УДК 616.12-008.331.1:613.86

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ АДРЕНОЗАВИСИМОЙ ВАЗОРЕЛАКСАЦИИ ПРИ РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

О.В. Семячкина-Глушковская, Т.Г. Анищенко. В.А. Бердникова, Я.В. Кузнецова, А.С. Кузнецова, И.А. Семячкин-Глушковский, С.В. Капралов

ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», г. Саратов, glushkovskaya@mail.ru

Механизмы нарушения бета 2-адренозависимой вазорелаксации различны на этапах формирования и прогрессирования АГ. Латентная форма АГ характеризуется снижением активности $К_{АТФ}$-каналов и отсутствием каких-либо изменений в NO-зависимых процессах вазодилатации. Прогрессирование АГ сопровождается усугублением первичных нарушений в деятельности КАТФ-каналов и сопутствующим снижением в активности системы генерации NO.

Ключевые слова: β2-адренорецепторы, гипертония.

MECHANISMS UNDERLYING DISORDERS IN ADRENOMEDIATED VASORELAXATION DURING DEVELOPMENT OF HYPERTENSION

O.V. Semaychkina-Glushkovskaya, T.G. Anishchenko, V.A. Berdnikova, Ya.V. Kuznecova, A.S. Kuznecova, I.A. Semaychkin-Glushkovskij, S.V. Kapralov

Saratov State University, Saratov
glushkovskaya@mail.ru

Mechanisms responsible for disorders in β2-adrenomediated vasorelaxation are different during formation and progression of hypertension. The masked form of hypertension is characterized by decrease in activity of KATP-channels but not in NO-depended vasodilation mechanism. The established hypertension is accompanied by progression of first pathological changes in function of KATP-channels and additionally by decrease in activity of NOergic system.

Key words: $β_2$-adrenoreceptors, hypertension.

Адренергическая гиперреактивность рассматривается как один из ключевых звеньев в современной концепции генеза различных форм артериальной гипертонии (АГ). В наших исследованиях на модели стресс-индуцированной АГ была выявлена взаимосвязь между высокой кардиоваскулярной стресс-реактивностью у гипертензивных

объектов и повышением плотности/чувствительности адренорецепторов, которые вовлекаются в прессорные и хронотропные эффекты стресса. Наиболее важным открытием в этой области явился тот факт, что уже на латентной стадии развития стресс-индуцированной АГ у животных отмечаются изменения в кардиоваскулярной стресс-реактивности, подобные таковым у крыс с устойчивой формой болезни – прессорные эффекты стресса, не изменяясь по интенсивности, существенно пролонгируются во времени [1]. Исследуя причины данного феномена с акцентом на изучении роли адренергических влияний, мы не обнаружили каких-либо изменений в прессорных механизмах активации адренорецепторов на стадии предгипертонии. Однако в этих условиях чувствительность β_2-адренорецепторов, обеспечивающих вазорелаксацию, существенно снижается и прогрессирует по мере развития заболевания. Отметим, что нарушения адренозависимой вазорелаксации констатируются и в клинических исследованиях у людей, предрасположенных к АГ по наследственному фактору [7]. За последние годы в научной литературе накоплено большое количество данных, отражающих перспективность использования фармакологического тестирования чувствительности β_2-адренорецепторов к их стимуляции в качестве маркера ранних форм гипертонии [5]. В опытах с подсадкой гена с повышенной экспрессией β_2-адренорецепторов в сосуды гипертензивным объектам была показана перспективность использования такого воздействия в качестве антигипертензивной терапии [4]. Эти факты делают актуальным изучение механизмов, лежащих в основе нарушения адренозависимой вазорелаксации при развитии АГ.

Поскольку акцент научных исследований многие годы был сконцентрирован на изучении механизмов прессорных эффектов симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему, работы, посвященные анализу причин нарушения адренозависимой вазорелаксации у гипертоников носили в основном феноменологический характер.

Что известно в этой области к настоящему времени? В ряде работ была выявлена взаимосвязь между эндотелиальными (в частности, оксидом азота (NO)) и адренергическими механизмами вазорелаксации [3]. С использованием радиологических методов была показана топография β_2-адренорецепторов непосредственно на эндотелии [8]. Однако некоторые ученые подвергают сомнению указанную точку зрения, не обнаружив какой-либо связи между NO-ергическими влияниями и деятельностью β_2-адренорецепторов [6]. В последние годы сформировалась устойчивая тенденция к признанию важной роли КАТФ-каналов в механизмах адренозависимой вазорелаксации [9]. Таким образом, противоречивость экспериментальных данных затрудняет формирование обобщенной точки зрения о механизмах β_2-адренозависимой вазодилатации и особенно их роли в формировании гипертензивного статуса.

Цель исследований

Изучение механизмов β_2-адренозависимой вазорелаксации в норме и при развитии артериальной гипертонии.

Материалы и методы

Исследования выполнены на 97 нормотензивных и гипертензивных [2] самцах крыс. Запись сигналов кровяного дав-

ления осуществляли на компьютерно-вычислительном комплексе для прямой регистрации артериального давления (ср. АД) у мелких животных (Power Lab/400 ML 401, ID Instruments, 2002, Австралия) с программным обеспечением Chart 4, оснащенном датчиками кровяного давления (MLT0699, Power Lab, ID Instruments). Введение фармакологических препаратов: изопротеренола — β_2-адреноагонист (Sigma, 0,5 мкг/кг, 0,05 мкг/кг, 0,005 мкг/кг, iv), глибенкламида – блокатор КАТФ-каналов (Sigma, 2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, iv), индометацина — блокатор простациклина PGI2 (Sopharma, Bulgaria, 1 мг/кг, 2,5 мг/кг, 5 мг/ кг, iv), NG-nitro-L-arginine-methyl ester — блокатор NO-синтазы (L-NAME, Sigma, 2,5 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, iv) осуществляли через полиэтиленовый катетер, вживленный в яремную вену под общим нембуталовым наркозом (0,40 мг/кг, ip). Для статистической обработки использовали пакет программ Statistica 5.0. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты исследования

Введение изопротеренола, стимулирующего β_2-адрено-зависимую вазорелаксацию, сопровождалось развитием гипотензивных реакций. При этом уже на начальных стадиях формирования гипертензивного статуса (предгипертензивная группа) отмечалось снижение сосудистой чувствительности к изопротеренолу. По мере развития заболевания наблюдалось прогрессирование указанных нарушений. Так, у животных с устойчивой артериальной гипертонией отмечалось более существенное снижение гипотензивных эффектов изопротеренола по сравнению с контролем, чем в предгипертензивной группе (рис. 1).

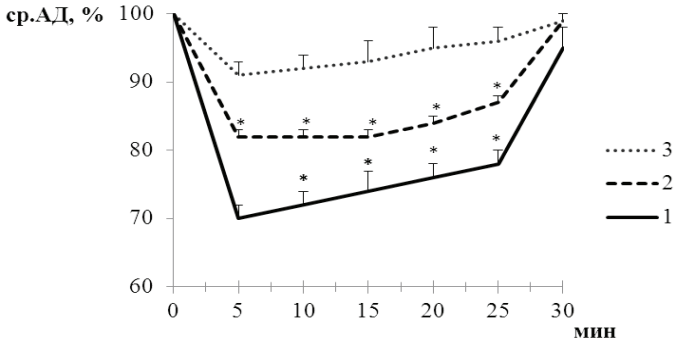

*Рис. 1. Изменение среднего артериального давления (ср.АД, %) под влиянием изопротеренола, $p<0,05$ относительно: * – базальных значений, † – нормотензивной группы*

1 – нормотензивная группа; 2 – предгипертензивная группа; 3 – гипертензивная группа

Поскольку основными механизмами вазорелаксации является активация эндотелиальных факторов, включающих NO и PGI2, а также стимуляцию К+-каналов,

в данных опытах изучалось влияние блокады этих трех ключевых звеньев вазодилатации на сосудистые эффекты изопротеренола у нормотензивных и гипертензивных животных.

У нормотензивных крыс предварительная блокада NO-синтазы путем введения L-NAME вызывала дозозависимое снижение сосудистой чувствительности к изопротеренолу (рис. 2а). Предварительная блокада $К_{АТФ}$-каналов глибенкламидом также индуцировала дозозависимое подавление гипотензивных эффектов изопротеренола (рис. 2б).

Предварительная блокада PGI2 индометацином не сопровождалась какими-либо изменениями в сосудистых эффектах изопротеренола. Гипотензивные реакции на фоне введения индометацин+изопротеренол были примерно одинаковыми как по амплитуде, так и по длительности по сравнению с группой крыс, получающих только изопротеренол.

Поскольку в ходе эксперимента были выявлены эффекты блокады продукции NO и активности $К_{АТФ}$-каналов, а не PGI2 на сосудистую чувствительность к изопротеренолу, далее тестировались гипотензивные реакции изопротеренола на фоне одновременного введения L-NAME (10 мг/кг) и глибенкламида (10 мг/кг). Предварительная блокада синтеза

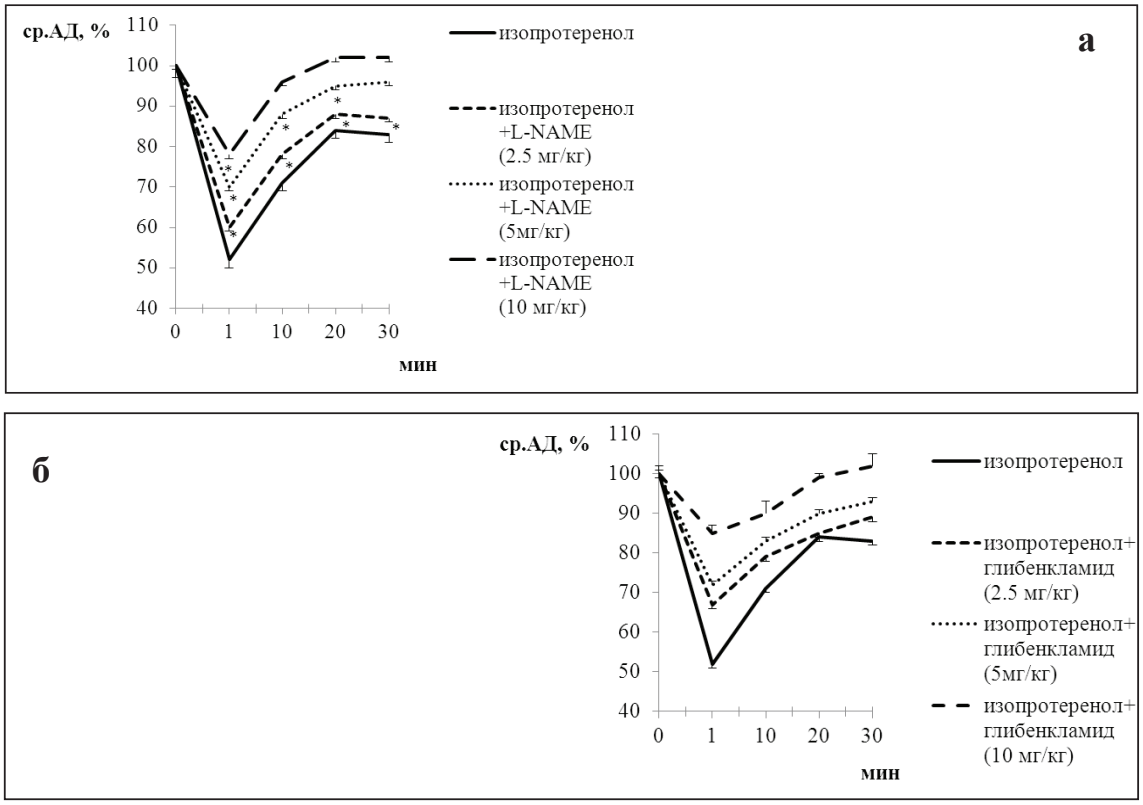

*Рис. 2. Изменение среднего артериального давления (ср.АД, %) под влиянием изопротеренола на фоне предварительной блокады NO-синтазы (А) и КАТФ-каналов (Б) у нормотензивных крыс; * – p<0,05 относительно базальных значений*

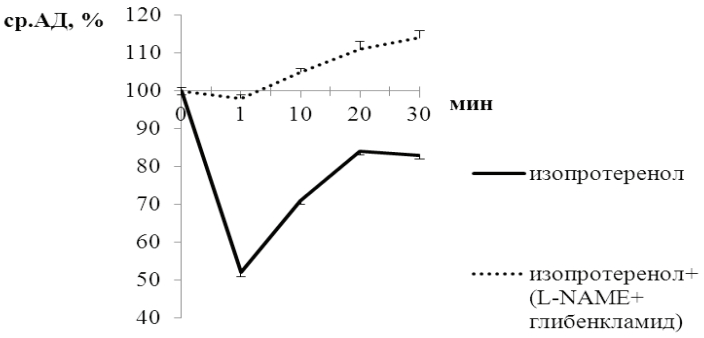

*Рис. 3. Изменение среднего артериального давления (ср.АД, %) под влиянием изопротеренола на фоне двойной блокады NO-синтазы и $К_{АТФ}$-каналов у нормотензивных крыс; * – p<0,05 относительно базальных значений*

NO и $К_{АТФ}$-каналов полностью предотвращала способность изопротеренола к вазорелаксации (рис.3).

Таким образом, результаты экспериментов показали, что дилатация сосудов, вызванная активацией бета$_2$-адренорецепторов, осуществляется активацией $К_{АТФ}$-каналов и синтеза NO, но не PGI2.

В ряде исследований, направленных на изучение взаимосвязи между β_2-адренозависимыми и эндотелиальными/неэндотелиальными механизмами вазорелаксации, было обнаружено, во-первых, что введение различных блокаторов синтеза NO частично ингибирует гипотензивные эффекты препаратов, стимулирующих активность β_2-адренорецепторов [3], а во-вторых, в опытах in vitro на коронарных артериях кошек было обнаружено, что изопротеренол усиливает эффекты ацетилхолина за счет повышения активности КАТФ-каналов [9]. Эти факты органично согласуется с результатами, полученными в ходе данного этапа экспериментов.

На основе полученных результатов, свидетельствующих о вовлечении $К_{АТФ}$-каналов и NO в механизмы бета$_2$-адренозависимой вазорелаксации, в следующей серии опытов изучалась активность этих факторов у крыс на разных этапах развития АГ.

Результаты исследования показали, что уже на начальных этапах формирования АГ отмечалось снижение сосудистой чувствительности к блокаде $К_{АТФ}$-каналов. Действительно, в предгипертензивной группе амплитуда снижении ср.АД глибенкламидом была ниже в 2,2 раза (p<0,05), чем у нормотензивных крыс (рис. 4а). Однако по длительности гипотензивных эффектов глибенкламида не были обнаружены различия между экспериментальными группами.

Прогрессирование АГ сопровождалось усугублением нарушений в механизмах вазорелаксации, связанных с активацией $К_{АТФ}$-каналов. Так, амплитуда снижения ср.АД в ответ на введение глибенкламида у гипертензивных крыс была ниже в 3,8 раза (p<0,05) по сравнению с нормотензивными

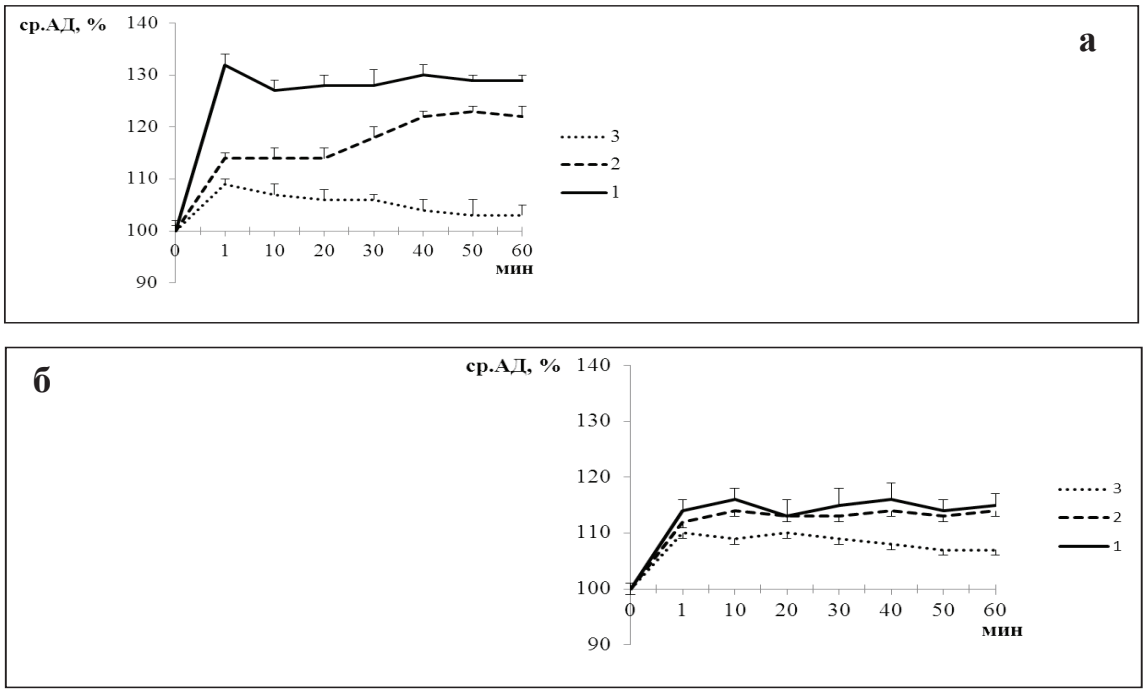

*Рис. 4. Изменение среднего артериального давления (ср.АД, %) под влиянием блокады КАТФ-каналов (А) и NO-синтазы (Б) в 1 – нормотензивной, 2 – предгипертензивной, 3 – гипертензивной группах; * — p<0,05 относительно базальных значений, † – нормотензивной группы*

животными (рис. 4а). При этом длительность гипотензивных эффектов глибенкламида у первых была существенно снижена, чем у вторых.

Сосудистая чувствительность к введению L-NAME (рис. 4а,б), равно как и содержание NO в крови, не различались между предгипертензивной и нормотензивной группами (0,42 мкг/мл против 0,38 мкл/ мл — для NO в крови), но существенно снижались у гипертензивных животных (0,42 мкл/мл против 0,22 мкл/мл, p<0,05 — для NO в крови).

Таким образом, механизмы нарушения бета$_2$-адренозависимой вазорелаксации различны на этапах формирования и прогрессирования АГ. Латентная форма АГ характеризуется снижением активности $К_{АТФ}$-каналов и отсутствием каких-либо изменений в NO-зависимых процессах вазодилатации. Прогрессирование АГ сопровождается усугублением первичных нарушений в деятельности $К_{АТФ}$- каналов и сопутствующим снижением в активности системы генерации NO.

Список литературы

1. Семячкина-Глушковская О.В., Анищенко Т.Г., Бердникова В.А., Кузнецова А.С., Кузнецова Я.В., Семячкин-Глушковский И.А. Кардиоваскулярная стресс-реактивность как индикатор развития гипертонии // Известия Самарского научного центра Россий-

ской академии наук. — 2009. — Т. 11, — № 1 (5). — С. 1027–1030.

2. Патент РФ № 68280/33, 27.11.2007.

3. Dawes M., Chowienczyk P.J., Ritter J.M. Effects of inhibition of the L-arginine/ nitric oxide pathway on vasodilation caused by β-adrenergic agonists in human forearm // Circulation. — 1997. — Vol. 95. — P. 2293–2297.

4. Iaccarino G. $ß_2$ -Adrenergic receptor gene delivery to the endothelium corrects impaired adrenergic vasorelaxation in hypertension / G. Iaccarino, E. Cipolletta, A. Fiorillo, et al. // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 349.

5. Masuo K. $ß_2$- and $ß_3$-adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years / K. Masuo, T. Katsuya, Y. Fu et al. // Circulation. — 2005. — Vol. 111. — P. 3429–3434.

6. Moncada S., Rees D.D., Schulz R.M. Palmer Development and mechanism of a specific supersensitivity to nitrovasodilators after inhibition of vascular nitric oxide synthesis in vivo // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1991. — Vol. 88. — P. 2166–2170.

7. Schlaich M. $Beta_2$-adrenoreceptor-mediated, nitric-oxide-dependent vasodilatation is abnormal in early hypertension: restoration by L-arginine / Ahlers B., Parnell M. // J. Hyper. — 2004, 22(10): 1917–1925.

8. Summers R.J., Molenaar R.J., Stephenson J.A., Jones C.R. Autoradiographic localization of receptors in the mammalian cardiovascular system // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1987. — Vol. 14. — P. 437–447.

9. Wang Y.G., Lipsius S.L. Beta-adrenergic stimulation induces acetylcholine to activate ATP-sensitive K+ current in cat arterial myocytes // Circ. Res. — 1995. — Vol. 77(3). — P. 565–574.

Работа была поддержана Федеральной целевой программой «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (Государственный контракт № П441)