

# NO-ЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ ПОСЛЕ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА

**С.С. Лазуко**

*Учреждение образования «Витебский государственный ордена  
Дружбы народов медицинский университет»*

*При физиологических и патологических состояниях в клетках сосудистой стенки наблюдается экспрессия генов различных изоформ NO-синтаз. Активация NO-синтаз приводит к синтезу монооксида азота и, как следствие, к изменению вазоконстрикции и вазорелаксации. Однако мало изучен вопрос о вкладе различных изоформ NO-синтаз в постстрессорное изменение тонуса артериальных сосудов.*

*Цель исследования – определить вклад эндотелиальной и индуцибельной NO-синтаз в механизмы нарушения адренореактивности при иммобилизационном стрессе.*

**Материал и методы.** Адренореактивность артериальных сосудов изучали на изолированных кольцах аорты крыс путем введения в перфузионный раствор возрастающих концентраций  $\alpha 1$ -адреностимулятора фенилэфрина (от  $10^{-15}$  до  $10^{-6}$  М). Вклад эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) определяли, используя конкурентный ингибитор синтеза монооксида азота – метиловый эфир N- $\omega$ -нитро-L-аргинина (L-NAME) (100 мкМ, Sigma USA). Для выяснения роли индуцибельной NO-синтазы (iNOS) применяли ее высокоселективный блокатор S-метилизотиомочевину (S-MT) (10 мкМ, Sigma, США). Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием поликлональных антител (Abcam, UK) к iNOS (1:75) и eNOS (1:150) в срезах аорты. Интерпретацию результатов проводили полуколичественным методом оценки интенсивности окрашивания препарата.

**Результаты и их обсуждение.** Блокада eNOS L-NAME частично ограничила, но полностью не предупредила постстрессорное снижение адренореактивности колец аорты крыс, однако полностью восстановила адреночувствительность гладких миоцитов к фенилэфрину. Напротив добавление в раствор для перфузии блокатора iNOS S-MT полностью предупредило характерное для стресса снижение адренореактивности, но не адреночувствительности. Данные процессы наблюдались на фоне сниженной активности фермента eNOS и гиперэкспрессии iNOS в эндотелии артериальных сосудов после иммобилизационного стресса.

**Заключение.** Таким образом, увеличение адреночувствительности при иммобилизационном стрессе во многом обусловлено стимуляцией эндотелиальной NO-синтазы, которая в этих условиях может продуцировать не только оксид азота, но и активные формы кислорода. Монооксид азота, продуцируемый iNOS, играет ключевую роль в снижении адренореактивности артериальных сосудов при тяжелом стрессе.

**Ключевые слова:** адренореактивность, артериальные сосуды, иммобилизационный стресс.

## NO-DEPENDENT MECHANISMS OF ARTERIAL BLOOD VESSELS ADRENOREACTIVITY REGULATION FOLLOWING IMMOBILIZATION STRESS

**S.S. Lazuko**

*Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»*

*The expression of different isoforms of NO-synthases is seen in vascular cells at physiological and pathological conditions. Activation of NO-synthases promotes NO synthesis with corresponding disbalance between vasoconstrictors and vasodilators. However, the exact role of different isoforms of NO-synthases in the post stressor arterial tone dysregulation is still being elucidated.*

The aim of the investigation was to determine the contribution of the endothelial and inducible NO-synthases to mechanisms of vascular adrenoreactivity disorders following immobilization stress.

**Material and methods.** Arterial blood vessels adrenoreactivity was studied at isolated aortic rings by the infusion of  $\alpha$ 1-adrenomimetic phenylephrine at increasing concentrations ( $10^{-15}$  –  $10^{-6}$  M) in the perfusion solution. The contribution of the endothelial NO-synthase (eNOS) was evaluated after supplementation of the perfusion solution with the competitive inhibitor of NO-synthase N- $\omega$ -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) (100  $\mu$ M, Sigma USA). To determine the role of inducible NO-synthase (iNOS) in the adrenoreactivity disorders its high-selective inhibitor S-methylisothiourrea (S-MT) was added in the perfusion solution (10  $\mu$ M, Sigma, USA). The immunohistochemical investigation was carried out in the aortic slices with polyclonal antibodies (Abcam, UK) to the iNOS (1:75) and eNOS (1:150). Obtained results were interpreted with semiquantitative methods by the assessment of the staining intensity.

**Findings and their discussion.** The eNOS blockage with L-NAME partially, but not entirely prevented post stressor decrease in adrenoreactivity of aortic rings with complete restoration of vascular smooth muscle cells sensitivity to the phenylephrine. In contrast, supplementation of the perfusion solution with iNOS inhibitor S-MT was able to completely prevent stress-induced decrease in adrenoreactivity, but not adenosensitivity. Such alterations were seen at decreased level of the eNOS expression and iNOS hyperexpression in endothelial cells of arterial blood vessels after immobilization stress.

**Conclusion.** Hence, increase of adenosensitivity following immobilization stress is largely due to stimulation of the eNOS, which in such conditions can produce not only nitric oxide but also reactive oxygen species. Nitric oxide, which is produced by iNOS, plays an important role in the decreasing of the arterial blood vessels adrenoreactivity after severe stress.

**Key words:** adrenoreactivity, arterial blood vessels, immobilization stress.