

## ДИЛАТАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ НА ДЕЙСТВИЕ АТФ: ВЛИЯНИЕ ИОНИЗИРУЮЩИХ ИЗЛУЧЕНИЙ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

Н.Г. Соловьева, Л.М. Лобанок

*Институт радиобиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь*

Пурины являются важными сигнальными молекулами, которые оказывают эффекты на многие биологические процессы, включая нейротрансмиссию, экзо- и эндогенную секрецию, иммунный ответ и др. Свои эффекты на сосуды пурины, в частности АТФ, опосредуют через специфические клеточные пуринергические рецепторы, стимулируя высвобождение NO, простаглицина и простаглицлинов из эндотелия вследствие активации фосфолипазы С и повышения уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$  [2,5]. В свою очередь, эндотелиальные NO и простаглицлин представляют собой самостоятельные регуляторные механизмы: регулируют вазодилаторный тонус и тем самым кровоток и кровяное давление, контролируют активность агрегации тромбоцитов на сосудистой стенке и базальный уровень эндогенного аденозина [4]. На разных стадиях онтогенеза и при воздействии различных повреждающих факторов данные регуляторные механизмы подвергаются существенным изменениям, что приводит к развитию различных патологических состояний и процессов. Целью данной работы было изучение роли АТФ в регуляции функциональной активности артериальных сосудов после воздействия на организм ионизирующих излучений в малых дозах на разных стадиях онтогенеза.

### Материал и методы исследований

Исследования выполнены на молодых, зрелых и старых белых крысах-самках. Молодых и старых животных облучали  $\gamma$ -квантами <sup>137</sup>-цезия низкой мощности ( $2,3 \times 10^{-7}$  Гр/с) до поглощенной дозы 1 Гр. Длительность облучения составила 48 суток. Эксперименты проводили через 10, 30 и 90 суток после облучения. Объектом исследования являлись изолированные кольцевые сегменты нисходящей части грудной аорты с интактным эндотелием и дезэндотелизованные. Изучали эндотелий-зависимые дилаторные от-

веты сосудистых препаратов аорты, предварительно сокращенные серотонином, на стимуляцию специфических пуриновых рецепторов АТФ в возрастающих концентрациях ( $10^{-7}$  -  $10^{-4}$  М).

### Результаты исследований и их обсуждение

АТФ, действуя на эндотелиальные  $P_{2y}$ -рецепторы, вызывает развитие вазодилататорных реакций через  $Ca^{2+}$ -зависимую активацию эндотелиальной NO-синтазы и высвобождение NO, а также простаглицлина [2]. При этом последний играет минимальную роль в расслаблении сосудов, по крайней мере, в нормальных физиологических условиях [5]. Следовательно, оценивая величину дилататорных эффектов АТФ, можно судить об NO-опосредованной регуляции функционального состояния сосудов.

АТФ вызывал развитие дозо-зависимых дилататорных реакций изолированных сегментов аорты только с интактным эндотелием, причем выраженность эффектов зависела от возраста животных. Величины АТФ-индуцированных дилататорных реакций изолированных сегментов аорты молодых и зрелых крыс не различались. Можно полагать, что в процессе полового созревания пуринергическая регуляция тонуса артериальных сосудов существенно не изменяется. У старых крыс отмечено существенное угнетение вазодилатации при стимуляции пуринорецепторов АТФ. При этом чувствительность  $P_{2y}$ -рецепторов к действию агониста не изменялась, но снижалась их плотность: величина  $S_{0,5}$  была сопоставима во всех возрастных группах, а  $A_{max}$  у старых животных снижалась на 39%. Кроме того, известно, что с возрастом увеличиваются содержание свободных радикалов и вероятность инактивации NO, изменяется реактивность гладкомышечных клеток, по-видимому, за счет нарушения баланса синтеза релаксирующих и констрикторных факторов [1,3].

Воздействие низкоинтенсивных ионизирующих излучений приводило к модификации АТФ-индуцированных дилататорных реакций сосудистых сегментов аорты как молодых, так и старых крыс. На 10-е и 30-е сутки после облучения у молодых животных наблюдалось существенное ослабление релаксации при действии АТФ. Пострадиационным изменениям подвергались и сами пуринорецепторы, о чем свидетельствовало снижение их плотности без изменения сродства к агонисту. Однако благодаря высокой степени репаративных процессов в молодом организме к 90-м суткам дан-

ные нарушения исчезали. С возрастом устойчивость функциональных систем к повреждающим факторам снижена, возможно поэтому выраженность пострадиационных нарушений в старом организме оказалась более существенной. Так, у старых животных во все исследуемые сроки после облучения отмечено значительное угнетение вазодилататорных функций эндотелиального NO, снижение плотности и чувствительности пуринорецепторов и, как результат этого, ослабление дилататорных реакций в ответ на действие АТФ. В целом, данные пострадиационные изменения пуринергической регуляции тонуса артериальных сосудов определяются различиями в радиочувствительности эндотелиоцитов, интенсивности свободно-радикальных и репаративных процессов и антиоксидантных возможностях организма, облученного на разных стадиях онтогенеза.

Список литературы

1. Фролькис В.В., Безруков В.В., Кульчицкий О.К. Старение и экспериментальная возрастная патология сердечно-сосудистой системы. Киев. Наукова думка. 1994.
2. Boveyaems J.M., Pearson J.D. P2 purinoceptors on vascular endothelial cells: physiological significance and transduction mechanisms. Trends. Pharmacol. Sci. 11: 34-37. 1990.
3. Kung C.F., Luscher T.F. Different mechanisms of endothelial dysfunction with aging and hypertension in rat aorta. Hypertension. 25:194-200. 1995.
4. Luscher T.F., Vanhoutte P.M. The endothelium: modulator of cardiovascular function. CRC Press, Boca Raton, FL. USA. 228. 1990.
5. Ralevic V., Burnstock G. Receptors for purines and pyrimidines. J. Pharmacol. Exp. 50(3): 413-492. 2000.