

АКТИВИРУЕМЫЕ КАЛЬЦИЕМ КАЛИЕВЫЕ КАНАЛЫ (ВК_{Ca}-КАНАЛЫ) И ПОСТСТРЕССОРНАЯ КАНАЛОПАТИЯ

*С.С. Скринаус, А.П. Солодков**
*Витебск, УО «ВГМУ»; *УО «ВГУ им. П.М.Машерова»*

В последнее время в литературных источниках все чаще встречается термин «каналопатия», что связано с открытием более тонких механизмов различных заболеваний. Каналопатии являются группой наследственных или приобретенных заболеваний, связанных с нарушением структуры и функции ионных каналов мембранах мышечных или нервных клеток и их волокон (это некоторые формы врожденных миопатий, параличей, атаксий и другие). Каналопатия бывает наследственная и приобретенная. Приобретенная каналопатия описана в настоящее время в нервных клетках и в мышечной ткани (в том числе и в клетках сердца). Термин «приобретенные каналопатии», то есть нарушение функции нормального с генетической точки зрения канала, достаточно широко встречается в современной литературе [8, 11]. Приобретенная каналопатия может возникать при аутоиммунных повреждениях или приеме лекарственных препаратов (антибиотики, антигистаминные и антипсихотические лекарственные препараты) [11].

При длительном эмоциональном стрессе происходят значительные нарушения как системного, так и локального кровообращения, что приводит к таким сердечно-сосудистым заболеваниям, как артериальная гипертензия, инфаркт миокарда. Важную роль в механизмах нарушения локального кровотока и тонуса сосудов сердца при стрессе может играть как дисфункция эндотелия, так и гладкомышечных клеток, в частности, нарушение функций их калиевых каналов [5, 12]. Особый интерес представляют активируемые кальцием калиевые каналы большой проводимости (ВК_{Ca}-каналы), расположенные в гладкомышечных клетках сосудистой стенки и участвующие в регуляции сосудистого тонуса [6, 7]. **Цель.** Охарактеризовать роль ВК_{Ca}-каналов в развитии постстрессорной каналопатии.

Постстрессорные нарушения тонуса коронарных сосудов. Впервые термин «постстрессорная каналопатия» нами был опубликован в 2007 году в отношении АТФ-чувствительных калиевых каналов, которые также играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса [1]. В дальнейших исследованиях мы показали новый механизм изменения функциональной активности ВК_{Ca}-каналов, который заключается в изменении редокс-состояния клеток, в основе чего лежит окисление и нитрозилирование сульфгидрильных групп цистеина белковых молекул, входящих в состав данных каналов [2, 3]. Окисление SH-групп в значительной степени уменьшает проницаемость ВК_{Ca}-каналов, как это, по-видимому, наблюдается и при стрессе [2].

ВК_{Ca}-каналы гладкомышечных клеток коронарных сосудов представляют собой механизм противодействия сокращению гладких миоцитов стенки сосудов сердца, который активируется увеличением внутриклеточной концентрации ионов кальция, находится под контролем эндотелиального монооксида азота и редокс-системы глутатиона [6, 7]. При подавлении функции этого механизма ослабляется дилатационная способность гладкомышечных клеток сосудов сердца, что составляет основу понятия повреждающего действия стресса на активность калиевых каналов. Было показано, что удаление гена кодирующего β1-субъединицу кальцийактивируемых калиевых каналов большой проводимости приводит к увеличению сосудистого тонуса и развитию диастолической гипертензии, а также левожелудочковой гипертрофии, диастолической перегрузке, к атаксии, недержанию мочи и эректильной дисфункции [6].

Таким образом, под влиянием иммобилизационного стресса снижается вклад VK_{Ca} -каналов в регуляцию сосудистого тонуса, что может сопровождаться появлением предрасположенности к чрезмерному сокращению гладкомышечных клеток артериальных сосудов в различных органах.

Фармакологические и нефармакологические методы коррекции функциональной активности калиевых каналов. Актуальным является вопрос о возможностях профилактики влияния стресса на функциональную активность калиевых каналов. В наших исследованиях было показано, что предварительная адаптация к коротким стрессорным воздействиям не только предупреждает снижение функциональной активности VK_{Ca} -каналов, но даже повышает их активность. В настоящее время наиболее хорошо изучена возможность использования N-ацетил-L-цистеина при экспериментальном шоке, канцерогенезе и экспериментальной сердечно-сосудистой патологии [9]. Установлено, что предварительное введение N-ацетил-L-цистеина предупреждает повреждение ДНК макрофагов и снижает содержание пероксинитрита в сыворотке крови крыс при зимозан-индуцированном шоке. В клинической практике N-ацетил-L-цистеин применяется для лечения острых заболеваний бронхо-легочной системы и хронических неспецифических заболеваний легких [10]. Результаты проведенных исследований позволяют предполагать, что подобно адаптации N-ацетил-L-цистеин вызывает активацию стресс-лимитирующих систем (антиоксидантной, глутатиона) и, таким образом, не только проявляет свойства низкомолекулярного тиолсодержащего антиоксиданта, но и является соединением, оказывающим действие на редокс-систему глутатиона клеток.

Вывод. Изменение функциональной активности калиевых каналов, в частности, вызываемые иммобилизационным стрессом, по-видимому, можно рассматривать как элемент постстрессорной неспецифической приобретенной каналопатии.

Список литературы

1. Лазуко, С.С. Адаптация к коротким стрессорным воздействиям предупреждает постстрессорное нарушение чувствительности коронарных сосудов к активаторам КАТФ-каналов / С.С. Лазуко, А.П. Солодков // «Вестн. ВГМУ». – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 29–38.
2. Майорова, С.С. Редокс-регуляция и функциональная активность кальцийактивируемых калиевых каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов / С.С. Майорова, А.П. Солодков // Журн. Гродн. госуд. мед. ун-та. – 2009. – Т. 2, № 26. – С. 122–125.
3. Майорова, С.С. Влияние адаптации к коротким стрессорным воздействиям и предварительного введения N-ацетил-L-цистеина на постстрессорные изменения активности перекисного окисления липидов и редокс-системы глутатиона / С.С. Майорова // Вестн. ВГМУ. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 16–22.
4. Солодков А.П. Влияние стресса на индуцированные перфузионным потоком изменения тонуса сосудов почки // Проблемы теоретической медицины и фармации. – Витебск, 1997. – С.46-49.
5. Солодков, А.П. Дисфункция эндотелия и развитие каналопатии при стрессе / А.П. Солодков, С.С. Лазуко, С.С. Майорова // Артериальная гипертензия в аспекте решения проблемы демографической безопасности: материалы V Междунар. науч.-практ. конф. – Витебск, 2009. – С. 22–25.
6. Calcium-Activated Potassium Channels and the Regulation of Vascular Tone / J. Ledoux [et al.] // Physiology. – 2006. – Vol. 21, № 1. – P. 69–78.
7. Large-conductance, calcium-activated potassium channels: structural and functional implications // S. Ghata [et al.] // J. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 110. – P. 103–116.
8. Lindegger N. and Kass R. S., K^+ Channelopathies (Iks and Ikr). – <http://ressources.metapress.com>
9. N-acetylcysteine immobilization stress attenuate dysregulation of the endothelium-dependent coronary vascular tone induced by acute hemorrhage / L.Eu. Belyeva, V.I. Shebeko, A.P. Solodkov // EDHF 2002 / ed. P.Vanhoutte. / Taylor & Francis. – P.156–164.
10. N-acetylcysteine improves nitric oxide and alpha-adrenergic pathways in mesenteric beds of spontaneously hypertensive rats / H. Girouard [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2003. – Vol. 16, № 7. – P. 577–584.
11. Review article Cardiac channelopathies // Nature / E. Marban. – 2002 – Vol. 415, pp. 213-218.
12. Signal function of potassium channel – clinical aspects // Российский физиологический журнал / Magura I.S. [et al.] // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol.277. – P. H617-625.