

## **РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТЫХ РЕАКЦИЙ НА СТИМУЛЯЦИЮ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ: ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ**

*Институт радиобиологии НАН Беларуси, Минск*

Интерес исследователей к проблеме возрастных изменений функционального состояния артериальных сосудов обусловлен несколькими причинами. Во-первых, возрастные изменения в сосудистой системе определяют в значительной степени нарушения функций в других органах и тканях. Во-вторых, патогенез заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые являются одной из основных причин смертности, тесно связан с возрастной эволюцией сосудов. Существенная роль в механизмах регуляции сосудистого тонуса принадлежит эндотелию, который высвобождает различные вазоактивные вещества констрикторной и дилататорной природы: NO, простаглицлин, эндотелин, серотонин и другие [1]. В последнее время все большее внимание к себе привлекает эндотелиальный NO. Монооксид азота (NO), являясь широко распространенным медиатором сложной клеточной взаимосвязи в различных функциональных системах, может вовлекаться в патогенез артериальной гипертензии, ишемии и атеросклероза [2, 3]. Количество NO, высвобождаемого эндотелиоцитами, может изменяться в результате модификации активности ферментного каскада его синтеза, либо за счет изменения интенсивности его инактивации. Наиболее сильными инактиваторами NO выступают супероксидные радикалы (супероксиданион, перекись водорода, гидроксильный радикал) [4]. На разных этапах онтогенеза количество свободных радикалов различно и с возрастом повышается, приводя к увеличению степени свободно-радикальных повреждений [5, 6].

Целью данного исследования являлось изучение возрастных особенностей NO-опосредованных регуляторных влияний эндотелия на состояние артериального тонуса.

**Материалы и методы исследования.** Исследования выполнены на 30 беспородных белых крысах-самках трех возрастных групп: молодых (одномесячных), зрелых (6-месячных) и старых (24-месячных). Объектом исследований являлись кольцевые сегменты нисходящей части грудной аорты. Для изучения роли эндотелия в функциональной модификации активности артериальных сосудов исследования проводились на изолированных сосудистых препаратах с интактным эндотелием и деэндотелизованных. При приготовлении препаратов использовали классический метод работы с изолированными сосудами Furchgott в нашей модификации [7].

Изучали сократительные и дилататорные реакции изолированных сег-

ментов грудной аорты при стимуляции  $\alpha$ -адренергических и  $\beta$ -адренергических рецепторов эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток (ГМК) агонистами в возрастающих концентрациях: норадреналином (НА,  $10^{-10}$  –  $5 \cdot 10^{-7}$  моль/л), фенилэфрином (ФЭ,  $10^{-9}$  –  $10^{-5}$  моль/л) и изопротеренолом (ИЗО,  $10^{-8}$  –  $10^{-5}$  моль/л). Для характеристики биомеханической активности сосудистых препаратов регистрировали и рассчитывали: развиваемую изолированными сегментами с интактным эндотелием и деэндотелизованными силу изометрического сокращения при действии вазоконстрикторов (мг); величину ингибирующего влияния эндотелия на сокращения ГМК как разницу силы сокращения интактных и деэндотелизованных сегментов в процентах от силы сокращения препаратов без эндотелия (%); индуцируемое вазодилататором расслабление сосудистых препаратов в процентах от силы их сокращения при действии ФЭ в концентрации  $10^{-5}$  моль/л (%); величину модифицирующего влияния эндотелия на опосредованную  $\beta$ -адренорецепторами вазодилатацию как разницу расслабления интактных и деэндотелизованных сегментов в процентах от силы сокращения препаратов с эндотелием (%); максимальную реакцию изолированных сегментов аорты на действие агонистов ( $R_{max}$ , мг; %) и концентрацию, вызывающую полумаксимальный эффект ( $EC_{50}$ , нмоль/л), с помощью программы ENZPACK.

Обработка полученных показателей проводилась на ПЭВМ методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Экспериментальные результаты выражали в виде среднего арифметического ( $\bar{X}$ )  $\pm$  стандартная ошибка среднего арифметического ( $S_x$ ) –  $\bar{X} \pm S_x$ .

**Результаты и их обсуждение.** Вазоактивные эффекты НА, одного из основных медиаторов симпатoadреналовой системы, представляют собой сумму констрикторных и дилататорных реакций сосудов. Первые опосредуются активацией  $\alpha_1$ -адренорецепторов ГМК, последние –  $\alpha_2$ -адренорецепторов эндотелия,  $\beta$ -адренорецепторов ГМК и, возможно, эндотелия [8]. Для определения роли каждого из вышеотмеченных компонентов, изучали реакции аорты на действие специфических агонистов ФЭ и ИЗО.

Во всех исследуемых возрастных группах НА и ФЭ вызывали развитие доза-зависимых сократительных реакций. Отмечена более высокая чувствительность деэндотелизованных сегментов к НА: минимальная эффективная концентрация агониста, вызывающая сократительные реакции, составила на интактных препаратах  $5 \cdot 10^{-9}$  моль/л, а на деэндотелизованных –  $1 \cdot 10^{-9}$  моль/л. Чувствительность интактных и деэндотелизованных препаратов к действию ФЭ не различалась. В то же время деэндотелизация вызывала усиление максимальных сократительных эффектов как НА, так и ФЭ (рис.1, рис.2). Следовательно, сосудистый эндотелий оказывает существенное влияние на состояние артериального тонуса во всех возрастных группах.

Возрастное развитие приводит к снижению реактивности аорты с интактным эндотелием на действие НА: сила сокращения у зрелых крыс во всем диапазоне концентраций агониста была меньше, чем у молодых (рис. 1А). Однако не было выявлено изменений в чувствительности этих сегментов аорты к данному агонисту:  $EC_{50}$  молодых и зрелых крыс были сходны. В

процессе старения организма изменяются нервные и гуморальные влияния на сосудистое русло, спонтанная электрическая активность сосудистых ГМК и чувствительность их рецепторного аппарата [9, 10]. На фоне таких процессов происходят изменения реакций сосудов к действию медиаторов и гормонов. У старых крыс в отличие от зрелых отмечено существенное усиление вазоконстрикторных эффектов НА (рис. 1А).

При стимуляции  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов ФЭ отмечалось снижение сократительных реакций сосудистых препаратов с интактным эндотелием зрелых и старых животных по сравнению с молодыми только при действии агониста в низких концентрациях. По мере увеличения содержания ФЭ в растворе сила сокращения аорты зрелых и старых крыс возрастала в большей степени, чем у молодых (рис. 2А).  $EC_{50}$  составила у одномесячных  $119.0 \pm 35.1$ , у 6-месячных  $243.0 \pm 42.2$  и у 24-месячных  $260.0 \pm 47.1$  нмоль/л;  $R_{max}$  –  $732.0 \pm 36.2$ ,  $839.0 \pm 38.5$  и  $937.0 \pm 33.0$  мг, соответственно ( $P < 0.05$ ), что свидетельствует о более высокой чувствительности  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов к ФЭ и их низкой плотности в аорте молодых крыс.

После деэндоотелизации сосудистых сегментов онтогенетические особенности эффектов НА имели следующий характер: максимальный сократительный ответ препаратов аорты зрелых и старых крыс значительно превышал таковой у молодых (рис. 1Б). Динамика развития сократительных реакций деэндоотелизованных препаратов аорты этих возрастных групп была различна. Усиление констрикторных эффектов НА у зрелых крыс наблюдалось во всем диапазоне концентраций агониста, тогда как у старых животных сократительные ответы на действие НА существенно превышали таковые молодых особей только при высоких концентрациях агониста. Статистически достоверные различия в силе сокращения сосудистых препаратов без эндотелия молодых и зрелых животных были отмечены лишь при действии высоких концентраций НА ( $10^{-7}$  –  $5 \cdot 10^{-7}$  моль/л) (рис. 1Б). Можно предположить, что по мере развития происходит увеличение прежде всего плотности, а не чувствительности  $\alpha$ -адренергических рецепторных структур ГМК.

Сходные результаты были получены и при воздействии ФЭ: в то время как  $EC_{50}$  на деэндоотелизованных сегментах молодых и зрелых крыс не различались –  $92.8 \pm 30.7$  и  $136.0 \pm 24.1$  нмоль/л, соответственно,  $R_{max}$  увеличивались и составили  $1120.0 \pm 30.5$  и  $1320.0 \pm 35.9$  мг, соответственно ( $P < 0.05$ ). При старении организма также отмечено увеличение плотности  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов: показатель  $R_{max}$  у старых животных превышал таковые у зрелых и молодых особей и составил  $1410.0 \pm 39.1$  мг. В силу этого вазоконстрикторные реакции деэндоотелизованных препаратов аорты 24-месячных крыс при действии ФЭ в высоких концентрациях были усилены (рис. 2Б).

Онтогенетические особенности функциональных ответов аорты на действие вазоконстрикторов определяются изменениями, с одной стороны, чувствительности и/или плотности  $\alpha$ -адренергических структур эндотелиальных и гладкомышечных клеток аорты, с другой – ингибирующих влияний эндотелия [11, 12]. Сократительный ответ изолированных деэндоотелизованных сегментов аорты на НА является следствием стимуляции  $\alpha_1$ -адренергических

рецепторов ГМК. На сосудистом эндотелии находятся  $\alpha_2$ - и  $\beta$ -адренорецепторы, стимуляция которых НА приводит к высвобождению из эндотелиоцитов эндотелий-опосредованного фактора релаксации, идентифицированного как монооксид азота (NO) [13]. Эндотелиальный NO, благодаря высокой проницаемости через плазматическую и внутриклеточные мембраны, свободно диффундирует к сосудистым ГМК и ингибирует их сокращение за счет вызываемой им релаксации. Последняя реализуется через активацию гуанилатциклазы и повышение концентрации внутриклеточного цГМФ в клетках мишенях [1, 14, 15]. Кроме того, эндотелиальный NO может высвобождаться и без стимуляции рецепторов на поверхности эндотелиоцитов различными нейрональными медиаторами – базальный синтез релаксирующего фактора. Косвенным критерием эндотелий-зависимой дилататорной компоненты сосудистых эффектов НА является величина ингибирующего влияния эндотелия на сократительные реакции. Существуют различия в чувствительности  $\alpha$ -адренергических рецепторов к действию их неспецифических агонистов: при низких концентрациях НА в основном стимулируются  $\alpha_2$ -адренорецепторы, а при более высоких –  $\alpha_1$ -адренорецепторы. Таким образом, при действии низких концентраций НА основная роль принадлежит рецептор-опосредованному высвобождению NO (через  $\alpha_2$ -адренорецепторы), а при более высоких – базальной секреции NO. При стимуляции  $\alpha_1$ -адренорецепторов специфическим агонистом ФЭ ингибирующее влияние эндотелия определяется базальным высвобождением NO [8].

Исходя из данных представлений, можно предположить, что по мере возрастного развития наибольшему изменению подвергается базальное высвобождение NO, в то время как интенсивность рецептор-опосредованного высвобождения NO существенно не изменяется: величина ингибирующего влияния эндотелия на сократительные реакции ГМК у одномесячных крыс при концентрации  $5 \cdot 10^{-9}$  моль/л НА в физиологическом растворе была ниже, чем у 6-месячных особей только на 9%, а при концентрации  $5 \cdot 10^{-7}$  моль/л – на 38% (табл. 1). Усиление базального синтеза NO у зрелых крыс подтверждается результатами, полученными при оценке ингибирующего влияния эндотелия при стимуляции  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов ФЭ (табл. 1). Возможная причина этого – различия у молодых и зрелых животных в концентрации половых гормонов, способных увеличивать количество м-РНК для синтеза NO. Установлено, что введение женского полового гормона  $17\beta$ -эстрадиола повышает внутриклеточную концентрацию свободного кальция в сосудистых эндотелиальных клетках, тем самым увеличивая  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимую активность NO-синтазы, и как следствие этого, концентрацию NO в различных тканях [16]. Эстроген является активным не только в отношении эндотелия, но и сосудистых ГМК. Показано, что  $17\beta$ -эстрадиол *in vitro* может вызывать как эндотелий-зависимое расслабление изолированных коронарных артерий, непосредственно стимулируя синтез/высвобождение простаглицлина и NO, так и прямое ингибирующее действие на ГМК за счет блокады кальциевых

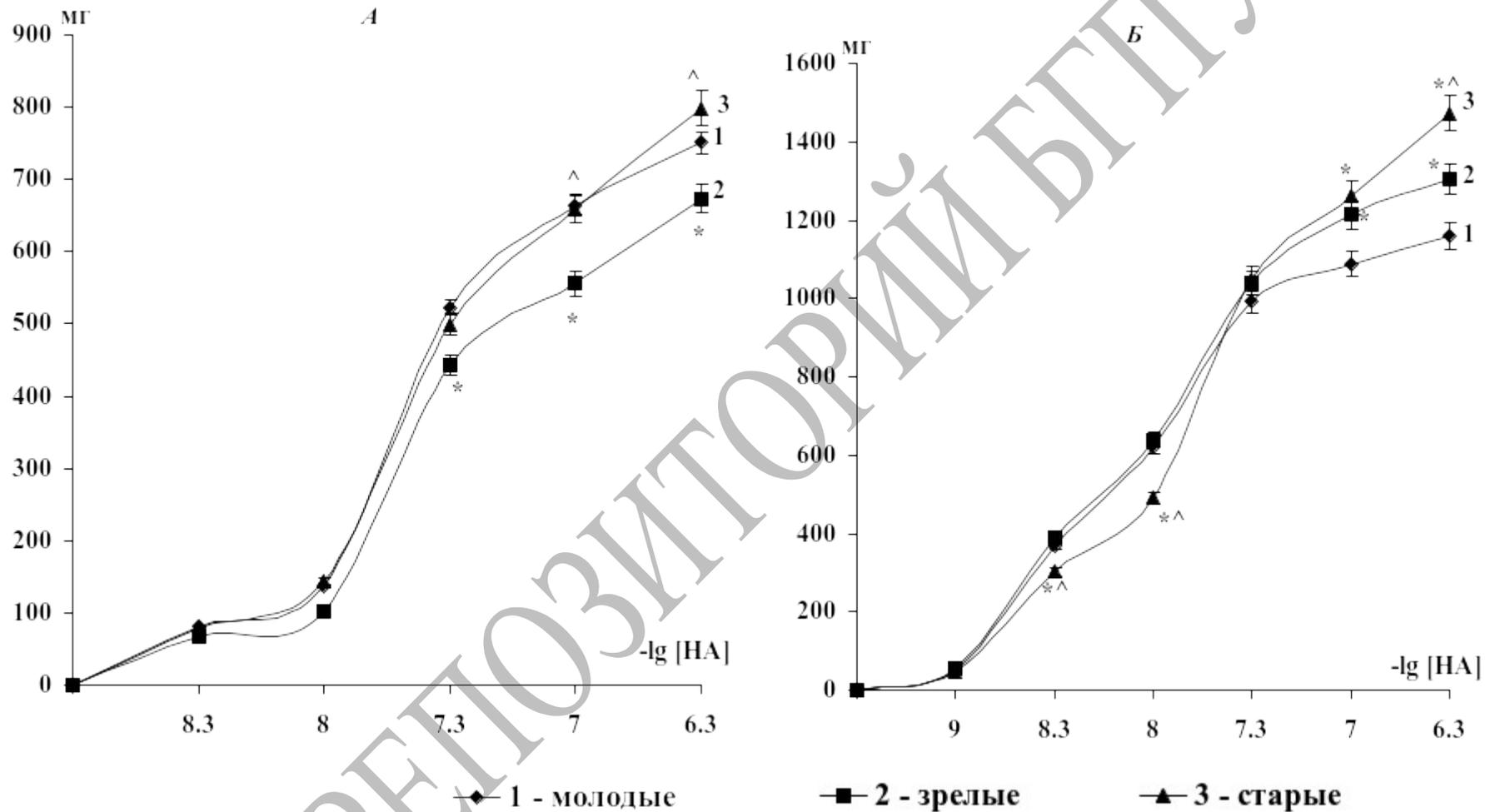


Рис.1. Возрастная динамика сократительных реакций изолированных сегментов грудной аорты с интактным эндотелием (А) и деэндотелизованных (Б) при действии норадреналина (НА)

По оси ординат: – сила сокращения, мг; по оси абсцисс: – отрицательный логарифм концентрации агониста.

Здесь и далее : \* – различия функциональных ответов достоверны по отношению к таковым молодых крыс; ^ – различия достоверны по отношению к таковым зрелых крыс (P<0.05).

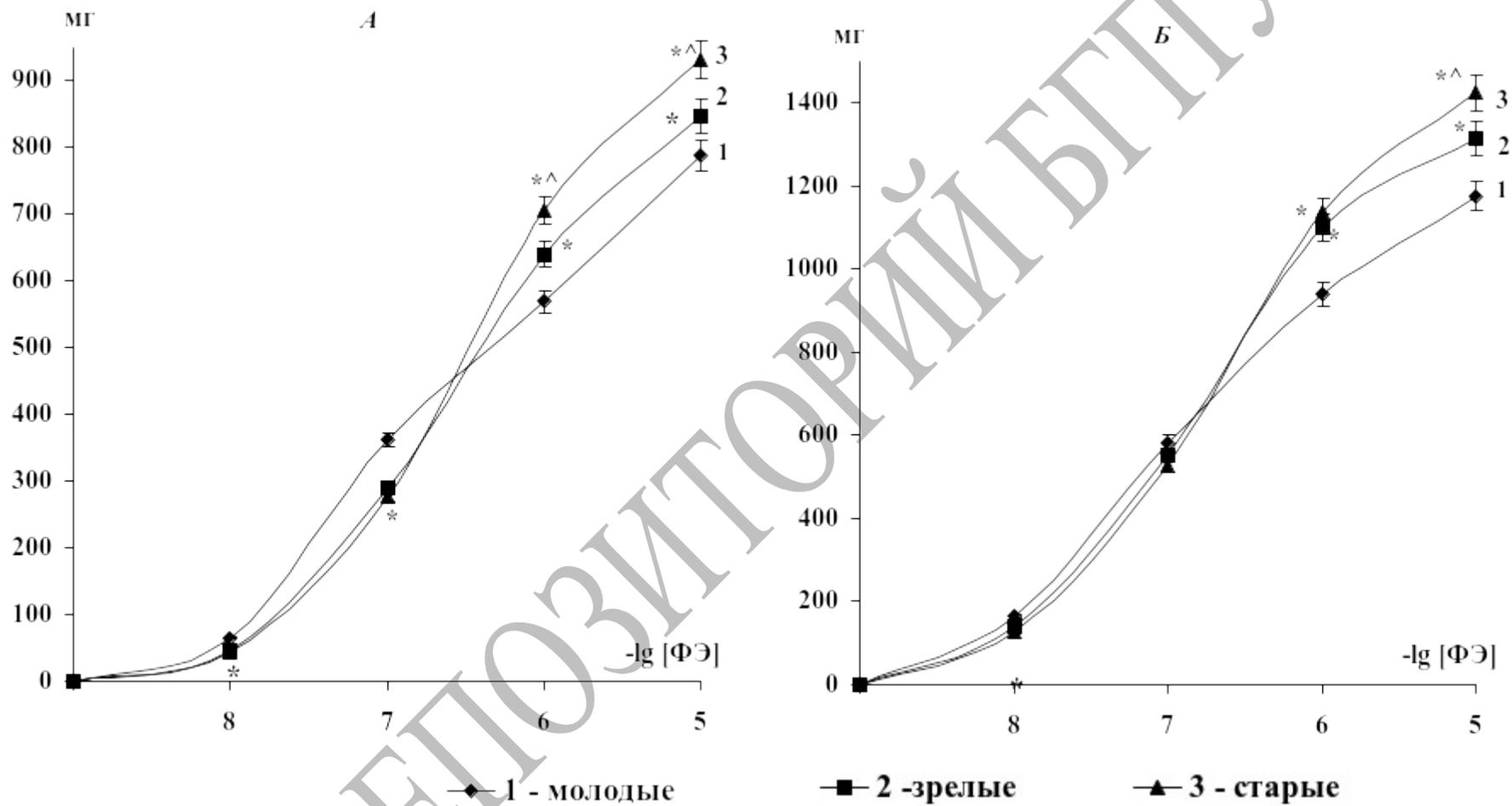


Рис.2. Возрастная динамика сократительных реакций изолированных сегментов грудной аорты с интактным эндотелием (А) и деэндотелизованных (Б) на стимуляцию  $\alpha_1$ -адренергических рецепторов фенилэфрином (ФЭ) Обозначения как на рис. 1.

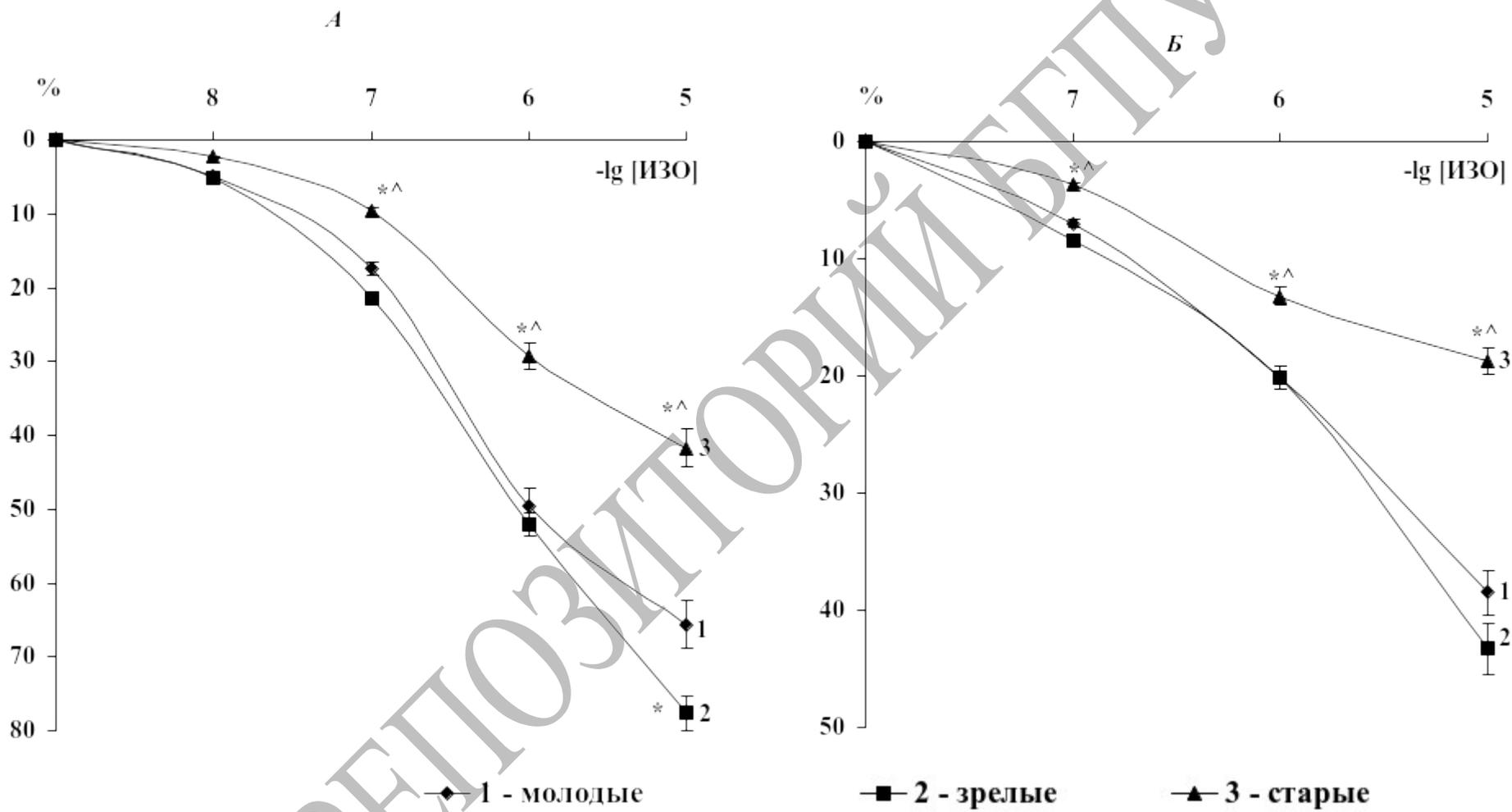


Рис.3. Возрастная динамика дилататорных реакций изолированных сегментов грудной аорты с интактным эндотелием (А) и деэндотелизованных (Б) при стимуляции  $\beta$ -адренергических рецепторов изопротеренолом (ИЗО) По оси ординат: – величина расслабления, %; по оси абсцисс: – отрицательный логарифм концентрации ИЗО

Т а б л и ц а 1. Модифицирующие влияния эндотелия на сосудистые реакции аорты при действии норадреналина, фенилэфрина и изопротеренола (%)

Возраст	Концентрация агониста (моль/л)				
	Норадреналин				
	$5 \cdot 10^{-9}$	$1 \cdot 10^{-8}$	$5 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$5 \cdot 10^{-7}$
молодые	78.1±2.7	72.3±3.1	48.2±2.4	43.3±2.3	31.9±2.0
зрелые	85.6±2.4	79.8±2.8*	59.7±2.7*	53.4±1.9*	50.8±2.1*
старые	71.6±2.1*^	65.7±2.5^	50.3±2.0^	46.9±2.2^	37.7±2.2^
	Фенилэфрин				
	$1 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-5}$	
молодые	61.5±3.4	43.5±2.8	37.0±1.9	30.8±2.2	
зрелые	70.7±2.2*	51.7±2.0*	44.9±2.8*	38.2±2.4*	
старые	66.5±2.7	46.6±2.4	37.8±2.1^	32.9±1.7^	
	Изопротеренол				
	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-6}$		$1 \cdot 10^{-5}$	
молодые	68.3±3.3	58.2±2.9		45.5±3.7	
зрелые	69.5±3.7	61.9±2.9		49.6±2.9	
старые	70.1±2.9	61.5±3.6		50.6±2.1	

Примечание: \* - различия достоверны по отношению к показателям молодых крыс;

^ - различия достоверны по отношению к показателям зрелых крыс.

каналов. Кроме того, эстроген оказывает влияние на миграционные и пролиферативные процессы, происходящие в ГМК [16]. Таким образом, сосудистые эффекты эстрогена, опосредованные непосредственным влиянием его на сосудистую стенку и на липопротеиновый метаболизм, составляют защитный механизм сосудистой системы от чрезмерных констрикторных влияний. Возможно, именно в связи с этим, терапия эстрадиолом женщин в постменопаузный период снижает риск коронарной патологии, а отсутствие этого гормона объясняет более высокие показатели сердечно-сосудистой патологии у мужчин по сравнению с женщинами [17].

У старых крыс по сравнению со зрелыми значительно ослаблялось как базальное, так и рецептор-стимулируемое высвобождение эндотелиального NO: показатели ингибирующего влияния эндотелия на сократимость ГМК при стимуляции  $\alpha$ -адренергических рецепторов НА и ФЭ были снижены (табл. 1). При сравнении показателей ингибирующего влияния эндотелия старых и молодых крыс при действии НА у первых также отмечается снижение рецептор-опосредованного высвобождения NO. Данные изменения реактивности аорты, очевидно, связаны, во-первых, с возрастной модификацией эндотелиальных функциональных маркеров, вовлекаемых в регуляцию сосудистого тонуса, в частности, изменением активности L-аргинин/NO системы. Согласно В. van der Loo (2000) при старении сохраняется высокая активность и экспрессия конститутивной эндотелиальной NO-синтазы, однако общий уровень высвобождения NO значительно снижен. Данный факт объясняется тем, что в старом организме значительно повышен уровень свободных радикалов, которые в свою очередь и инактивируют NO [4]. Однако другими авторами показано, что функциональные нарушения аорты в старости связаны со снижением экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и активности супероксиддисмутазы. При этом интерес вызывает и тот факт, что в целом активность NO-синтаз в аорте выше, чем в легких [18]. Во-вторых, с возрастной альтерацией специфических  $\alpha$ -адренергических рецепторных структур: при старении значительно снижаются функциональные возможности  $\alpha_2$ -адренорецепторов, вовлекающихся в рецептор-стимулируемый синтез/высвобождение NO [8]. Кроме того, возрастным изменениям подвергаются и сами структурные элементы сосудистой стенки: увеличивается число некротических клеток, возникают синпласты крупных эндотелиоцитов, в зонах некроза повышается проницаемость для белков [19].

Значительный вклад эндотелий вносит в модификацию сосудистых реакций не только при стимуляции  $\alpha$ -адренергических рецепторов, но и  $\beta$ -адренергических. Известно, что вазодилаторный эффект ИЗО в грудной аорте крыс включает две компоненты – эндотелий-независимую и эндотелий-зависимую [8, 20]. Последняя запускается за счет активации эндотелиальных  $\beta$ -адренорецепторов и приводит к NO синтезу/высвобождению, или за счет совместного действия  $\beta$ -адренорецепторов ГМК и базального высвобождения NO [20–22]. Таким образом, дисфункция эндотелия может выступать одной из причин возникновения нарушений  $\beta$ -адренергической вазорелаксации.

Действие ИЗО, специфического агониста  $\beta$ -адренорецепторов, приводит-

ло к доза-зависимому расслаблению препаратов аорты с интактным эндотелием и деэндотелизованных во всех возрастных группах (рис. 3). Удаление эндотелиального слоя вызывало существенное уменьшение расслабления препаратов, свидетельствуя о модифицирующем влиянии эндотелия на величину  $\beta$ -адреноргических реакций (рис. 3Б). Полученные данные согласуются с результатами других исследований (деэндотелизация, введение метиленового синего, гемоглобина и L-NAME), показавших, что эндотелий-зависимая NO/цГМФ система может быть активирована стимуляцией  $\beta$ -адренорецепторов [21, 23, 24].

Что касается механизмов возрастной модификации вазодилаторных эффектов ИЗО, то показано, что на ранних этапах онтогенеза не происходит существенных изменений чувствительности  $\beta$ -адренорецепторов аорты к данному агонисту. Так,  $EC_{50}$  на интактных и деэндотелизованных сосудистых препаратах молодых и зрелых крыс не различались. Однако  $R_{max}$  сегментов с интактным эндотелием у 6-месячных крыс превышала таковую у одномесячных –  $74.7 \pm 2.9$  и  $66.6 \pm 2.5\%$ , соответственно, а  $R_{max}$  деэндотелизованных препаратов в этих возрастных группах не различались –  $42.3 \pm 2.5$  и  $41.8 \pm 2.3\%$ , соответственно ( $P < 0.05$ ). Очевидно, в период возрастного развития происходит рост плотности эндотелиальных  $\beta$ -адренорецепторов, а не ГМК. Данный факт может служить одной из причин отмеченного снижения констрикторных реакций интактных препаратов аорты зрелых крыс при действии НА по сравнению с молодыми особями. У старых животных, напротив, отмечалось значительное ослабление вазодилатации (рис. 3). При этом выявлено снижение как чувствительности  $\beta$ -адренорецепторов к агонисту, так и максимальной реакции сосудов на их стимуляцию. Кроме того, одной из причин возрастного ослабления вазодилаторных эффектов ИЗО может выступать угнетение функциональной роли стимулирующих ГТФ-связывающих белков, а именно снижение активности каталитической единицы аденيلاتциклазы, наблюдаемое при старении [25].

Модифицирующее влияние эндотелия на расслабление сосудистых сегментов при действии ИЗО во всех возрастных группах было сопоставимо (табл. 1). Таким образом, можно предположить, что возраст не оказывает существенного влияния на NO-зависимую компоненту  $\beta$ -адренорецепторного расслабления. Наши данные согласуются с результатами, полученными A. van der Zupp (2000), согласно которым блокада синтеза NO L-NMMA приводит на препаратах аорты зрелых и старых крыс к равному ослаблению вазодилаторных эффектов ИЗО, свидетельствуя о том, что NO вовлекается в ответ на действие ИЗО, но данная компонента не является основной причиной возрастных различий реакций сосудов на стимуляцию  $\beta$ -адренорецепторов [26]. Вместе с тем, другие авторы считают, что нарушения функциональных ответов на действие ацетилхолина и ИЗО при старении скорее связаны с возрастными изменениями в эндотелии, чем в ГМК [27]. Показано также, что возрастное снижение ИЗО-индуцированного расслабления в аорте после предварительного сокращения KCl, намного выше, чем после сокращения ФЭ, т. е. с возрастом возможно усиление роли калиевых-каналов

[28]. В целом, можно заключить, что реакции сосудов на стимуляцию  $\beta$ -адренорецепторов многофакторные и включают в себя: NO-зависимый путь, который не изменяется с возрастом; эндотелий-независимый, опосредованный цАМФ, который ослабевает с возрастом; и третий, очевидно, эндотелий-зависимый, включающий калиевые-каналы и усиливающийся с возрастом.

Таким образом, на ранних стадиях онтогенеза эндотелиальная NO система, по-видимому, не является достаточно совершенной, о чем свидетельствует низкий уровень базального синтеза/высвобождения NO. В зрелом возрасте наступает увеличение NO-опосредуемых вазодилаторных влияний и снижение вазоконстрикторных. При старении, напротив, происходит усиление сократительных реакций и ослабление вазодилаторных. Причиной этого являются изменения, затрагивающие как рецепторный аппарат клетки, так и эндотелиальные внутриклеточные механизмы регуляции, в частности, синтез/высвобождение NO. Возрастные особенности  $\beta$ -адренергических механизмов, по-видимому, в первую очередь определяются снижением чувствительности и/или плотности  $\beta$ -адренергических рецепторов, активности аденилатциклазы и синтеза цАМФ. Модифицирующее влияние эндотелия на эти реакции во всех возрастных группах одинаково. Выявленные возрастные изменения функциональной активности эндотелиального NO, безусловно, снижают адаптационные возможности сосудистой системы и организма в целом и способствуют возникновению предпатологических и патологических состояний.

### Литература

1. L u s c h e r T. F., V a n h o u t t e P. M. The endothelium: modulator of cardiovascular function - CRS Press. Boca Raton, Florida. USA. 1990. P. 1–228.
2. M o n c a d a S., H a l m e r R. M. J., H i g g s E. A. // J. Pharmacol. Rev. 1991. Vol. 43. P. 109–142.
3. G r i e n d l i n g K. K., A l e x a n d e r R. W. // FASEB J. 1996. Vol. 10. P. 283–292.
4. V a n d e r L o o B., L a b u g g e r R., S k e p p e r J. N., B a c h s h m i d M. et al. // J. Exp. Med. 2000. Vol. 192, N 12. P. 1713–1743.
5. К о л ь т о в е р В. К. // Успехи геронтологии. 1998. № 2. С. 37–42.
6. G r y g l e w s k i R. J., P a l m e r R. M., M o n c a d a S. // Nature. 1986. Vol. 320. P. 454–456.
7. Л о б а н о к Л. М., С о л о в ь ё в а Н. Г. // Весці НАН Беларусі. Серыя мед.-біял. навук. 2001. № 2. С. 10–16.
8. G u i m a r a e s S., M o u r a D. // Pharmacol. Rev. 2001. Vol. 53. P. 319–356.
9. Ф р о л ь с к и с В. В., Б е з р у к о в В. В., К у л ь ч и ц к и й О. К. Старение и экспериментальная возрастная патология сердечно-сосудистой системы. Киев, 1994.
10. Ф р о л ь к и с И. В. // Демографические, физиологические и биохимические аспекты старения. Минск, 1976. С. 145–150.

11. Соловьёва Н. Г., Лобанок Л. М. // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования (Труды республиканской научно-практической конференции, 16-17 ноября 2000). Витебск, 2000. С. 94–98.
12. Соловьёва Н. Г., Лукша Л. С. // Роль монооксида азота в процессах жизнедеятельности / Под ред. В.Н. Гурина, В.А. Кульчицкого. Минск, 1998. С. 150–152.
13. Furchgott R. F., Zawadzki J. V. // Nature. 1980. Vol. 29. P. 373–376.
14. Topouzis S., Schott C., Stoclet J. C. // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1991. Vol. 18, N 5. P. 670–678.
15. Ignarro L. J. // FASEB J. 1989. Vol. 3. P. 31–36.
16. Farhat M. Y., Lavigne M. C., Ramwell P. W. // FASEB J. 1996. Vol. 10. P. 615–624.
17. Gilligan D. M., Badar R. N., Panza J. A., Quyyumi A. A. et al. // Circulation. 1994. Vol. 90. P. 786–791.
18. Challa S., Nadau M., Philipp T., Batt F. et al. // J. Heart and Circ. Physiol. 1997. Vol. 273, N 4. P. H1941–1948.
19. Копылова Г. В. // Тез. 9-го Междунар. конгр. геронтологов, 2-7 июля 1972. Киев, 1972. Т. 3. С. 131–136.
20. Brawley L., Shaw A. M., MacDonald A. // Eur. J. Pharmacol. 2000. Vol. 398. P. 285–296.
21. Gray D. W., Marshall I. // Br. J. Pharmacol. 1992. Vol. 107. P. 684–690.
22. Ferro A., Queen L. R., Priest R. M., Xu J. M. et al. // Br. J. Pharmacol. 1999. Vol. 126. P. 1872–1880.
23. Grace G. C., MacDonald P. S., Disting G. J. // Eur. J. Pharmacol. 1988. Vol. 148. P. 17–24.
24. Iranami H., Hatano Y., Tsukiyama Y., Maeda H. et al. // Anesthesiology. 1996. Vol. 85. P. 1129–1138.
25. Kazanietz M. G., Enero M. A. // Eur. J. Pharmacol. 1991. Vol. 198. P. 177–181.
26. Van der Zupp A., Kang K-B., Majewski H. // Eur. J. Pharmacol. 2000. Vol. 397. P. 129–138.
27. Kung C. F., Lusher T. F. // Hypertension. 1995. Vol. 25. P. 194–200.
28. Borkowski K. R., Gross R., Schneider H. // J. Auton. Pharmacol. 1992. Vol. 12. P. 389–401.

УДК 591.139 ЛОБАНОК Л. М., СОЛОВЬЁВА Н. Г. **Роль эндотелия в регуляции сосудистых реакций на стимуляцию адренергических рецепторов: возрастные аспекты.** Весці НАН Беларусі. Сер. мед.-біял. навук. 2002. № 4. С. 17-23.

Исследования выполнены на белых крысах-самках трех возрастных групп: молодых, зрелых и старых. Изучена роль эндотелия в констрикторных эффектах норадреналина (НА) и фенилэфрина (ФЭ) и дилататорных эффектах изопротеренола (ИЗО) на изолированных кольцевых сегментах аорты. Установлено, что у зрелых крыс по сравнению с молодыми релаксирующие влияния эндотелия более выражены, причем за счет базального синтеза/высвобождения NO, а не рецептор-стимулируемого: величина ингибирующего влияния эндотелия на сократительные реакции аорты у зрелых крыс при концентрации  $5 \cdot 10^{-7}$  моль/л НА была выше таковой у молодых животных на 38%, тогда как при концентрации  $5 \cdot 10^{-9}$  моль/л – только на 9%. Старение, напротив, приводит к угнетению NO-опосредованных дилататорных влияний эндотелия на сократительные реакции при стимуляции  $\alpha$ -адренергических структур НА и ФЭ. Значительный вклад эндотелия вносит и в модификацию сосудистых реакций, вызванных активацией  $\beta$ -адренергических рецепторов: деэндотелизация приводила к существенному уменьшению расслабления препаратов аорты молодых, зрелых и старых животных. Возраст не оказывает значительного влияния на NO-зависимую компоненту ИЗО-стимулируемого расслабления: модифицирующее влияние эндотелия на величины вазодилататорных реакций аорты во всех возрастных группах было одинаково. Ослабление вазорелаксации, отмечаемое при старении организма, по-видимому, связано со снижением чувствительности и/или плотности  $\beta$ -адренергических рецепторов, активности аденилатциклазы и синтеза цАМФ. Выявленные возрастные изменения функциональной активности эндотелиального NO снижают адаптационные возможности сосудистой системы и организма в целом и способствуют возникновению предпатологических и патологических состояний.

Таб. 1. Рис. 3. Библ. – 28 назв.

*Л. М. ЛОБАНОК, Н. Г. СОЛОВЬЁВА*  
**РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТЫХ РЕАКЦИЙ НА  
СТИМУЛЯЦИЮ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ:  
ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ**

*Институт радиобиологии НАН Беларуси, Минск*

**Резюме**

Изучена роль эндотелия в регуляции сосудистых реакций при стимуляции  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергических рецепторов в различные возрастные периоды. Установлено, что в молодом возрасте эндотелиальная NO-система не является достаточно совершенной: рецептор-стимулируемый и базальный синтез/высвобождение NO находятся на более низком уровне, чем в зрелом. При возрастном развитии происходит увеличение ингибирующих влияний эндотелия на вазоконстрикторные реакции ГМК при стимуляции  $\alpha$ -адренергических рецепторов. Старение сопровождается изменениями рецепторного аппарата сосудистых клеток и ослаблением NO-опосредованных эндотелиальных влияний на  $\alpha$ -адренергические механизмы регуляции сосудистого тонуса, в то время как модифицирующие влияния эндотелия на релаксацию вызванную стимуляцией  $\beta$ -адренергических рецепторов, не изменяются с возрастом.

*L. M. LOBANOK, N. G. SOLOVYEVA*

**THE ROLE OF ENDOTHELIUM IN REGULATION OF VASCULAR  
REACTIONS ON STIMULATION OF ADRENERGIC RECEPTORS: AGE  
ASPECTS**

*Institute of Radiobiology, National Academy of Sciences, Minsk, Belarus*

**Summary**

It is investigated the role of endothelium in regulation of vascular reactions with stimulation of  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic receptors and its modifying influences in various age periods. It is established that in young age the NO-system of endothelium is not enough accomplished: receptor-stimulating and basal synthesis/derivation of NO are at a lower level than in mature age. With age development the increase of inhibitory influences of the endothelium on vasoconstrictor reactions of VMC takes place with stimulation of  $\alpha$ -adrenergic receptors. The aging is accompanied by changes of the receptor device of vascular crates and easing of NO-mediated influences of the endothelium on  $\alpha$ -adrenergic mechanisms of regulation of vascular tone, while the modifying influences of endothelium on  $\beta$ -adrenergic relaxation do not depend on stages of ontogenetic development.

РЕПОЗИТОРИЙ БГУ