

**Выводы.** При прогрессировании ИБС изменяются проявления активности нейтрофилов и их фермента МПО, снижается способность клеток формировать АФК при фагоцитозе и усиливается продукция АФК во внеклеточной среде, что может обуславливать усиление процессов окисления и нитрозилирования и повреждение биомолекул.

## **ТИОЛСОДЕРЖАЩИЙ АНТИОКСИДАНТ N-АЦЕТИЛ-L-ЦИСТЕИН ПРЕДУПРЕЖДАЕТ СНИЖЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КАЛЬЦИЙАКТИВИРУЕМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ БОЛЬШОЙ ПРОВОДИМОСТИ КРОНАРНЫХ СОСУДОВ, ВЫЗВАННОЕ ИММОБИЛИЗАЦИОННЫМ СТРЕССОМ**

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

**Актуальность.** Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной заболеваемости и смертности в большинстве экономически развитых стран. К независимым факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний Европейское кардиологическое общество относит стресс [1]. Показано снижение функциональной активности АТФ-чувствительных калиевых каналов после 6-часового иммобилизационного стресса, при этом уменьшается чувствительность  $K_{\text{АТФ}}$ -каналов к их активаторам и возрастает предрасположенность к коронарному спазму [4]. Это дало возможность предположить, что в процессе иммобилизационного стресса развивается постстрессорная каналопатия. Проблема минимизации влияния стресса и восстановления постстрессорных нарушений у человека приобретает особую актуальность [2]. В последнее время большое внимание уделяется антиоксидантным препаратам [3]. Продемонстрировано, что предварительное введение тиолсодержащего антиоксиданта N-ацетил-L-цистеина восстанавливает регуляторную роль супероксид-анионов в изолированных сердцах крыс, перенесших кратковременный и долговременный стресс [6]. Неизученным остается вопрос о том, как влияет иммобилизационный стресс на функциональную активность  $VK_{\text{Ca}}$ -калиевых каналов, а также возможность профилактики тиолсодержащим антиоксидантом N-ацетил-L-цистеином.

**Цель исследования:** выяснить возможность профилактики постстрессорных нарушений функциональной активности  $VK_{\text{Ca}}$ -калиевых каналов тиолсодержащим антиоксидантом N-ацетил-L-цистеином.

**Материалы и методы.** Объемную скорость коронарного потока (ОСКП) и сократительную функцию миокарда изучали на препаратах изолированного сердца крыс – самок, перфузируемых в условиях постоянного давления, в полость левого желудочка которого вводили латексный баллончик постоянного объема. Сердце находилось в установке для перфузии изолированного сердца мелких лабораторных животных ИИ-SR тип 844/1 (HSE-НА, ФРГ), оборудованной датчиками для измерения объемной скорости коронарного потока (1RB-проточный, для флуометра TTFM тип 700,

HSE), аортального и развиваемого внутрижелудочкового давления (Isotec pressure transducer), связанных с модулями для измерения давления ТАМ-А, HSE-НА. Все измерительное оборудование было соединено с компьютером, в котором при помощи программы ACAD (HSE, ФРГ) проводилась регистрация и обработка измеряемых показателей. На первом этапе эксперимента сердце перфузировали раствором Кребса-Хензеляйта, содержащим, на втором – этим же раствором, но с добавлением тетраэтиламмония (ТЭА, 1 мМ). В ходе опыта перфузионное давление ступенчато повышали от 40 до 120 мм рт. ст. с шагом в 20 мм рт. ст. (коронарная ауторегуляция). За один час до начала эксперимента животным внутривенно вводили низкомолекулярный тиолсодержащий антиоксидант N-ацетил-L-цистеин (40 мг/кг, pH раствора 7,3-7,4, Sigma USA). Содержание нитратов/нитритов анализировали модифицированным спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса. Восстановленный и окисленный глутатион в эритроцитах определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с учетом гематокрита. Оценку активности процесса перекисного окисления липидов и общую антиоксидантную активность в плазме крови производили на биохемилюминиметре БХЛ-06 (Россия) по методу Владимиров Ю.А., 2000.

Цифровой материал обработали общепринятыми методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и программы "Statistica 6.0".

**Результаты исследования.** В изолированных сердцах крыс, перфузируемых раствором Кребса-Хензеляйта, после блокады  $ВК_{Ca}$ -каналов тетраэтиламмонием, наблюдалось снижение объемной скорости коронарного потока (ОСКП) при перфузионном давлении 80-120 мм рт.ст. в среднем на 23%, при этом индекс ауторегуляции увеличивался на 28%. Максимальный гиперемический коронарный поток, определяемый при перфузионном давлении 80 и 120 мм рт.ст., снизился в среднем на 25%. Коронарный расширительный резерв, развиваемое внутрижелудочковое давление и интенсивность перфузии не изменялись. Таким образом, можно заключить, что в контрольной группе животных действие тетраэтиламмония наблюдалось только в момент сокращения стенки сосудов сердца в ответ на повышение перфузионного давления, т.е. в области ауторегуляции.

Введение в коронарное русло изолированного сердца крыс, перенесших 6-часовую иммобилизацию, тетраэтиламмония сопровождалось снижением объемной скорости коронарного потока при перфузионном давлении 100-120 мм рт.ст. на 10% (рис.1А) и увеличением индекса ауторегуляции в среднем на 25%, что было выражено в меньшей степени, чем в контроле. Данный факт, очевидно, свидетельствует об ослаблении ответной реакции сосудов сердца на тетраэтиламмоний. В тоже время максимальный гиперемический коронарный поток и коронарный расширительный резерв в сердцах крыс, перенесших стресс после действия тетраэтиламмония, не изменялись (в контроле максимальный гиперемический коронарный поток снижался на 25%). Коронарный расширительный резерв, развиваемое внутрижелудочковое давление и интенсивность перфузии миокарда оставались

такими же, как и в сердцах животных, перенесших стресс и не обработанных тетраэтиламмонием. 6-часовая иммобилизация сопровождалась выраженной активацией свободнорадикального окисления липидов (интенсивность перекисного окисления липидов увеличилась на 13%, антиоксидантная активность снизилась на 16%) и гиперпродукцией монооксида азота (концентрация  $\text{NO}_2/\text{NO}_3$  в плазме крови увеличилась на 35%). Данная активация окислительного и нитрозилирующего стресса происходила на фоне уменьшения соотношения концентраций восстановленного и окисленного глутатиона в сторону увеличения окисленного на 46%. Таким образом, иммобилизационный стресс существенно изменил состояние редокс-системы глутатиона, имеющей важное значение в сохранении на постоянном уровне SH-групп белковых молекул, во многом определяющих их функциональную активность.

В контрольной группе животных предварительное внутрибрюшинное введение N-ацетил-L-цистеина не оказало выраженного влияния на функциональную активность  $\text{VK}_{\text{Ca}}$ -калиевых каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов.

Предварительное введение N-ацетил-L-цистеина у крыс полностью предупредило постстрессорное коронарное потоки и развиваемого внутрижелудочкового давления. В группе животных перенесших 6-часовую иммобилизацию на фоне предварительного внутрибрюшинного введения N-ацетил-L-цистеина введение N-ацетил-L-цистеина приводило к изменениям коронарного потока в той же степени, как и в контрольной группе до иммобилизации.

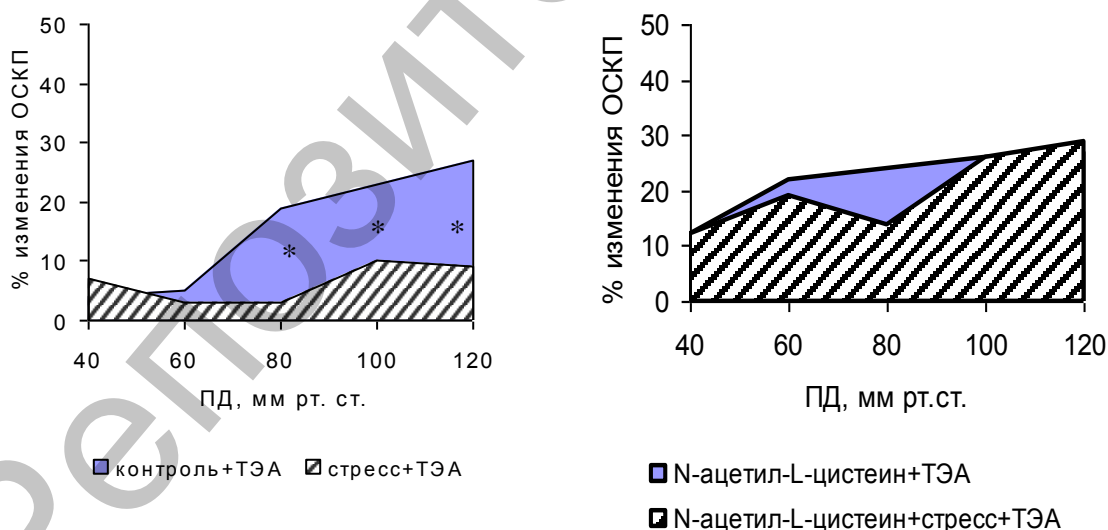


Рисунок 1 - Влияние тетраэтиламмония на изменения объемной скорости коронарного потока у животных, перенесших стресс после предварительного введения N-ацетил-L-цистеина. \* -  $p < 0,05$  по сравнению с группой контроль

Предварительное введение N-ацетил-L-цистеина в контрольной группе животных не оказывало влияния на интенсивность перекисного окисления липидов, антиоксидантную активность и концентрацию NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> в плазме, а также полностью предупредило изменение данных показателей при стрессе. В группе животных, перенесших стресс после предварительного внутрибрюшинного введения N-ацетил-L-цистеина, тиол/дисульфидное соотношение оставалось таким же, как и в контроле. 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.

#### Выводы

1. Стресс снижает тетраэтиламмонийзависимую функциональную активность ВК<sub>Ca</sub>-каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов на фоне увеличения перекисного окисления липидов, снижения антиоксидантной активности в плазме, увеличения содержания продуктов деградации монооксида азота в плазме и изменения редокс-состояния клеток в сторону окисленного глутатиона.
2. Предварительное введение N-ацетил-L-цистеина предупреждает постстрессорные изменения тонуса коронарных сосудов, снижение функциональной активности ВК<sub>Ca</sub>-калиевых каналов.
3. N-ацетил-L-цистеин предупреждает постстрессорную активацию перекисного окисления липидов, снижение антиоксидантной активности, избыточное накопление продуктов деградации монооксида азота и изменение тиол/дисульфидного соотношения.

#### Список литературы

1. Антропова, О.Н. Профессиональный стресс и развитие стресс индуцированной гипертонии / О.Н. Антропова [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 6. – С.27–30.
2. Горбат, Т.В. Современные представления о стрессиндуцированной артериальной гипертензии / Т.В. Горбат, Т.А. Нечесова // Здоровоохранение. – 2007. – № 7. – С.36–38.
3. Дорошенко А.С. Влияние N-ацетил-L-цистеина на тонус коронарных сосудов и сократительную активность миокарда при иммобилизационном стрессе / А.С. Дорошенко, А.П. Солодков, В.И. Шебеко // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Труды III республиканской научно-практической конференции. – Витебск. – 2004. – С. 88–92.
4. Лазуко, С.С. Адаптация к коротким стрессорным воздействиям предупреждает постстрессорное нарушение чувствительности коронарных сосудов к активаторам КАТФ-каналов / С.С. Лазуко, А.П. Солодков // «Вестник Витебского государственного медицинского университета». – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 29–38.
5. 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.by P.Vanhoutte. –Taylor & Francis. – P.156–164.