

ВЛИЯНИЕ АКТИВАЦИИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА НА ТОНУС КОРОНАРНЫХ И ПОЧЕЧНЫХ СОСУДОВ

Активация системы комплемента (СК) может приводить к выраженному повреждению органов и тканей. Механизмы повреждающего действия СК являются комплексными [5]. Имеются основания считать, что патогенное влияние СК на органы и ткани реализуется, во-первых, через прямое воздействие СК, во-вторых, через активацию ряда клеток-мишеней и, в-третьих, через нарушение кровообращения [3, 5]. Механизмы нарушения кровообращения в условиях активации СК изучены недостаточно. Влияние системы комплемента на кровообращение может быть опосредовано освобождением гистамина, эйкозаноидов, фактора активации тромбоцитов, прямым повреждением миокарда мембраноатакующими комплексами, а также нарушением эндотелийзависимой регуляции сосудистого тонуса [2, 3, 6].

Цель работы - определить влияние внутрисосудистой активации СК на тонус коронарных и почечных сосудов.

Материалы и методы. *Опыты выполнены на наркотизированных нембуталом (60 мг/кг, внутривенно) крысах-самках массой 180-200 г. Моделирование внутрисосудистой активации СК осуществляли двумя способами: 1) путем повторных внутривенных инъекций зимозана в разовой дозе 10 мг/кг с 20-минутными интервалами; 2) путем внутрисосудистого введения (0,05 мл/мин/100 г) гомологичной плазмы крови, предварительно активированной зимозаном в стандартных условиях (ЗАП) [4, 7]. Активирующая комплемент доза зимозана составляла 20 мг/мл, время инкубации 30 минут при температуре 37°C. Контрольным крысам внутривенно вводили 0,154 М раствор NaCl или плазму с инактивированной прогреванием (56°C, 60 минут) системой комплемента, которую затем инкубировали в течение 60 минут при 37°C с зимозаном в концентрации 20 мг/мл (тЗАП) [4]. Степень внутрисосудистой активации СК контролировали по снижению СН50, а также по снижению функциональной активности С3 и С5 в образцах крови, полученных после введения зимозана [1].*

После окончания введения зимозана, активированной зимозаном плазмы крови или соответствующих контрольных растворов выделяли сердце или почку, катетеризировали их и помещали в термостатируемую камеру. Сердца сокращались с навязанной электростимулятором частотой 240 в минуту. Перфузию сердца и почки (через аорту и почечную артерию, соответственно) осуществляли раствором Кребса-Хензелейта (рН 7,3-7,4; t=37°C; насыщенного 95% O₂ и 5% CO₂) в условиях постоянного потока. В растворе, используемом для перфузии сердца, присутствовал простагландин F_{2a} (10⁻⁷ М). Исходная объемная скорость перфузии (ОСП) составляла 4,0 мл/мин. При перфузии почки ОСП ступенчато увеличивали до 10,0, а затем до 12,5 и 15,0 мл/мин, с интервалом в 3 минуты. Ингибирование NO-синтазы вызывали L-NG-монометил-аргинином (LNММА). Перфузионное давление (ПД) в почечных и коронарных сосудах измеряли электроманометром ЕМТ-311 и регистрировали на самописце ЕЗ-2. Цифровой материал обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Последовательное внутривенное введение зимозана сопровождалось прогрессирующим уменьшением общей гемолитической активности СК, а также функциональной активности компонентов С3 и С5 в крови. После шестикратного внутривенного введения зимозана отмечалось выраженное уменьшение показателя СН50 (37±10 ед/мл, против 517±46 ед/мл в контроле), а также уменьшение функциональной активности С3 (590±133 ед/мл, против 4924±444 ед/мл) и С5 (416±65 ед/мл, против 2486±200 ед/мл).

Результаты и обсуждение

Величина исходного ПД в коронарных сосудах после 30, 60 и 120-минутной внутрисосудистой активации СК при ОСП 4,0 мл/мин не отличалась от таковой в контроле. Введение LNММА (30, 100 и 300 мкМ) в перфузионный раствор приводило к увеличению коронарного ПД. При этом, прирост ПД после 30 и 60-минутной активации СК был практически таким же как и в контроле. После 120-минутной активации СК отмечался достоверно больший прирост коронарного ПД в ответ на LNММА (100 и 300 мкМ). В контроле ПД увеличивалось на 9,3±0,8 и 13,8±0,9 мм рт. ст., а после активации СК - на 17,5±0,8 и 24,7±0,8 мм рт. ст. Значит, двухчасовая внутрисосудистая активация СК повышала продукцию NO в коронарных сосудах. В тоже время, 120-минутная активация СК подавляла эндотелийзависимое расширение коронарных артерий, тонус которых был предварительно повышен хлоридом калия (34

мМ). Болюсное введение гистамина (3×10^{-3} М) снижало ПД на $32,1 \pm 3,6$ (% от прироста ПД в ответ на КС1) в контроле и на $14,8 \pm 1,7\%$ после активации СК. Ацетилхолин (100 мкМ) снижал ПД на $9,7 \pm 1,8\%$ после активации СК, против $17,9 \pm 2,3\%$ в контроле. Внутрисосудистая 120-минутная активация СК не вызывала достоверного уменьшения вазодилатации коронарных сосудов в ответ на действие нитропрусида натрия.

Внутриаортальная 40-минутная инфузия ЗАП привела к значительному нарушению механизмов регуляции тонуса почечных сосудов. Так, степень повышения почечного ПД при ступенчатом увеличении объемной скорости перфузии изолированной почки (до 10,0, а затем до 12,5 и 15,0 мл/мин) в условиях ингибирования NO-синтазы, была достоверно больше после инфузии продуктов активации СК ($184,7 \pm 8,7$; $196,9 \pm 8,9$; и $218,1 \pm 8,4$ мм рт. ст.), чем в контроле ($155,8 \pm 11,5$; $164,5 \pm 10,6$ и $189,9 \pm 9,1$ мм рт. ст.). Эти данные позволяют предполагать, что внутрисосудистая активация СК вызывает усиление продукции NO в почечных сосудах. Особенно интересные отличия обнаруживались при сравнении степени снижения ПД на 1, 2 и 3 минуте после быстрого увеличения ОСП от 4,0 до 10,0 мл/мин в контроле (тЗАП) и после инфузии ЗАП. Быстрое увеличение ОСП в условиях интактного образования NO вызывало в контроле вначале пикообразное повышение ПД с последующим его снижением. Степень снижения ПД, выраженная в процентах от первоначального прироста ПД, составила $15,6 \pm 2,9$; $24,6 \pm 3,8$ и $30,4 \pm 3,3\%$, соответственно. Ингибирование

продукции NO в изолированной почке практически полностью отменяло реакцию снижения ПД на 1 минуте и уменьшало выраженность этой реакции на 2 и 3 минутах после увеличения ОСП ($2,3 \pm 0,8$; $6,5 \pm 1,8$ и $11,9 \pm 2,6\%$). Значит, реакция снижения тонуса почечных сосудов при резком увеличении ОСП в существенной мере опосредована повышением продукции NO в эндотелиоцитах вследствие увеличения действия на них напряжения сдвига. Обратим внимание на то, что внутриаортальная инфузия ЗАП также практически полностью отменяла реакцию снижения ПД, наблюдающуюся на 1 минуте после увеличения ОСП ($5,9 \pm 1,1\%$, против $15,6 \pm 2,9\%$ в контроле). Инфузия ЗАП оказала меньшее влияние на степень снижения ПД на 2 и 3 минутах ($17,5 \pm 3,1$ и $24,2 \pm 3,5\%$). Отсюда, кажется вероятным, что внутрисосудистая активация СК нарушает ответ NO-синтазы эндотелиоцитов почечных сосудов (в частности, скорость ответа) на увеличение напряжения сдвига.

Таким образом, обнаруживается принципиальное сходство характера нарушения тонуса коронарных и почечных сосудов в условиях моделирования внутрисосудистой активации СК. Во-первых, при внутрисосудистой активации СК увеличивается образование NO в коронарных и почечных сосудах. Во-вторых, при активации СК снижается эндотелийзависимое расширение коронарных и почечных сосудов. Повреждающее действие СК на эндотелий может состоять, прежде всего, в нарушении функционирования механизмов, обеспечивающих ответ эндотелиоцитов на изменение напряжения сдвига.

Литература

1. Козлов Л. В., Крылова Ю. И., Чих В. Н., Молчанова Н. Н. // Биоорганическая химия.-1982.-Т.8., N.5.-С.652-659.
2. Шебеко В. И., Солодков А. П., Родионов Ю. Я. // Докл. АН СССР.-1989.-Т.309, N.3.-С.753-756.
3. Шебеко В. И., Родионов Ю. Я. // Тер. архив.-1994.-Т.66, N.4.-С.76-82
4. Hammerschmidt D. E., Harris P. D., Wayland J. H., et al. // Am. J. Pathol.-1981.-V.102, N.2.-P.146-150.
5. Makrides S. C. // Pharmacol. Rev.-1998.-V.50, N.1.-P.59-87.
6. Shebeko V. I. // J. Molec. Med.-1997.-V.75, N.5.-P.B19.
7. Shirmer W. J., Shirmer J. M., Naff G. B., et al. // Arch. Surgery.-1988.-V.123, N.3.-P.316-321.