

4. Корнева Е.А., Клименко В.М., Шихинек Э.К. Нейрогуморальное обеспечение иммунного гомеостаза. — Л.: Наука, 1978. — 176 с.
5. Лунина Н.В., Вовк С.В., Чехов А.А. Вплив гіпоталамогіпофізовоадренкортикальної та симпатичної нервової систем на функційний стан Хагеман-залежних систем крові за іммобілізаційного стресу // Укр. біохім. журн. — 1993. — 65, № 1. — С. 48—54.
6. Лунина Н.В., Коваль С.Б. Влияние нормальной беременности и родов на состояние лизосомального аппарата нейтрофильных лейкоцитов периферической крови // Педиатрия, акушерство и гинекология. — 1983. — 277, № 1. — С. 52—53.
7. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. — Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние, 1989. — 344 с.
8. Нагоев В.С. Очерки о нейтрофильном гранулоците. — Нальчик: Эльбрус, 1986. — 144 с.
9. Новиков Д.К. Справочник по клинической иммунологии и аллергологии. — Минск: Беларусь, 1987. — 222 с.
10. Скрипка Е.В. Влияние кровопотери на изменение активности лизосомальных ферментов нейтрофилов и уровень артериального давления // Физиол. журн. — 1983. — 29, № 4. — С. 439—443.
11. Справочник: Лабораторные методы исследования в клинике // Под ред. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 386 с.
12. Учитель И.Я. Макрофаги в иммунитете. — Там же, 1978. — 200 с.
13. Шинкарев С.И. Влияние физических нагрузок на лизосомальный аппарат нейтрофильных лейкоцитов периферической крови // Физиол. журн. — 1983. — 69, № 1. — С. 70—73.
14. Shibata Y., Mamura K., Ishida N. Cultured human monocytes, granulocytes and a monoblastoid cell line (THP-1) synthesize and secrete immunosuppressive acid protein (a type of acid glycoprotein) // Microbiol. and Immunol. — 1984. — 28, №8. — p. 99—111.
15. A. Le Thi Bichhuy, Sumori B. Suppression of the late stages of mitogen-induced human B-cell differentiation by Fe receptor (FeR) released from polymorphonuclear neutrophil et. // J. Immunol. — 1981. — 127, № 5. — P. 1229—1303.

Пед. ін-т
М-ва освіти України, Луганськ

Матеріал надійшов
до редакції 10.03.93

УДК 612.13: 616.13—004.6: 611.018.74

В.Ф.Сагач, А.І.Соловійов, О.В.Базиліук, Т.М.Коваленко, А.М.Кіндибалюк

Ендотелій-залежні судинні реакції у кроликів під час тривалої експериментальної гіперхолестеринемії*

В експериментах *in vivo* и *in vitro* установлено, что мера нарушения эндотелий-зависимых дилататорных (ацетилхолин) и констрикторных (гипоксия) сосудистых реакций у кроликов зависит от длительности холестериновой диеты и связана с повреждениями структуры сосудистой стенки и нарушениями функциональной активности самого эндотелия. При непродолжительной гиперхолестеринемии (1 мес) утолщается гемато-целлюлярный барьер, снижается релаксирующий эффект ацетилхолина, но потенцируется констрикторный компонент реакции сосудистых гладких мышц (СГМ) на снижение их оксигенации, что связано, по-видимому, с неодинаковым нарушением синтеза и (или) секреции эндотелиальных дилататорных и констрикторных факторов. В более поздние сроки атерогенеза (2—9 мес) наряду с четко выраженным повреждением эндотелия и формированием атеросклеротических бляшек усугубляется процесс нарушения эндотелий-зависимых сосудистых реакций. Индуцированное расслабление СГМ регистрируется в единичных случаях, чаще все-

* Підтримується ДКНТ України

© В.Ф.САГАЧ, А.І.СОЛОВІЙОВ, О.В.БАЗИЛІУК, Т.М.КОВАЛЕНКО, А.М.КІНДИБАЛЮК, 1994

го оно либо отсутствует, либо сменяется сокращением. Констрикторный компонент реакции СГМ при гипоксии резко снижается. Разбалансированность эндотелиальных факторов противоположного знака действия в сочетании со структурными повреждениями эндотелия, затрудненным трансэндотелиальным переносом факторов к мышечным элементам сосудистой стенки и возможным прямым влиянием на них агонистов этих факторов может стать причиной развития вазоспастических реакций при атеросклерозе.

Вступ

Згідно з сучасними уявленнями, внутрішній, межуючий шар судинної стінки — ендотелій є джерелом цілого ряду фізіологічно активних речовин, які беруть участь у механізмах місцевої регуляції судинного тону. До них належать простагліні, ендотелій-залежний розслаблюючий та гіперполяризуєчий фактори, які викликають розширення судин. [6,8,14—16]. У свою чергу, ендотелін, ангіотензин II, тромбоксан A₂, простагландин H₂, гіпоксичний констрикторний фактор, супероксидні аніони, які виділяються ендотелієм, мають вазоконстрикторні властивості [1,7,8,11]. За умов фізіологічної регуляції судинного тону між ендотеліальними речовинами різного знаку дії існує, ймовірно, динамічна рівновага (баланс). За патологічних умов, що супроводжуються порушенням функції ендотелію, така рівновага може змінюватися. Численні судинні ушкодження, зокрема і атеросклероз, які пов'язані із пошкодженням ендотеліального шару, можуть призводити до порушень судинної реактивності і розвитку вазоспастичних реакцій. Сприяє цьому і гіперліпідемія, при якій різко знижується дилаторний ефект речовин, які реалізують свою дію через ендотелій [3,5,9,10,17—19]. Однак ендотелій-залежні механізми змін судинної реактивності при гіперхолестеринемії досі не з'ясовані. Вони можуть бути обумовлені змінами біосинтезу в ендотелії вазодилаторних і вазоконстрикторних факторів або порушенням рівноваги між ними.

Метою нашої роботи було проведення комплексного дослідження морфологічного стану ендотелію та характеру змін ендотелій-залежних дилаторних і констрикторних судинних реакцій у кроликів при тривалій гіперхолестеринемії *in vivo* та *in vitro*, а також оцінка балансу між ендотеліальними факторами, що модулюють ці реакції.

Методика

У роботі використані такі дві групи кроликів: 1-а — здорові тварини і 2-а — тварини, які щоденно перебували на високохолестеринній дієті (0,25 г/кг) протягом 1; 1,5; 2; 4; 8; 9 міс. Кожна група складалася з 6 тварин.

Експерименти *in vitro* виконані на ізольованих препаратах грудної аорти. Ізольовані судини нарізали на сегменти шириною 2—2,5 мм і масою 2—4 мг із урахуванням циркулярної орієнтації їх гладеньком'язевого шару. Препарати розміщували в герметичній термостатованій (36 °C) проточній камері місткістю 0,6 мл, заповненій модифікованим розчином Кребса такого содового складу (моль/л): NaCl—133; KCl—4,7; NaHCO₃—16,3; NaH₂PO₄—1,38; CaCl₂—2,5; MgCl₂—1,05; глюкоза—7,8; трис—10; pH—7,3. Після цього їх розтягували під дією сили 10—15 мН і витримували у такому стані протягом 30—60 хв. Скоротливу активність гладеньких м'язів (ГМ) реєстрували за допомогою механоселектричного перетворювача

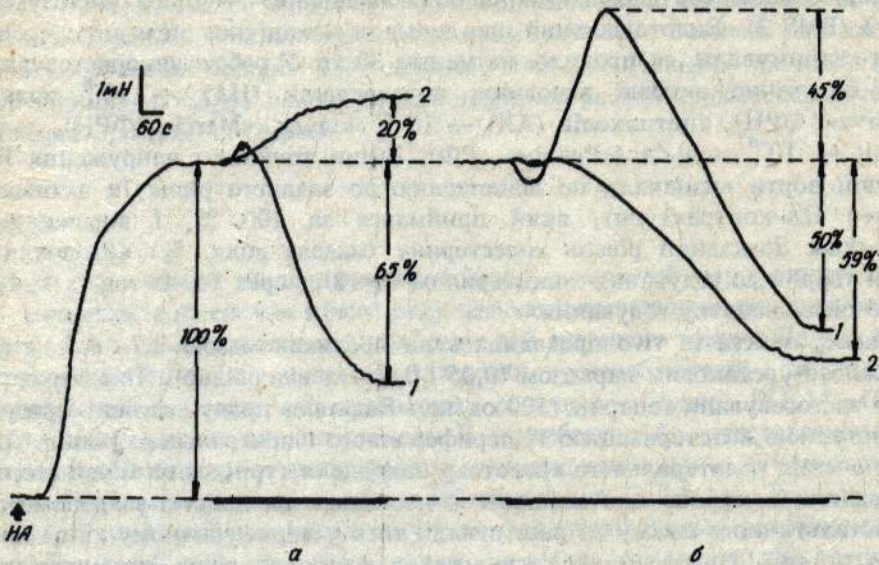
6МХ 1 С у режимі, близькому до ізометричного. Зміни оксигенації буферного розчину забезпечували його сатурацією газовою сумішшю, яка містила до 1 % O_2 у азоті. Для контролю $p\ O_2$ використовували мікрогазоаналізатор фірми «Radiometer» (Denmark) — Blood Microsystem Мк 3 (BMS 3). Ендотеліальний шар знімали механічно, після чого препарати витримували, як правило, не менше 30 хв. У роботі використовували такі біологічно активні речовини: норадреналін (НА) — 10^{-6} моль/л («Serva», ФРН), ацетилхолін (АХ) — 10^{-6} моль/л («Merck», ФРН), папаверин — 10^{-4} моль/л («Reachim», РФ). Зміни тонічного напруження ГМ грудної аорти визначали по відношенню до заданого рівня їх активації (плато НА-контрактури), який приймався за 100 %, і виражали у відсотках. Загальний рівень холестерину (масова доля, %) визначали в крові тварин до годування холестерином ($n=12$), через 24, 48 год та 1; 1,5; 2 міс після початку годування.

Експерименти *in vivo* провадили на кроликах масою 3,2—4,5 кг під хлоралозо-уретановим наркозом (0,05 і 0,5 г/кг відповідно). Як антикоагулянт застосовували гепарин (500 од/кг). Виділяли праву стегнову артерію із наступною катетеризацією її периферичного і центрального кінців. Для виключення колатерального кровотоку накладали турнікет на м'язи стегна. Проводили перфузію цієї кінцівки із постійною швидкістю за допомогою перистальтичного насосу та реєстрували тиск у периферичному кінці стегнової артерії. Перфузійний тиск встановлювали на рівні системного артеріального (80—100 мм рт. ст.) шляхом підбору швидкості перфузії. Для вивчення реакцій судин системи стегнової артерії внутрішньоартеріально вводили ендотелій-залежний дилататор ацетилхолін (по 0,2 мл розчину, який містив 0,001; 0,01; 1; 10 мкг речовини) та ендотелій-незалежний дилататор папаверин (0,2 мл розчину, який містив 0,4 мг речовини). Було проведено дві серії експериментів. Перша — виконана на інтактних тваринах, друга — на тваринах, які протягом 1 міс знаходилися на високохолестеринній дієті. Реакцію у відповідь на введення дилататорів оцінювали за змінами провідності судин. Для морфологічних досліджень після забою тварин брали кусочки грудної аорти каудальніше її дуги. Матеріал фіксували в 2,5 %-ому розчині глютаральдегіду та 1 %-ому розчині чотирьохокису осмію на фосфатному буфері, обезводжували в спиртах зростаючої міцності і ацетоні, заливали в суміш смол епон і аралдит. Напівтонкі зрізи, забарвлені основним фуксином та метиловим синім, проглядали в світловий мікроскоп. Ультратонкі зрізи, контрастовані ураніацетатом та цитратом свинцю, досліджували в електронному мікроскопі JEM-100 CX (Японія).

Результати та їх обговорення

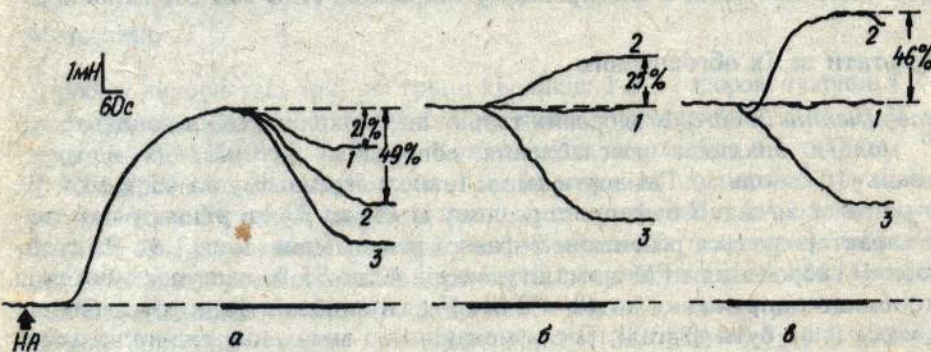
Експерименти in vitro. У здорових тварин ацетилхолін (АХ) в концентрації 10^{-6} моль/л викликає розслаблення попередньо активованих норадреналіном (10^{-6} моль/л) ГМ аорти (мал. 1, а), в середньому на $65 \pm 9,5$ %. Зниження оксигенації буферного розчину із 145 до 30 мм рт. ст. у цих тварин характеризується розвитком 2-фазної реакції (див. мал. 1, б). За транзитним скороченням ГМ з амплітудою від 43 до 85 % настає зниження їх тонічного напруження на 40—60 %. У ряді випадків фази розслаблення ГМ може й не бути взагалі. Після механічного видалення ендотеліального шару АХ-індуковане розслаблення ГМ частіше за все не відтворюється або відбувається скорочення цих м'язів на 15—26 %. Констрикторна фаза реакції ГМ на гіпоксію в цих препаратах різко зменшується або зникає зовсім. Розслаблення ГМ деендотелізованих препаратів на папаверин (10^{-4} моль/л) при

цьому не змінюється і складає, як і в недеендотелізованих, 60—70 %. Масова доля холестерину в крові здорових кроликів становить в середньому $35 \pm 6,2 \%$, а через 24 год після переведення тварин на



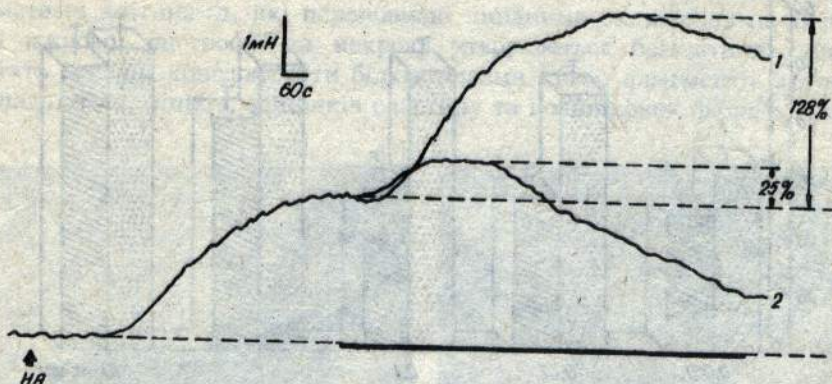
Мал. 1. Дилататорна (а — дія ацетилхоліну; $B_{ACh} = 10^{-6}$ моль/л) та вазоконстрикторна (б — дія гіпоксії; $pO_2 = 30$ мм рт. ст.) скоротливі реакції попередньо активованих норадреналіном (НА; $B_{NA} = 10^{-6}$ моль/л) гладеньких м'язів ізольованої аорти здорових кроликів з інтактним (1) та вилученим (2) ендотелієм. Тут і на мал. 2, 3 товста лінія під кривими відповідає часовому інтервалові дії впливаючого фактору.

гіперхолестеринову дієту — підвищується майже в два рази і становить в середньому $64,5 \pm 5,8 \%$, через 48 год — досягає $68,5 \pm 8,4 \%$. Через 1 міс дієти масова доля холестерину в крові збільшується за 10 разів і становить в середньому $363,4 \pm 92,8 \%$, але зберігається загальна направленість реакцій ГМ грудної аорти на АХ та гіпоксію, їх вираженість помітно змінюється. Так, у більшості експериментів майже втричі зменшується розслаблення ГМ у відповідь на АХ, яке в середньому становить $21 \pm 4,2 \%$ (мал. 2, а), хоча у деяких препаратів не відзначається достатньо різких змін. Реакція ГМ на папаверин зберігається на рівні контрольних значень (див. мал. 2). При гіпоксії у цих тварин реєструється 1,5- або 2-кратне збільшення ендотелій-залежної констрикторної реакції ГМ при



Мал. 2. Вплив ацетилхоліну (1; 2 — $B_{ACh} = 10^{-6}$ моль/л) та папаверину (3 — $B_{P} = 10^{-4}$ моль/л) на скоротливі реакції попередньо активованих норадреналіном (НА; $B_{NA} = 10^{-6}$ моль/л) гладеньких м'язів ізольованої аорти кроликів, яких було переведено на аліментарну гіперхолестеринову дієту: а — через 1 міс; б — через 1,5 міс; в — через 2 міс після переведення.

одночасному різкому зменшенні (чи повному зникненні) їх розслаблення (мал. 3). Після 1,5 міс годування тварин холестерином реакція ГМ грудної аорти на АХ та гіпоксію помітно змінюються, а саме: розслаблення преактивованих ГМ на АХ реєструється у меншості експериментів. Частіше всьо-

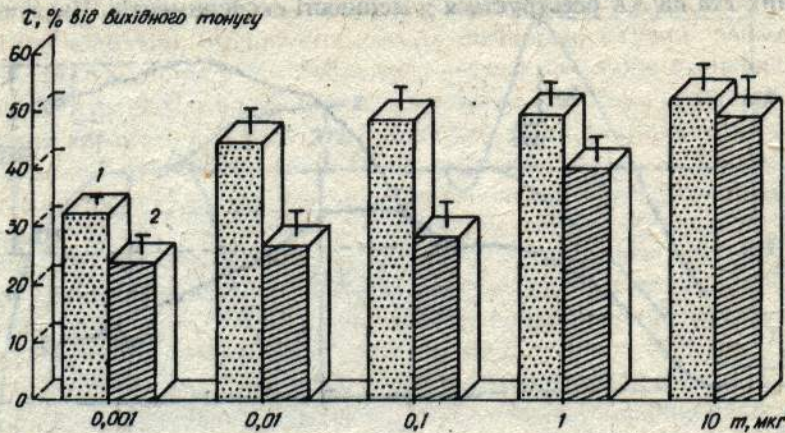


Мал. 3. Вплив зниження рівня оксигенації буферного розчину зі 145 до 30 мм рт. ст. на скоротливу реакцію попередньо активованих норадреналіном (НА; $B_{HA} = 10^{-6}$ моль/л) гладеньких м'язів ізольованої аорти кроликів, яких було переведено на аліментарну гіперхолестеринову дієту: 1 — через 1 міс; 2 — через 2 міс після переведення.

го її або нема, або замінюється транзиторним скороченням амплітудою 20—25 % (див. мал. 2, б). Поряд з цим, констрикторна реакція ГМ на гіпоксію знижується, тоді як релаксуючий ефект папаверину не змінюється (див. мал. 2, б). Двухмісячна гіперхолестеринова дієта призводить до збільшення масової долі холестерину в крові кроликів за 15 разів ($519 \pm 112,1$ %) і різких змін ендотелій-залежних реакцій: у більшості експериментів викликає скорочення ГМ на 40 % і більше після їх короточасного розслаблення (див. мал. 2, в), як це відбувається в деендотелізованих препаратах здорових тварин. Констрикторний компонент їх реакції на гіпоксію хоч і зберігається, але амплітуда його порівняно з таким у контролі знижується в 2—3 рази (див. мал. 3). При цьому незалежно від ендотелію папаверин-індуковане розслаблення ГМ, як правило, відтворюється практично у повному обсязі (див. мал. 2, в). У кроликів, які перебували на 4-місячній гіперхолестериновій дієті, не спостерігається подальших змін досліджуваних реакцій порівняно з тваринами, які перебували на такій дієті 2 міс. Після 8—9 міс перебування тварин на гіперхолестериновій дієті вміст холестерину в крові перевищує контрольний майже втричі, а скорочення ГМ грудної аорти у відповідь на дію АХ набуває вже стійкого характеру і становить в середньому $141 \pm 10,5$ %. Тільки в поодиноких експериментах зберігається розслаблення ГМ на $14 \pm 4,2$ %. Гіпоксична констрикторна реакція у цих тварин, як правило, не перевищує 20 %.

Експерименти in vivo. В контрольній серії експериментів внутрішньоартеріальне введення АХ викликало збільшення провідності судин задньої кінцівки, причому міра збільшення залежала від маси препарату, який вводили. При введенні 0,001 мкг АХ провідність судин збільшувалася на $32,2 \pm 1$ %, 0,01 мкг — на $44,8 \pm 5,2$ %, 0,1 мкг — на $48,7 \pm 4,9$ %, 1 мкг — на $49,7 \pm 4,3$ %, 10 мкг — на $52,3 \pm 4,8$ %. Введення у русло стегнової артерії папаверину викликало збільшення провідності судин на $25,3 \pm 2,7$ %. У другій серії експериментів, проведених на тваринах, які перебували на високохолестериновій дієті, реакція у відповідь на введення ендотелій-незалежного дилататора папаверину у стегнову артерію практично не відрізнялася від реакції судин у контрольній

серії експериментів і становила $27,5 \% \pm 2,2 \%$ ($P > 0,05$). Введення від 0,001 до 0,1 мкг включно АХ у досліджуване русло супроводжувалося значно меншою дилатацією судин, ніж у контрольній групі тварин (мал. 4). Так,

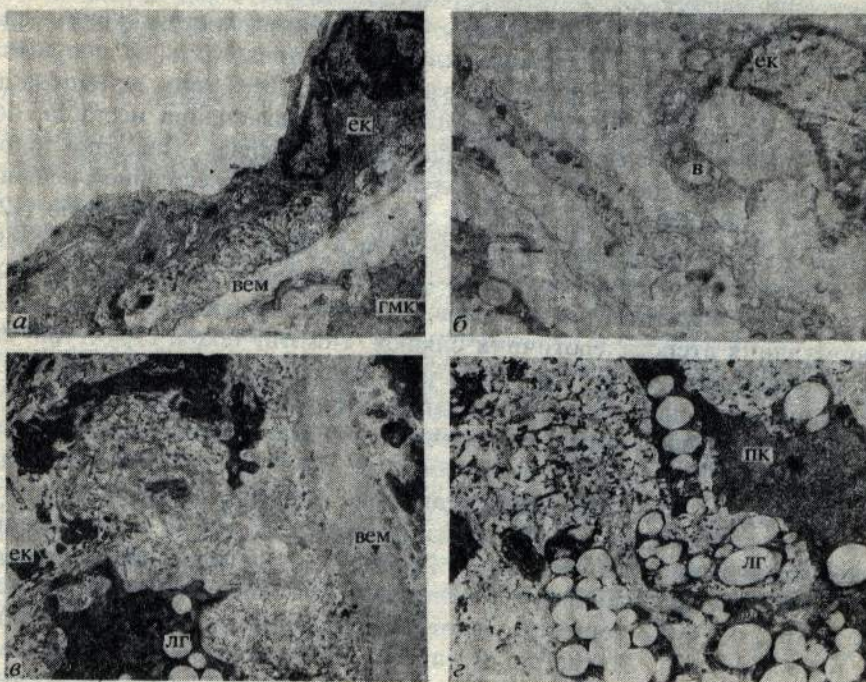


Мал. 4. Вплив гіперхолестеринемії (м, мкг) на дилаторну реакцію судин (τ , % від вихідного тону) системи стегнової артерії кроликів у відповідь на внутрішньоартеріальне введення: 1 — контроль; 2 — холестерин.

введення 0,001 мкг АХ призводило до дилатації судин на $23,9 \% \pm 3,3 \%$ ($P < 0,05$), 0,01 мкг — на $26,8 \% \pm 4,3 \%$ ($P < 0,05$), 0,1 мкг — на $28,3 \% \pm 4,3 \%$ ($P < 0,05$). При введенні 1 мкг АХ провідність судин зростала на $40,1 \% \pm 3,5 \%$ ($P > 0,05$), 10 мкг — на $49,3 \% \pm 5,3 \%$ ($P > 0,05$). Таким чином, ендотелій-залежні дилаторні реакції судин у кроликів з гіперхолестеринемією були достовірно меншими при введенні АХ у низьких дозах, в той час, як при його введенні у великих дозах і при наявності ендотелій-незалежного вазодилатора папаверину зміни реакції були не такими виразними.

Через 1 міс годування кроликів холестерином світлооптично визначаються невеликі ділянки потовщення інтими аорти. Електронно-мікроскопічно в ендотелії спостерігаються посилення активності ендоцитозу, поява великих ліпідних крапель, вакуолізація і різної міри набряк цитоплазми. Виявляються ділянки субендотеліального набряку з відшаруванням ендотеліального шару від підлеглих шарів (мал. 5, а, б). У ділянках потовщення інтими в субендотеліальній зоні з'являються дрібні гладеньком'язеві клітини (ГМК) з ліпідними включеннями в них. У ГМК, які розташовані поблизу ділянок потовщення інтими, відзначаються істотні дистрофічні зміни: фрагментація та частковий лізіс плазматичних мембран клітин, підмембранний набряк цитоплазми, пікноз ядра, везикуляція саркоплазматичного ретикулуму, розволокнення міофібрил. У ГМК, розташованих ближче до адвентиції аорти, зміни менш виражені. Еластичні волокна потоншені, місцями лізовані, колагенові — набряклі. Після 2 міс годування кроликів холестерином у стінці аорти спостерігаються глибокі дистрофічні зміни у всіх її структурах. Інтима має більш широкі потовщення, ніж у попередньому випадку. Ендотеліальні клітини просвітлені за рахунок різкого набряку. Ліпідні включення у вигляді крапель спостерігаються у цитоплазмі ендотеліоцитів і позаклітинно в субендотеліальному просторі. Нерідко цілісність ендотеліального шару порушена: невеликі різкоосміюфільні залишки ендотеліоцитів чергуються з деендотелізованими ділянками (див. мал. 5, в). У розширеній субендотеліальній зоні з'являються ГМК, які трансформуються в міоінтимальні піністі клітини з великою кількістю ліпідного матеріалу в них у вигляді вакуолей. Макрофаги, які зустрічаються в інтимі,

переповнені численними аутофагосомами та залишковими тільцями. У м'язевоеластичному каркасі аорти відбувається фрагментація еластичних волокон, виражена колагенізація, потоншення ГМК, що прилягають до інтими. Через 3 міс годування кроликів холестерином в аорті визначаються добре розвинуті великі бляшки. Клітинний склад їх представлений пінистими клітинами, які переповнені ліпідними включеннями. В результаті жирової дистрофії та некрозу утворюються безклітинні зони, що містять складні конгломерати білків плазми крові, фрагментів клітин, які розпадаються, ліпідів, залишків еластину та колагенових фібрил, кристалів



Мал. 5. Ультраструктура фрагментів інтими аорти у щурів до (а) та після гіперхолестеринемії протягом 1 міс (б), 2 міс (в), 3 міс (з): ЕК — ендотеліальні клітини, ГМК — гладеньком'язеві клітини, ПК — пінисті клітини, В — вакуоль, ВЕМ — внутрішня еластична мембрана, ЛГ — ліпідні гранули. Стрілкою позначені ділянки набряку. Збільшення — 14000.

холестерину (див. мал. 5, з). Поверхня бляшки, повернена до крові, покрита шаром дрібних витягнутих клітин, які, як припускають [4], є ГМК, здатних надходити сюди з бокових частин бляшки. У м'язевій оболонці аорти ГМК стиснуті, містять поодинокі ліпідні гранули.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що у здорових кроликів розслаблення ГМ грудної аорти, яке відбувається у відповідь на АХ (10^{-6} моль/л), і констрикторний компонент їх реакції на гіпоксію (30 мм рт. ст.) залежить від ендотелію. Схожі результати були отримані нами раніше на грудній аорті та коронарних артеріях собаки, щура, свині [1, 2]. Дилаторна реакція судин задньої кінцівки здорових кроликів на АХ, яка реалізується через ендотелій, є залежною від дози.

Нами також встановлено, що експериментальна гіперхолестеринемія супроводжується розвитком структурних та функціональних порушень ендотелію. Так, після 1-місячного годування тварин холестерином морфологічно виявляються зміни, пов'язані головним чином із підвищенням проникності ендотелію та еластичних мембран для рідини та продуктів пору-

шеного обміну, що призводить до набрякання і потовщення гемато-целюлярного бар'єру (ГЦБ). Крім цього порушуються ендотелій-залежні судинні реакції. Зокрема, розслаблення ГМ у відповідь на АХ зменшується більш, ніж у 10 разів, констрикторний компонент їх реакції на гіпоксію потенціюється майже вдвічі. Зменшується також розширення судин задньої кінцівки при дії АХ, причому, вірогідним є зменшення лише у відповідь на низьку концентрацію агоніста ($0,001-0,1$ мкг/ $0,2$ мл). Хоча в цілому дозо-залежний характер цієї реакції зберігається. Ендотелій-незалежна дилататорна реакція судинних ГМ на папаверин при цьому істотно не змінюється. Порушення АХ-індукованого розслаблення ГМ у кроликів в цей період, на думку Jayakody та співавт. [10], пов'язані із структурними змінами ряду органел ендотеліальних клітин, які призводять до порушення продукції ендотеліального фактора розслаблення. Крім того, погіршена дифузія за рахунок збільшення товщини ГЦБ і надзвичайна нестабільність фактора можуть призводити до збільшення його розпаду. Показано також, що навіть короткочасне (1 тиждень) годування тварин холестерином підвищує проникність судинної стінки внаслідок функціональних змін ендотелію [12].

Через 2—3 міс гіперхолестеринової дієти в наших дослідженнях електронно-мікроскопічно виявляються вже чітко виражені пошкодження ендотелію, субендотеліальної зони і основної речовини інтими, які призводять до формування атеросклеротичних бляшок. Помітні також структурні зміни в м'язево-еластичному каркасі аорти. Гіперхолестеринемія тривалістю 2—4 міс підсилює порушення ендотелій-залежних судинних реакцій. Розслаблення ГМ грудної аорти у відповідь на АХ має транзиторний характер і реєструється в поодиноких експериментах. Частіше за все АХ викликає скорочення ГМ. Їх констрикторна реакція на гіпоксію, порівняно з контролем, знижується в 2—3 рази. Схожі дані отримані не тільки в дослідженнях на атеросклеротично змінених аорті [9, 17, 19], але й на коронарних артеріях людини з коронарним атеросклерозом [3]. Автори вказують на різні, на їх думку, причини порушень ендотелій-залежних дилататорних реакцій. Так, Ведерніков [3], Sreeharam та співавт. [17] вважають, що пригнічення релаксуючого ефекту АХ, субстратції Р та A23187 при атеросклерозі відбувається внаслідок не пошкодження чи відсутності ендотелію, а порушення його здатності утворювати та виділяти релаксуючий фактор. У свою чергу Galle та співавт. [9] змінену судинну реактивність за цих умов пов'язують з акумуляцією ліпопротеїдів у стінці аорти.

За результатами наших досліджень перебування тварин на гіперхолестеринової дієти протягом 8—9 міс призводить до практично повної відсутності розслаблення ГМ грудної аорти у відповідь на АХ і подальшого пригнічення гіпоксичної констрикторної реакції, як це відбувається у здорових тварин при відсутності ендотелію. Разом з тим, ендотелій-незалежне розслаблення ГМ у відповідь на папаверин зберігається.

Висновки

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що за умов гіперхолестеринемії судинні гладенькі м'язи не втрачають здатності до дилатації, в той час як досліджувані нами ендотелій-залежні дилататорні та констрикторні реакції — пригнічуються. Міра цих порушень залежить від тривалості ліпідної дієти і пов'язана, на наш погляд, із структурними змінами саме ендотелію і порушеннями його синтетичної і(чи) секреторної функції. При нетривалій гіперхолестеринемії (1 міс) значно порушується синтез і(чи) секреція ендотеліального фактора розслаблення.

телій-залежного фактора розслаблення, і меншою мірою — гіпоксичного констрикторного фактора. Тому, ймовірно, і потенціюються за умов гіпоксії скорочення ГМ грудної аорти. У більш пізні строки атерогенезу (2—9 міс), за мірою поглиблення патологічного процесу в судинній стінці і формування атеросклеротичних бляшок, обмежується утворення і(чи) виділення релаксуючого і меншою мірою гіпоксичного констрикторного факторів. Наявність такої розбалансованості між ендотеліальними факторами протилежних знаків дії (в поєднанні з структурними пошкодженнями ендотелію, утрудненою дифузії факторів до м'язевих елементів судинної стінки за рахунок потовщення ГЦБ) і можливим прямим впливом на них агоніста може виявитися причиною розвитку вазоспастичних реакцій при атеросклерозі.

V.F.Sagach, A.I.Soloviev, O.V.Bazilyuk, T.N.Kovalenko, A.M.Kindybalyuk

ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASCULAR RESPONSES IN RABBITS DURING PROLONGED EXPERIMENTAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

It was shown in experiments on anesthetized rabbits that disturbances in endothelium-dependent relaxant (Ach-induced) and constrictor (hypoxia-induced) vascular responses depended on duration of high hypercholesterol diet and on the structural damage of the vascular wall as well as on changes in the functional activity of endotheliocytes. Short (1 month) hypercholesterolemia led to thickening of the blood-cellular barrier and promoted a decrease in the endothelium-dependent relaxant response to Ach. At the same time short hypercholesterolemia enhanced a constrictor component of the vascular smooth muscle (VSM) response to hypoxia. It may be explained by a different degree in disturbance of synthesis and/or release of the endothelial relaxing and constrictor factors. At the later period of hypercholesterolemia (2—9 month) parallel with a pronounced damage of the endothelium and development of atheromatous plaques, the impairment of the endothelium-dependent vascular responses became more and more pronounced. As a rule, Ach-induced relaxation in VSM was registered in sole experiments only and very often was either absent or transformed to contraction. Constrictor components of vascular response to hypoxia were significantly decreased as well. The above-mentioned disbalance between endothelial relaxant and constrictor factors in combination with structural damage of the endothelium and difficulty in transendothelial transport of these factors to effector elements of the vascular wall may cause vasospastic reactions in VSM at atherosclerosis.

*A.A.Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences of Ukraine, Kiev*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Базилук О.В.* Механізми ендотелій-залежного транзитного скорочення гладких м'язів коронарної артерії при гіпооксигенації // *Фізіол. журн. СССР.* — 1988. — 74, № 2. — С. 179—186.
2. *Базилук О.В., Берштейн С.А.* Модулювання ендотелієм реакції гладких м'язів артерій на біологічні аміни і електричну стимуляцію // *Там же.* — 1989. — 75, № 6. — С. 819—823.
3. *Ведерников Ю.П.* Отсутствие ендотелій-залежної реакції розслаблення ізоляованих сегментів коронарної артерії людини при коронарному атеросклерозі // *Кардиология.* — 1987. — 27, № 7. — С. 103—105.
4. *Горев Н.Н., Черкасский Л.П.* Возраст, гипертензия и атеросклероз. — М.: Медицина, 1988. — 176 с.
5. *Талаева Т.В., Тараненко В.М., Исаечкина И.М. та ін.* Ангіопротекторна ефективність поєданого використання хлористого магнію та антиоксидантів в умовах тривалої гіперхолестеринемії // *Фізіол. журн.* — 1993. — 39, № 1. — С. 102—106.
6. *Хайтун В.М.* Регуляція просвета артерій, определяемая чувствительностью эндотелия к скорости течения и вязкости крови // *Вестн. АМН СССР.* — 1987, № 6. — С. 89—95.
7. *Busse R.* Control of endothelium in responses of vascular smooth muscle // *Haemostasis.* — 1988. — 18, Suppl. № 2. — P. 50.
8. *Furchgott R.* Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle // *Circ. Res.* — 1983. — 53, № 5. — P. 557—573.
9. *Galle J., Busse R., Bassenge E.* Hypercholesterolemia and atherosclerosis changes vascular reactivity in rabbits by different mechanisms // *Arterioscler. and Thrombosis.* — 1991. — 11, № 6. — P. 1712—1718.