

Литература

1. Хотимченко Ю.С., Ковалев В.В., Савченко О.В., Зиганишина О.А. // Биология моря. — 2001. — Т. 27, № 3. — С. 151–162.
2. Chan F.K., Graham D.Y. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 19. — P. 1051–1061.
3. Del Valle J., Chey W.D., Scheiman J.M. // *Textbook of Gastroenterology*; 4th ed. / eds. T. Yamada, D.H. Alpers, N. Kaplowitz. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. — P. 1321–1376.
4. Elliott S.L., Ferris R.J., Giraud A.S. et al. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 1996. — Vol. 23. — P. 432–434.
5. Ferrucci F., Zucca E., Croci C. et al. // *Vet. Res.* — 2003. — Vol. 152. — P. 679–681.
6. Garcia Rodrigues L.A., Hernandez-Diaz S. // *Am. J. Epidemiol.* — 2004. — Vol. 159. — P. 23–31.
7. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L. et al. // *New Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 727–734.
8. Khotimchenko Y.S., Khotimchenko M.Y. // *Marine Drugs*. — 2004. — Vol. 2. — P. 108–122.
9. Levine L. // *Prostaglandins Leukot // Essent. Fatty Acids*. — 2001. — Vol. 65. — P. 31–35.
10. Lim C.H., Heatley R.V. // *Postgrad. Med. J.* — 2005. — Vol. 81. — P. 252–254.
11. Reeves J.J., Stables R. // *Br. J. Pharmacol.* — 1985. — Vol. 86. — P. 677–684.
12. Rifat-uz-Zaman, Akhtar M.S., Khan M.S. // *Intl. J. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 2. — P. 166–170.
13. Trommer H., Neubert R.H. // *Int J. Pharm.* — 2005. — Vol. 298. — P. 153–163.
14. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhasz L. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 719–726.
15. Yoshikawa T., Naito Y., Nakamura S., Kaneko T. // *Arzneim-Forsch / Drug Res.* — 1993. — Vol. 43. — P. 1327–1330.

Поступила в редакцию 09.07.2006.

PROPHYLACTIC EFFECT OF CALCIUM ALGINATE IN CASE OF INDOMETHACIN-INDUCED INJURIES OF MUCOUS COAT OF RAT'S STOMACH

M.Yu. Khotimchenko, T.G. Razina, N.V. Shilova, E.N. Amosova, S.G. Krylova, K.A. Lopatina, Yu.S. Khotimchenko, E.P. Zueva
Vladivostok State Medical University, SBRAMS (Tomsk Research Center) Research Institute of Pharmacology (Tomsk), FEBRAS Institute of Marine Biology (Vladivostok)

Summary — The authors have used the model of indomethacin-induced injuries of rat's stomach to assess gastroprotective action of calcium alginate, and revealed that preliminary intra-gastric introduction of calcium alginate hampers the formation of destructive injuries of mucous coat of stomach. The authors believe their findings allow to consider calcium alginate as drug intended to prevent ulcer-related injury caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 42–44.

УДК 611.136.46/5:615.849.19:546.172.6]-092

А.Е. Коцюба, Е.П. Беспалова, В.М. Черток

ВЛИЯНИЕ ОКСИДА АЗОТА НА РЕАКТИВНОСТЬ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЛАЗЕРОМ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: микроциркуляция, биомикроскопия, лазерное излучение, блокада NO-синтазы.

Как известно, низкоинтенсивное лазерное облучение (ЛО) способствует улучшению микроциркуляции в зоне воздействия, что напрямую связано с ускорением кровотока и дилатацией сосудов микроциркуляторного русла [1, 5, 7]. И хотя молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия ЛО обсуждаются в литературе лишь на уровне гипотез, предварительные результаты, полученные в последние годы, свидетельствуют о включении в этот процесс оксида азота [2, 4, 7]. Именно ему отводится функция эффективного звена в реализации положительных реакций, наблюдаемых в клинической практике при лазерном воздействии. Вместе с тем в литературе активно обсуждается вопрос о том, что широкий спектр фотофизических и фотохимических изменений в организме, вызываемый ЛО, не может обеспечиваться продукцией одного вещества, а является результатом действия

или взаимодействия различных «сигнальных» веществ [3, 9, 14]. Целью нашей работы явилось выяснение возможной роли оксида азота в реакции различных сосудов микроциркуляторного русла на ЛО.

Исследование выполнено на 68 белых беспородных крысах массой 250–270 г, которых наркотизировали путем внутримышечного введения раствора нембутала (5 мг на 100 г массы животного). Наркотизированных крыс помещали на термостатированный столик микроскопа и методом биомикроскопии изучали сосуды артериального и венозного звеньев микроциркуляторного русла брыжейки тонкой кишки в норме (контроль) и при различных воздействиях. У животных 1-й группы микрососуды исследовали при непрерывном облучении гелиево-неоновым лазером (ЛГН-108) с длиной волны 0,63 мкм и выходной мощностью 2 мВт. Кроме того, микрососуды изучали после введения крысам (2-я группа) в бедренную вену блокатора NO-синтазы L-NAME (2 мг/кг), а 3-й группе крыс через 5 мин после использования блокатора вводили еще L-аргинин (100 мг/кг). Животным 4-й группы ЛО проводили после предварительного введения в бедренную вену L-NAME, 5-й — лазерное воздействие осуществляли после предварительного введения L-NAME и L-аргинина. Контролем послужили данные биомикроскопии микроциркуляторного русла крыс до проведения описанных физических и химических воздействий.

В брыжейке тонкой кишки у каждой группы животных поминутно (в течение 10 мин) измеряли

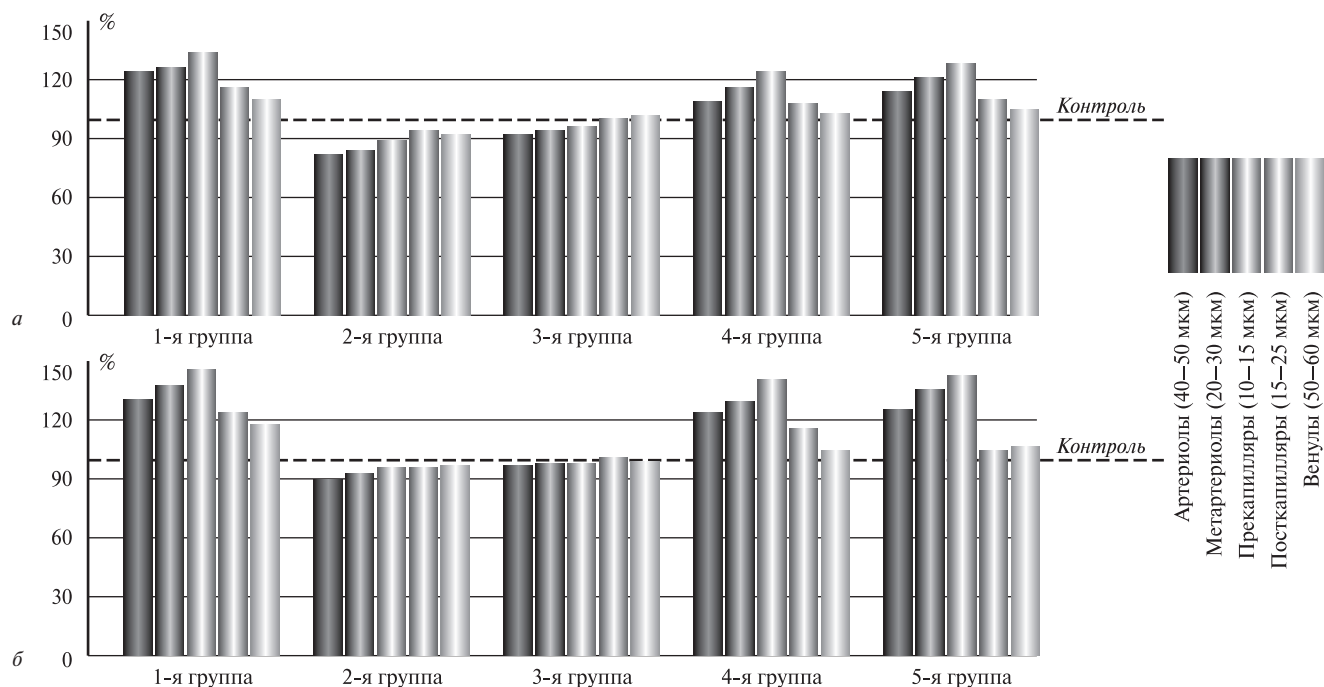


Рис. Изменение диаметра (а) и скорости кровотока (б) в микрососудах брыжейки тонкой кишки крыс при различных воздействиях.

диаметр сосудов и скорость кровотока с помощью автоматизированной системы анализа изображений Allegro-МС. Методика подготовки образцов для исследования и проведения количественной биомикроскопии подробно изложены нами ранее [1, 7].

ЛО вызывало изменения реактивности всех исследованных сосудов микроциркуляторного русла. У крыс 1-й группы уже на первых минутах облучения наблюдается увеличение скорости кровотока в артериолах и венах и диаметра названных сосудов. Величина дилатации артериальных сосудов при ЛО находилась в обратной зависимости от их исходного диаметра (рис.). Наибольшей чувствительностью обладали прекапиллярные артериолы. Среди веноулярного звена микроциркуляторного русла большую реактивность демонстрировали посткапиллярные вены. Но и у этих сосудов отклонения значений исследованных показателей в ответ на действие лазера существенно уступало изменениям скорости кровотока и диаметра, отмеченным в соответствующих по величине артериолах. Впрочем, имеется важная особенность реакции венул на различные воздействия, которую необходимо учитывать при анализе результатов эксперимента: сужение или расширение просвета венул происходит в большей степени за счет изменения геометрии эндотелия, а не внешнего диаметра этих сосудов [1, 7].

У животных 2-й группы при внутривенном введении L-NAME наблюдается общая тенденция к уменьшению скорости кровотока и повышению сопротивления резистивных сосудов (рис.). В этой группе крыс более чувствительными к воздействию ингибитора NO-синтазы оказались артериолы крупного калибра, диаметр которых на высоте действия препарата уменьшается в среднем на 16–18%. В более мелких прека-

пиллярных артериолах снижение величины показателя составляло 11%, а в венах колебалось между 6 и 8%. Последующее введение L-аргинина почти полностью нивелировало изменения показателей, вызванное ингибитором NO-синтазы в веноулярных сосудах и во многом — в артериолярных (3-я группа).

Отмеченные нами гемодинамические эффекты при использовании L-NAME, как и других блокаторов синтеза оксида азота, могут быть связаны с подавлением его базового выделения, т.е. с сокращением выработки оксида азота эндотелием при недостаточной естественной стимуляции потоком крови. Вероятно и то, что сужение просвета сосудов при ингибировании NO-синтазы могло произойти и в результате уменьшения синтеза этого вещества в ответ на постоянно действующее на эндотелий напряжение сдвига [8]. Результаты эксперимента не исключают также возможности включения в этот процесс и другого вещества, вырабатываемого сосудистым эндотелием, к примеру эндотелина, действие которого в обычных условиях уравновешивается вазодилататором оксидом азота [6].

В 4-й группе крыс изучали изменение реактивности сосудов микроциркуляторного русла на ЛО через 5 мин после внутривенного введения L-NAME. Результаты этого опыта также отражены на рис., где сопоставлены гемодинамические показатели артериолярных и веноулярных микрососудов, полученные при воздействии лазера до и после применения ингибитора NO-синтазы. Как видно, использование L-NAME вносит свои коррективы в ответную реакцию микрососудов на действие ЛО. Если судить по значениям диаметра сосудов, то ингибирование NO-синтазы ослабляет действие ЛО в артериолах примерно вдвое, в венах — на 3–8%. Наиболее выраженные отличия

реакции отмечаются в крупных артериолах микроциркуляторного русла брыжейки. При этом наблюдается небольшое (на 5–7%) снижение скорости кровотока по сравнению с величиной соответствующих показателей, полученных при использовании ЛО без ингибитора.

У животных 5-й группы условия эксперимента были изменены: лазерное воздействие осуществлялось через 5 мин после внутривенного введения ингибитора NO-синтазы и L-аргинина (рис.). В этом случае существенных отличий скорости кровотока не отмечено, но диаметр сосудов (особенно артериол) оставался ниже, чем при использовании лазера до введения препаратов, и выше, чем при ЛО после применения только L-NAME, т.е. полного восстановления активности NO-синтазы L-аргинином не происходит.

Таким образом, результаты наших экспериментов показали, что оксид азота может опосредовать реакцию сосудов микроциркуляторного русла на ЛО. Эти данные соответствуют представлению о том, что увеличение скорости кровотока, наблюдаемое при ЛО, стимулирует повышение напряжения сдвига на эндотелий и усиление синтеза оксида азота, который расслабляет гладкие мышцы сосуда [7]. Однако полученные материалы дают серьезные основания полагать, что, наряду с оксидом азота на реактивность сосудов при ЛО могут влиять и другие вещества. При этом действие оксида азота в большей степени затрагивает артериолярное звено микроциркуляторного русла, поскольку отчетливых изменений реактивности веноулярного звена на сочетанные воздействия ингибиторов NO-синтазы и ЛО мы не получили.

Вопрос о том, что представляет собой медиатор, выделяемый эндотелиальными клетками микроциркуляторного русла на ускорение кровотока и напряжение сдвига эндотелия, до сего времени не имеет однозначного ответа. В свое время L. Kue et al. [12, 13] на артериолах и венах миокарда свиньи, а C. Wit et al. [15] на *m. cremaster* хомячков показали, что медиатором реакции микрососудов на повышение напряжения сдвига является оксид азота. Они наблюдали выраженное сужение артериол и повышение системного артериального давления, вызываемые ингибиторами NO-синтазы. Вместе с тем Koller и Kaley [10], изучая реакцию артериол *m. cremaster* крыс на повышение скорости кровотока, продемонстрировали дилататорный ответ на этот стимул, который не подавлялся аналогами L-аргинина, но значительно ослаблялся ингибиторами циклооксигеназы. На этом основании они заключили, что в отличие от магистральных артерий эндотелий артериол выделяет в ответ на увеличение скорости кровотока простаглицин или какой-то иной расслабляющий гладкие мышцы простаноид, а оксид азота не играет сколько-нибудь существенной роли в реактивности микрососудов. Однако позднее при изучении артериол такого же калибра в *m. gracilis* крыс эти же авторы показали, что в сосудах этой мышцы реакция эндотелия на

ускорение кровотока может быть обеспечена как оксидом азота, так и простаглицлином [11]. Столь очевидное различие результатов исследований является весомым аргументом в пользу возможной органоспецифичности вещества или веществ, выделяемых эндотелием в ответ на различные экспериментальные воздействия, связанные с ускорением кровотока, в том числе и ЛО.

Литература

1. Афанасьев А.А., Коцюба А.Е., Черток В.М. // Тихоокеанский мед. журнал. — 2002. — № 3. — С. 65–68.
2. Бриль Г.Е., Бриль А.Г. // Лазерная медицина. — 1997. — № 1. — С. 39–42.
3. Девятков Н.Д., Зубкова С.М., Лапрун И.Б., Макеева Н.С. // Успехи совр. биол. — 1998. — Т. 103, № 6. — С. 31–43.
4. Клебанов Г.И., Владимиров Ю.А. // Успехи совр. биол. — 1999. — Т. 119, № 5. — С. 462–475.
5. Козлов В.И., Соболева Т.М., Азизов Г.А. и др. // Физиол. журнал им. И.М. Сеченова. — 1991. — Т. 77. — С. 55–67.
6. Мелькумянц А.М., Балашов С.А. Механочувствительность артериального эндотелия. — М.: Триада, 2005.
7. Черток В.М., Коцюба А.Е., Беспалова Е.В. // Тихоокеанский мед. журнал. — 2007. — № 3. — С. 48–52.
8. Dube S., Canty J.M. // Am. J. Physiol. — 2001. — Vol. 280, No. 6. — P. H2581–2590.
9. Haas A.F., Wong J.W., Iwanashi C.K. et al. // Free Rad. Biol. Med. — 1998. — Vol. 25, No. 9. — P. 998–1005.
10. Koller A., Kaley G. // Circ. Res. — 1993. — Vol. 72. — P. 1276–1284.
11. Koller A., Sun D., Huang A., Kaley G. // Am. J. Physiol. — 1994. — Vol. 267. — P. H326–332.
12. Kue L., Davis M.J., Cannon M.S., Chilian W.M. // Circ. Res. — 1992. — Vol. 70. — P. 465–476.
13. Kue L., Arko F., Chilian W.M., Davis M.J. // Circ. Res. — 1993. — Vol. 72. — P. 607–615.
14. Schulze-Osthoff K., Los M., Bauerle P.A. // Biochem. Pharmacol. — 1995. — Vol. 50, No. 6. — P. 735–741.
15. Wit C., Jahrbeck B., Schafer C., Bolz S.S., Pohl U. // Pflug. Arch. — 1997. — Vol. 434, No. 4. — P. 354–361.

Поступила в редакцию 11.07.2007.

LASER-INDUCED NITRIC OXIDE ACTION ON MICROVASCULATURE VESSELS REACTIVITY

A.E. Kotsuba, E.P. Bepalova, V.M. Chertok

Vladivostok State Medical University

Summary — Using vital microscopy method, the authors examined helium-neon laser (0.63 μm and 2 mW) radiation response of mesostenium arterioles and venules, before and after applying the NOsynthase inhibitor L-NAME, and after its activity being restored with L-arginine. The laser radiation promoted blood flow acceleration in arterioles and venules and increase of their diameter. The value of arterial vessels dilatation inversely depended on their initial diameter. Precapillary arterioles were maximally sensitive to radiation. NO-synthase inhibition reduced the laser effect on arterioles in half; the laser effect on venules decreased 3–8%, only. The introduction of L-arginine promoted partial restoration of vessel reactivity.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 44–46.