако существуют механизмы, обеспечивающие восстановление  $\text{NO}_2^-$  в NO при участии гемоглобина и миоглобина. Так, дезоксигемоглобин окисляется до метформы, сопровождаясь восстановлением  $\text{NO}_2^-$  до NO ( $\text{Hb}^{(2+)} + \text{NO}_2^- + 2\text{H}^+ \longrightarrow \text{метHb}^{(3+)} + \text{NO} + \text{H}_2\text{O}$ ). В этой реакции восстановления важное значение имеет не только  $\text{O}_2$ , но и активность электронно-донаторных систем, участвующих в восстановлении гемоглобина [Реутов В.П. и др., 1997]. Также гемоглобин, изменяя свое сродство к кислороду, может корректировать поток кислорода в ткани в соответствии с их потребностью в нем, и тем самым, предупреждая избыточное его поступление и дальнейшее перераспределение с оксидазного пути на оксигеназный [Zinchuk V.V., 1999], и тем самым влиять на активность L-аргинин-NO системы в эндотелии.

NO, продуцируемый эндотелиальными клетками, обеспечивает сосудистую дилатацию и соответственно поддержание кровотока на оптимальном уровне для оксигенации тканей. В условиях угнетения синтеза NO ослабление кровотока обуславливает уменьшение тканевого  $\text{pO}_2$ . Так, ингибирование NO-синтазы приводит к снижению  $\text{pO}_2$  в скелетных мышцах на 30-ой минуте с 29 до 11 мм рт. ст. Предполагается, что именно способность эндотелия к активному синтезу NO играет ключевую роль в оптимизации тканевой доставки кислорода в ткани и потребности в нем как в покое, так и в случае функциональной нагрузки. Установлено, что эндотелиальная изоформа NO-синтазы чувствительна к низким значениям  $\text{pO}_2$ , и что гипоксия активирует м-РНК, синтезирующую эту изоформу NO-синтазы. В эндотелиальных клетках сосудов мозга после гипоксического повреждения отмечается повышение активности нейрональной изоформы NO-синтазы и образование радикала  $\text{OH}^*$ . Нарушение NO-синтазной функции эндотелия обуславливает в значительной степени потерю контроля за сосудистым тонусом, приводя к снижению адекватного обеспечения кровотоком тканевых потребностей в  $\text{O}_2$ , что наблюдается при функциональной и реактивной гиперемии в условиях угнетения синтеза NO. Действие в организме различных эндотоксинов вызывает экспрессию индуцибельной изоформы NO-синтазы и приводит к образованию больших количеств NO, исходя из чего можно предположить, что эффекты введения в организм веществ, угнетающих состояние L-аргинин-NO системы, по-видимому, обусловлены ингибированием прежде всего, индуцибельной изоформы NO-синтазы и меньшей продукцией NO. По-видимому, различные компоненты системы транспорта кислорода, и, в частности, гемический, не всегда способны компенсировать дисбаланс между активностью эндотелиальной и индуцибельной NO-синтаз [Зинчук, В.В., Борисюк М.В., 1999], хотя при введении крысам донора NO, ведущего к образованию больших количеств

нитрозогемоглобина (важного модулятора тонуса сосудов на уровне микроциркуляции [Stamler J.S. et. al., 1997]), растет величина р50.

Результаты выполненных нами исследований свидетельствуют о том, что эндотелий может участвовать в формировании кислородтранспортной функции крови у крыс при окислительном стрессе, которая не только обеспечивает в различных ситуациях как антиоксидантные, так и прооксидантные эффекты, но и находится в неоднозначных сложных отношениях с L-аргинин-NO системой. Кислородсвязывающие свойства крови влияют на активность данной системы, и в тоже время она влияет на функциональные свойства гемоглобина, его сродство к кислороду.

Данная работа выполнена частично благодаря поддержке Фонда фундаментальных исследований РБ (№ Б99-055).

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Зинчук, В.В., Борисюк М.В. // Успехи физиологических наук. - 1999. - Т.30; №3. - С.38-48.
2. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. - М.: Наука, 1997.
3. Stamler J.S., Jia L., Eu J.P. et al. // Science. - 1997. - Vol. 276. - P.2034-2766.
4. Wink D.A., Cook J.A., Pacelli R. et al. // Toxicology Letters. - 1995. - Vol. 82/83. - P. 221 - 226.
5. Zinchuk V.V. // J. Physiol. Biochem. - 1999. - Vol. 55., №4. - P.301-308.

## ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ В ПОСТРАДИАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Лукша Л.С.

*Институт радиобиологии НАН Беларуси, Минск*

### **Введение**

Сравнительно недавно обнаруженные свойства и функции эндотелиального слоя изменили представления о повреждении эндотелиальных клеток, в том числе и после облучения, как о лизисе, слушивании и эрозии тканевых элементов. Стало очевидным, что менее выраженной степенью повреждения являются функциональные изменения – изменения выделения, поглощения и метаболизма различных веществ эндотелием. Очевидно, что такого рода повреждения могут возникать при различного рода воздействиях, когда не удастся зарегистрировать существенных морфологических изменений.