

© Н.Н.Петрищев, А.В.Смирнов, В.В.Барабанова, Т.А.Барабанова, С.Г.Чефу, 2006
УДК 616.61-008.64-036.12:616.149]:615.849.19-092.4

Н.Н. Петрищев, А.В. Смирнов, В.В. Барабанова, Т.А. Барабанова, С.Г. Чефу

ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ (632,6 НМ) НА КАРДИОМИОЦИТЫ И ГЛАДКОМЫШЕЧНЫЕ КЛЕТКИ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ КРЫС С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

N.N. Petrishchev, A.V. Smirnov, V.V. Barabanova, T.A. Barabanova, S.G. Chefu

SPECIFIC EFFECTS OF LOW INTENSITY LASER IRRADIATION (632.6 NM) ON CARDIOMYOCYTES AND SMOOTH MUSCLE CELLS OF THE PORTAL VEIN OF RATS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Центр лазерной медицины, кафедра патофизиологии и научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Лаборатория клинической и экспериментальной кардиологии Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ РАБОТЫ явилось сравнительное исследование действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) с длиной волны 632,6 нм на механическую активность кардиомиоцитов и сократимость гладкомышечных клеток (ГМК) воротной вены (ВВ) у одних и тех же крыс с хронической почечной недостаточностью (ХПН). **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В условиях изометрического и физиологического режимов нагрузок проведен анализ влияния НИЛИ на сократимость папиллярной мышцы сердца крыс Вистар с ХПН (резекция 5/6 почечной массы). Исследовано влияние НИЛИ на авторитмическую сократительную активность ВВ тех же животных. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Развитие ХПН сопровождалось ростом функциональной активности ГМК ВВ (общая амплитуда фазно-тонических сокращений и выполняемая веной работа увеличивались в 1,5 раза) и снижением силы сокращения и скорости расслабления кардиомиоцитов. Лазерное облучение папиллярной мышцы сердца приводило к значительному улучшению сократимости миокарда крыс с ХПН, но не влияло на авторитмическую сократительную активность ВВ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты исследования показали, что эффект действия лазерного излучения на воротную вену и кардиомиоциты зависит от исходного функционального состояния облучаемого объекта.

Ключевые слова: миокард, гладкомышечные клетки воротной вены, механическая активность кардиомиоцитов, авторитмическая сократительная активность, хроническая почечная недостаточность, низкоинтенсивное лазерное излучение.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to comparatively investigate effects of low intensity laser radiation (LILR) with wave length 632.6 nm on mechanical activity of cardiomyocytes and contractility of smooth muscle cells of the portal vein in the same rats with chronic renal failure (CRF). **MATERIAL AND METHODS.** An analysis of effects of LILR on contractility of the papillary muscle of the heart in Wistar rats with CRF (resection of 5/6 of the kidney mass) was made under conditions of isometric and physiological regimens of loads. Effects of LILR on the autorhythmic contractile activity of the portal vein were investigated in the same animals. **RESULTS.** Progression of CRF was accompanied by growing functional activity of smooth muscle cells of the portal vein (general amplitude of the phase-tonic contractions and the work fulfilled by the vein became 1.5 times greater) and decreasing force of contractions and rate of relaxation of cardiomyocytes. Laser radiation of the heart papillary muscle resulted in a considerably improved contractility of the myocardium in rats with CRF but failed to influence the autorhythmic contractile activity of the portal vein. **CONCLUSION.** It was shown that effects of laser radiation on the portal vein and cardiomyocytes depended on the initial functional state of the irradiated object.

Keywords: myocardium, smooth muscle cells of the portal vein, mechanical activity of cardiomyocytes, autorhythmic contractile activity, chronic renal failure, low intensity laser radiation.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая система (ССС) одна из первых включается в компенсаторно-приспособительный процесс при хронической почечной недостаточности (ХПН), и вместе с тем повреждение ССС является ведущей причиной летальности больных. В связи с этим исключительный интерес представляет исследование патофизиологических механизмов уремической кардиомиопатии и состо-

яния сосудистой системы в модельных экспериментах.

До настоящего времени нет единого мнения о причинах, определяющих дезадаптацию ССС при формировании ХПН. В литературе обсуждаются многочисленные факторы, имеющие значение при развитии уремической кардиомиопатии, в том числе: вызывающие увеличение нагрузки на сердце [1]; уменьшающие снабжение миокарда кислоро-

дом; электролитные нарушения; уремические токсины [2,3].

В последние годы появились данные о доминирующей роли дефицита монооксида азота (NO) в механизме гемодинамических нарушений, связанных с почечной патологией [4,5]. Вместе с тем, NO отводится и компенсаторная роль как фактору, нивелирующему вазоконстрикторное действие эндотелина [6].

Известно, что почки являются одним из главных источников эндогенного аргинина [7]. В разных отделах почки обнаружены все виды NO-синтаз [8]. При удалении 5/6 почечной массы у крыс снижается экспрессия эндотелиальной конститутивной и индуцибельной NO-синтазы в культуре почки и аорте, а также общая продукция NO, оцениваемая по суммарной экскреции нитратов и нитритов NO_x [9]. В культуре почки продукция аргинина частично сохраняется [4,10].

У крыс с нефрэктомией нарушение синтеза NO играет ключевую роль в комплексе гемодинамических нарушений, связанных с прогрессированием почечной недостаточности [10,12]. Повреждение путей синтеза NO приводит к углублению почечной патологии, и не только через гемодинамику. Отмечается отрицательная корреляция уровня NO с выраженностью нефросклероза [10,13]. Длительное угнетение NO-синтазы рассматривается как одна из причин сердечно-сосудистых нарушений при уремии [10,12].

В ранее опубликованных работах [14,15] было показано, что формирование ХПН у крыс сопровождается двухфазными изменениями авторитмической сократительной активности ГМК ВВ и механической активности миокарда. Первая фаза изменений функционального состояния миокарда и ГМК ВВ характеризуется компенсаторной гиперактивностью – ХПН-1.

Эти особенности сократительной активности миокарда и ГМК ВВ крыс с развивающейся ХПН обусловлены нарушением клеточного метаболизма Ca^{2+} [16,17]. Учитывая, что низкие дозы НИЛИ (He-Ne) способны стабилизировать клеточную мембрану, восстанавливать ее избирательную проницаемость, стимулировать образование оксида азота и цГМФ [18–20], бесспорный интерес представляет исследование его действия в условиях измененной функциональной активности кардиомиоцитов и сосудистых ГМК у одних и тех же крыс с экспериментальной ХПН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовались самцы крыс линии Вистар массой 200–220 г следующих групп: лож-

нооперированные крысы (ЛО) и крысы с двухэтапной резекцией 5/6 почечной ткани [13].

Метод нефрэктомии (НЭ) традиционно используется при изучении патогенеза уремии. После НЭ значительная редукция функциональной массы сочетается с прогрессирующим гломерулосклерозом и протеинурией [21–23]. Хирургическая модель ХПН одновременно является и моделью дефицита синтеза NO, уменьшение синтеза которого отрицательно коррелирует с уровнем эндотелина, способствующего развитию ХПН [24].

В ходе эксперимента животные содержались на стандартном лабораторном пищевом рационе и свободном потреблении воды.

Развитие уремии отслеживали по биохимическим показателям крови и мочи с использованием унифицированных методик (анализы выполнены на биохимическом анализаторе COBAS MIRA). Через 1 месяц после второго этапа операции (табл. 1) животные были использованы для проведения экспериментов *in vitro*.

Для определения количества циркулирующих эндотелиоцитов был использован метод, предложенный J. Hladovec [25]. Содержание десквамированных эндотелиоцитов в крови – информативный показатель, отражающий степень повреждения сосудов, коррелирующий с другими показателями дисфункции эндотелия [26].

Механическую активность папиллярной мышцы исследовали в изометрическом и физиологическом режимах с последовательностью нагрузок, позволяющей одновременно регистрировать изменение длины и силы. Описание сервосистемы и деталей эксперимента дано ранее [27,28]. Мерой механической функции миокарда является связь между конечносистолической длиной ($L_{кс}$) и конечносистолической силой ($P_{кс}$), а также связь $L_{кс}$ и t_{30} , где t_{30} – характерное время расслабления изолированной папиллярной мышцы в фазу изометрического расслабления. Поскольку тангенс угла наклона нормированной связи $L_{кс}$ – $P_{кс}$ отражает сократимость миокарда [27], по изменению этого параметра можно оценить влияние лазерного облучения на сократимость миокарда.

Интерес к исследованиям функциональной активности ГМК ВВ обусловлен тем, что по своим структурным, функциональным и биохимическим характеристикам она объективно отражает состояние венозной системы [29]. Авторитмическая сократительная активность воротной вены регистрировалась в режиме, близком к изометрическому [30]. Наиболее информативными при анализе действия He-Ne лазера на спонтанную сократительную активность воротной вены оказались сле-

Таблица 1

**Масса тела, диурез, биохимические параметры
крови сыворотки и мочи крыс через 1 месяц после
2-го этапа нефрэктомии**

Параметр	Группа животных	
	Ложнооперированные n = 10	ХПН-1 n = 15
Возраст, нед	18	18
Масса тела, г	310-350 (332,1 ± 13,9)	245-320 (276,9 ± 16,9)
СЫВОРОТКА КРОВИ		
Мочевина, ммоль/л	6,8 ± 0,6	13,0 ± 1,2**
Креатинин, мкмоль/л	50,2 ± 2,3	77,7 ± 4,6**
Белок, г/л	64,3 ± 4,9	56,6 ± 9,3
Щелочная фосфатаза, У/л	488,3 ± 91,0	703,6 ± 86,6**
Кальций общий, ммоль/л	2,7 ± 0,2	2,8 ± 0,1
МОЧА		
Суточный диурез, мл	5,5 ± 1,2	11,9 ± 3,7**
Альбумин, мг/л	1,8 ± 0,9	51,6 ± 23,6**
Креатинин, ммоль/л	13,1 ± 3,0	4,5 ± 1,7**
Клиренс креатинина, мл/мин	99,7 ± 8,1	47,7 ± 11,0**

Различия достоверны по сравнению с контролем: ** – p < 0,01.

Таблица 2

**Показатели функциональной активности ГМК воротной
вены ложнооперированных крыс и животных с ХПН-1**

Параметр	Группа животных	
	Ложнооперированные n = 10	ХПН-1 n = 15
Частота сокращений в 1 минуту	14,0 ± 2,3	16,0 ± 4,8
Средняя общая амплитуда фазно-тонических сокращений за 1 минуту (мг)	91,2 ± 18,6	134,6 ± 48,0*
Выполняемая веной работа за 1 минуту (условные единицы)	44,8 ± 8,6	69,9 ± 26,6*

Различия достоверны по сравнению с контролем: * – p < 0,05.

дующие параметры: частота авторитмической сократительной активности, общая амплитуда фазнотонических сокращений, площадь под кривой сокращения за 1 мин, характеризующая выполняемую веной работу, и базальный тонус. Изменение базального тонуса ГМК воротной вены оценивали по смещению исходного уровня кривой сокращения.

Источник лазерного излучения Шатл-1 (He-Ne, длина волны 632,8 нм, плотность мощности 15 мВт/см², экспозиция 3 и 5 минут). Луч направлялся на папиллярную мышцу и фрагмент сосуда с расстояния 10 мм (диаметр пятна 1 см²).

Результаты исследований обрабатывались статистически с применением критериев Стьюдента и Уилкоксона. Все величины, указанные в работе, представлены как средние значения ± среднее квадратичное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 приведены биохимические показатели крови и мочи у крыс через 1 месяц после второго этапа нефрэктомии.

Таким образом, у подопытных животных, по сравнению с ложнооперированными, наблюдалось достоверное увеличение концентрации мочевины, креатинина, щелочной фосфатазы в сыворотке, а также протеинурия. Эти изменения соответствуют ХПН-I у крыс [14]. Подвергнутые нефрэктомии животные медленнее, чем контрольные, набирали вес.

На фоне развития уремии у нефрэктомизированных крыс наблюдалось увеличение десквамации эндотелия. Количество циркулирующих эндотелиоцитов у них составило $7,1 \pm 1,9 \times 10^4/\text{л}$ при $3,2 \pm 0,8 \times 10^4/\text{л}$ у ложнооперированных животных.

Функциональная активность ГМК ВВ при лазерном облучении

Показатели авторитмической сократительной активности ГМК ВВ крыс двух исследованных групп приведены в табл. 2. Развитие ХПН-1 сопровождалось ростом функциональной активности ГМК ВВ: общая амплитуда фазно-тонических сокращений и выполняемая веной работа увеличивались в 1,5 раза (рис. 1).

При действии НИЛИ на ГМК ВВ ложноопери-

рованных животных наблюдалось снижение базального тонуса на $25,2 \pm 14,6$ мг на 3-й минуте облучения и на $36,6 \pm 15,5$ мг в пострadiационный период (рис. 2). Частота, амплитуда сокращений и выполняемая веной работа в период наблюдения не изменялись. У крыс с ХПН-1, характеризующихся, как было отмечено выше, гиперактивностью ГМК ВВ, лазерное облучение не влияло ни на тонус сосудов (рис. 2) ни на другие показатели фазно-тонических сокращений.

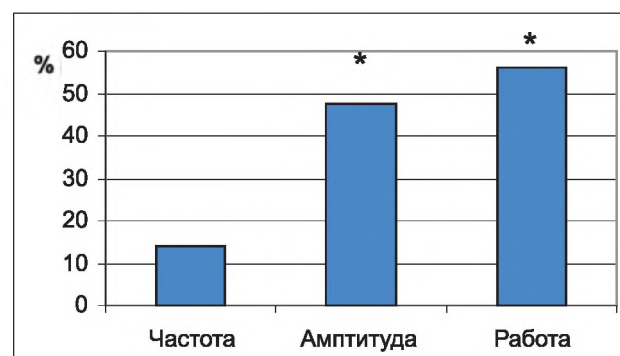


Рис. 1. Изменение частоты (1) и амплитуды (2) сокращений и выполняемой ГМК ВВ работы (3) у крыс с экспериментальной ХПН-1 в % к контрольным (ложнооперированным) животным. * – p < 0,01.

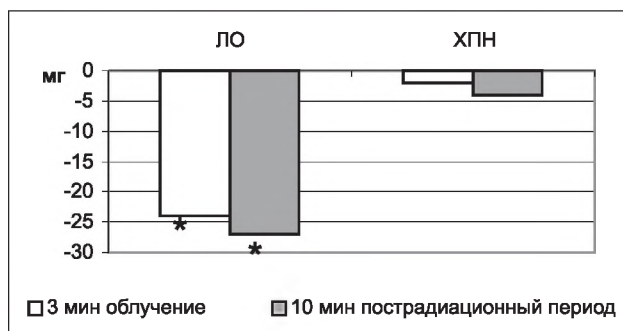


Рис. 2. Влияние лазерного облучения на изменение тонуса ГМК ВВ крыс с экспериментальной ХПН (2) и контрольных (ложнооперированных) животных в мг к исходному уровню. * - $p < 0,01$.

Механическая активность миокарда при лазерном облучении

Исследование механической активности миокарда крыс проводилась одновременно с исследованием авторитмической сократительной активности воротной вены у одних и тех же животных.

В ранее опубликованной работе [31] показано, что при лазерном облучении папиллярной мышцы (изометрический режим) уже на первых минутах наблюдается увеличение максимальной силы сокращения (P_0), которое к концу 5-минутного периода облучения достигало 20-25% по сравнению с исходными значениями. Одновременно с ростом силы сокращения регистрировалось незначительное уменьшение характерного времени расслабления t_{30} , т.е. увеличение относительной скорости расслабления в среднем на 10-15%. При пятиминутном облучении миокарда регистрировался пострадиационный эффект, который превышал выраженность непосредственного действия лазерного облучения. Пострадиационный эффект – увеличение максимальной силы сокращений на 5-й минуте последствия – составлял в среднем 25-30%. Наибольший пострадиационный эффект наблюдался на 10-й минуте после пятиминутного облучения. Увеличение максимальной силы сокращения (P_0) составило 30-35% по сравнению с исходным уровнем. При этом не наблюдалось достоверных изменений скорости изометрического расслабления.

Таким образом, лазерное облучение папиллярной мышцы ложнооперированных крыс, как и миокарда интактных животных [31], сопровождалось ростом максимальной силы изометрического сокращения (P_0) и в период облучения, и в пострадиационный период.

При лазерном облучении миокарда ЛО животных в физиологическом режиме на 5 минуте облучения тангенс угла наклона связи Лкс-Ркс увеличивается на 20% по сравнению с контролем, что свидетельствует об увеличении сократимости. При изучении связи конечносистолическая длина –

характерное время расслабления t_{30} ($L_{кс} - t_{30}$) было показано, что увеличению сократимости миокарда при облучении при всех конечносистолических длинах ($L_{кс}$) сопутствует уменьшение параметра t_{30} , т.е. увеличение относительной скорости изометрического расслабления при больших конечносистолических длинах и увеличение параметра t_{30} , т.е. замедление релаксации при меньших $L_{кс}$.

Пострадиационный эффект пятиминутного облучения выражался в увеличении сократимости миокарда при лазерном облучении при всех фиксированных длинах. Однако выраженность эффекта в период последствия несколько ниже эффекта облучения. При изучении связи конечносистолическая длина – характерное время расслабления t_{30} ($L_{кс} - t_{30}$) не наблюдалось достоверных изменений параметра t_{30} , по сравнению с пятиминутным действием красного лазера. Пострадиационный эффект на 5-й и 10-й минутах после лазерного облучения был одинаковым. Аналогичные сдвиги регистрировались на миокарде интактных крыс [31]. Таким образом, ложная операция не оказывала существенного влияния на механическую активность миокарда.

Развитие ХПН у исследованных животных сопровождалось наряду с ростом авторитмической сократительной активности ГМК воротной вены снижением амплитуды изометрических сокращений в среднем на $52,0 \pm 4,5\%$. Характерное время расслабления t_{30} значительно увеличивается (на $62,0 \pm 2,4\%$). Таким образом, при развитии экспериментальной ХПН в миокарде крыс наблюдается уменьшение силы как изометрического сокращения, так и относительной скорости изометрического расслабления.

В физиологическом режиме нагружения наблюдалось резкое уменьшение тангенса угла наклона нормированной связи конечносистолическая длина – конечносистолическая сила ($L_{кс} - P_{кс}$) на $59,0 \pm 4,2\%$ по сравнению с контролем. Поскольку угол наклона нормированной связи Лкс – Ркс отражает сократимость миокарда, можно говорить о значительном снижении сократимости миокарда крыс данной группы. При изучении связи конечносистолическая длина – характерное время расслабления t_{30} ($L_{кс} - t_{30}$) было показано, что падению сократимости миокарда у крыс с ХПН сопутствует замедление релаксации.

Таким образом, развитие ХПН (при мочеvine крови $13,0 \pm 1,2$ ммоль/л) сопровождалось снижением силы сокращения и скорости расслабления папиллярной мышцы, как в изометрическом, так и в физиологическом режиме нагружения и ростом функциональной активности ГМК ВВ.

При действии НИЛИ в изометрическом режиме на папиллярную мышцу крыс с ХПН в течение

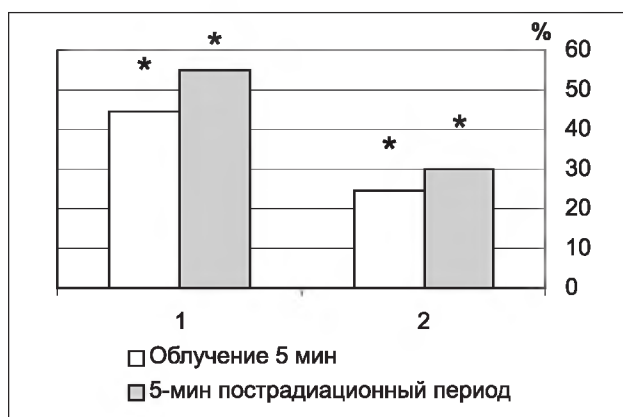


Рис. 3. Влияние лазерного облучения на силу изометрических сокращений (1) и скорость расслабления папиллярной мышцы миокарда (2) крыс с экспериментальной ХПН, в % к исходному уровню. * - $p < 0,01$

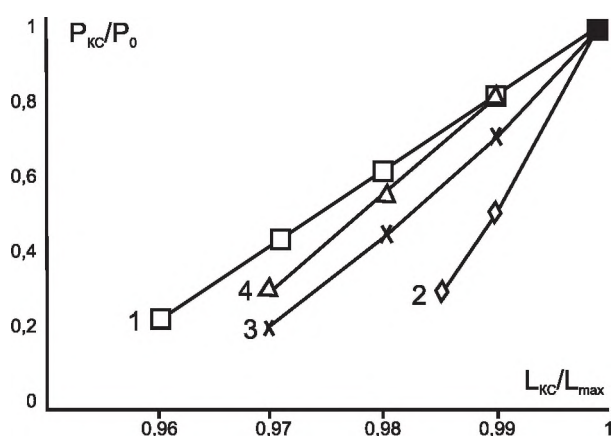


Рис. 4. Влияние лазерного облучения на связь длина-сила в миокарде крыс с экспериментальной ХПН. 1 – контрольный опыт; 2 – крысы с экспериментальной ХПН; 3 – 5-минутное действие лазера; 4 – 5-минутный пострadiaционный период.

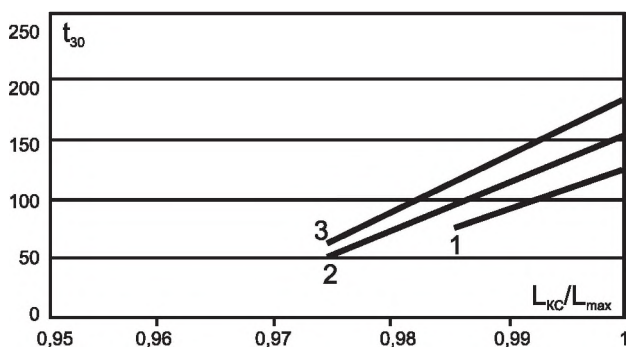


Рис. 5. Влияние лазерного облучения на характерное время расслабления у крыс с экспериментальной ХПН. 1 – крысы с экспериментальной ХПН; 2 – 5-минутное действие лазера; 3 – 5-минутный пострadiaционный период.

5 мин наблюдалось увеличение максимальной силы сокращения (P_0), достигающее на последней минуте облучения в среднем $44,0 \pm 3,4\%$ от исходного уровня, сопровождающееся уменьшением характерного времени расслабления t_{30} , то есть увеличением относительной скорости расслабления на $24,0 \pm 8,3\%$. При пятиминутном лазерном облучении миокарда крыс с ХПН отмечалось наличие

пострadiaционного эффекта. Наибольший пострadiaционный эффект наблюдался через 5 мин после прекращения облучения. Увеличение максимальной силы сокращения (P_0) составило $55,0 \pm 1,8\%$ по сравнению с исходным уровнем. При этом наблюдалось значительное увеличение относительной скорости изометрического расслабления ($30,0 \pm 3,6\%$) (рис. 3). Через 10 мин после прекращения облучения увеличение максимальной силы сокращения составило $50,5 \pm 4,2\%$.

Таким образом, наряду с увеличением максимальной силы изометрического сокращения (P_0) при лазерном облучении миокарда крыс с ХПН регистрируется, также как и у контрольных животных, отчетливо выраженный пострadiaционный эффект. Суммарный эффект действия и последствий лазерного облучения на миокард крыс данной группы с ХПН-1 приводит к восстановлению амплитуды сокращения до величин, характерных для контрольных животных.

Исследование механической функции миокарда крыс с ХПН при лазерном облучении в физиологическом режиме механических нагрузок показало, что на 5-й минуте действия лазера тангенс угла наклона связи $L_{КС}$ - $P_{КС}$ увеличивается на $40,0 \pm 3,6\%$ по сравнению с исходным уровнем, что свидетельствует об увеличении сократимости миокарда крыс с экспериментальной ХПН под влиянием облучения (рис. 4). При изучении связи конечносистолическая длина – характерное время расслабления t_{30} ($L_{КС}$ - t_{30}) было показано, что увеличению сократимости миокарда при лазерном облучении при всех конечносистолических длинах ($L_{КС}$) сопутствует уменьшение параметра t_{30} , т.е. увеличение относительной скорости изометрического расслабления при любой фиксированной $L_{КС}$ (рис. 5).

У крыс данной группы в физиологическом режиме наблюдался ярко выраженный пострadiaционный эффект пятиминутного облучения на 5-й минуте последствия, который составлял $35,0 \pm 5,0\%$ по сравнению с эффектом действия лазера. Суммарный эффект облучения достигал в этот период $75,0 \pm 6,8\%$. Увеличению сократимости миокарда сопутствовало ускорение релаксации при всех конечносистолических длинах (рис. 5). На 10-й минуте последствия сохранялся полученный эффект, без дальнейших достоверных изменений исследуемых параметров.

Таким образом, облучение He-Ne лазером миокарда крыс с ХПН ($\eta = 13,0 \pm 1,2$ ммоль/л) приводило к частичному восстановлению сократимости миокарда и не вызывало достоверных изменений параметров авторитмической сократительной активности воротной вены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительное исследование функциональной активности ГМК ВВ и сократимости миокарда у одних и тех же крыс с ХПН-I показало, что миокард характеризуется снижением механической активности, в то время как у ГМК ВВ регистрируется гиперактивность.

Облучение НИЛИ ($\lambda=632,8$ нм) восстанавливает механическую активность кардиомиоцитов при ХПН-I до уровня контрольных животных, в то время как на ГМК ВВ в этих условиях не действует. Чем может быть обусловлено различие в эффектах НИЛИ на ГМК сосудов и кардиомиоциты у одних и тех же животных с ХПН-I?

Повышенная исходная активность ГМК ВВ крыс, характерная для уремии I степени, рассматривается как одно из проявлений компенсаторных процессов: снижения венозной емкости и увеличения венозного возврата [1]. На этой стадии также происходят активные регенераторные процессы в почке (клеточная гипертрофия, увеличение размеров капсулы Шумлянского-Боумэна) [13], гипертрофия миокарда, уменьшается пассивная растяжимость артерий и вен [32].

Мы полагаем, что отсутствие релаксации фрагментов воротной вены крыс с экспериментальной уремией при действии НИЛИ связано с неспособностью эндотелиоцитов ВВ вырабатывать достаточное для этого количество NO. Это предположение основано на том, что общая продукция NO, оцениваемая по экскреции с мочой метаболитов NO (нитраты + нитриты = No_x), значительно снижена у животных с ХПН [9,10]. Продукция NO в печени, сосудах, клетках крови при ХПН снижается главным образом за счет угнетения NO-синтазы [6,9]. Ранее было показано, что при блокаде NO-синтазы L-NNA не наблюдается релаксации ВВ при облучении He-Ne лазером [33]. Отсутствие реакции сосудов на облучение может быть также следствием нарушения обмена аргинина при ХПН, повышения уровня эндогенного блокатора NO-синтазы – асимметричного диметиларгинина (ADMA) [34]. Показанная нами повышенная десквамация эндотелия при экспериментальной ХПН-I свидетельствует о том, что у крыс после НЭ происходит повреждение сосудистой стенки. Для выяснения роли нарушения обмена L-аргинина в реакции сосудов крыс на НИЛИ необходимы дальнейшие исследования.

Несколько другая ситуация наблюдается в сердце, где NO синтезируют также эндокардиальные клетки, похожие на эндотелиальные [35]. В ряде работ отмечено положительное инотропное действие NO и влияние на процесс расслабления, опосредованные через повышение уровня внутриклеточно-

го цГМФ. Эндогенный NO повышает сократимость миокарда только в низких концентрациях [36–38], что, видимо, имеет место при действии НИЛИ. Таким образом, реакция миокардиальных клеток и ГМК на НИЛИ у одних и тех же крыс не совпадает.

Снижение сократимости кардиомиоцитов у экспериментальных животных рассматривается как переход во вторую фазу функциональных изменений, характерных для развития ХПН-II. Однако факт практически полного восстановления функции миокарда до уровня интактных животных под влиянием НИЛИ свидетельствует в пользу адаптационных изменений в миокарде при данном уровне мочевины у крыс с экспериментальной ХПН. Очевидно, что в этот период развития ХПН активно функционируют эндокардиальные клетки, обеспечивающие необходимое количество NO в миокарде, и вся система кардиопептидов [35,39]. Активация последней осуществляется высоким венозным возвратом [1,32].

Учитывая, что снижение амплитуды сокращений и скорости расслабления у крыс с ХПН обусловлено избытком внутриклеточного Ca^{2+} [40], очевидно, что НИЛИ восстанавливает как проницаемость клеточной мембраны, так и метаболизм Ca^{2+} . Восстанавливающее действие НИЛИ с длиной волны 632,8 нм в кардиомиоцитах осуществляется, видимо, путем активации синтеза NO в эндокардиальных клетках и эндотелиальных клетках сосудов миокарда [41]. При увеличении уровня NO в кардиомиоцитах и последующем росте цГМФ восстанавливается проницаемость клеточной мембраны, активизируется ток K^+ , снижается ток Ca^{2+} и Na^+ , что и приводит к восстановлению обмена Ca^{2+} между цитоплазмой и внешней средой [42], а следовательно, к восстановлению механических свойств миокарда крыс с ХПН-I.

Таким образом, сравнительное исследование действия НИЛИ на миокард и ГМК ВВ одних и тех же крыс с ХПН-I показало, что эффект НИЛИ определяется исходным функциональным состоянием биологического объекта. На фоне высокой сократительной активности ГМК при ХПН-I не наблюдается выраженного действия НИЛИ, в то время как исходно низкая механическая активность миокарда повышается, что свидетельствует о сохранности его функциональных резервов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что эффект действия лазерного излучения на воротную вену и кардиомиоциты зависит от исходного функционального состояния облучаемого объекта.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Манухина ЕБ. Воротная вена и ее сократительная функция в норме и патологии. *Успехи Физиол Наук* 1988; 19(3): 45-66
2. Franco-Cereceda A. Calcitonin gene-related peptide and tachylins in related to local sensory control of cardiac contractility and coronary vascular tone. *Acta Physiol Scand* 1980; 133(569): 3-4
3. Schutten HJ, Iohannsen AC, Torp-Pedersen C. Central venous pressure – a physiological stimulus for secretion of atrial natriuretic peptide humans? *Acta Physiol Scand* 1987; 131(2): 265-272
4. Шестакова МВ, Кутырина ИМ, Рогозин АК. Роль сосудистого эндотелия в регуляции почечной гемодинамики. *Тер Арх* 1994; 66(2): 83-86
5. Aiello S, Noris M, Remuzzi G, Negri M. Nitric oxide/L-arginine in uremia. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25(4-6): 384-390
6. Vanhoutte PM. Say NO to ET. *J Autonomic Nervous System* 2000; 81: 271-277
7. Barabul A. Arginine: biochemistry, physiology and therapeutic implications. *J Parent Enteral Nutr* 1986; 1: 227-238
8. Kone BC. Localization and regulation of nitric oxide synthase isoforms in the kidney. *Semin Nephrol* 1999; 19: 230-241
9. Kim SW, Lee J, Paek YW et al. Decreased nitric oxide synthesis in rats with chronic renal failure. *J Korean Med Sci* 2000; 15(4): 425-430
10. Vaziri ND. Effect of chronic renal failure on nitric oxide metabolism. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 [Suppl 1]: S74-S79
11. Bouby N, Hassler C, Parvy P, Bankir L. Renal synthesis of arginine in chronic renal failure: in vivo and in vitro studies in rats with 5/6 nephrectomy. *Kidney Int* 1993; 44: 676-683
12. Asahi K, Ichimori K, Nakazawa H et al. Nitric oxide inhibits the formation of advanced glycation end products. *Kidney Int* 2000; 58(4): 1780-1787
13. Ormrod D, Miller T. Experimental uremia. *Nephron* 1980; 26(5): 249-254
14. Барабанова ВВ, Береснева ОН, Мирошниченко ЕЛ и др. Функциональная активность воротной вены как отражение метаболических изменений при экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Рос Физиол Журн им. И.М. Сеченова* 1992; 79(1): 64-72
15. Барабанова ТА, Петрищев НН, Смирнов АВ. Влияние излучения He-Ne лазера на механическую активность миокарда крыс при экспериментальной хронической почечной недостаточности. *Нефрология* 2003; 7(1): 91-97
16. Massry SG, Smogorzewski M. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin Nephrol* 1994; 14(3): 219-231
17. Massry S, Goldstein D. Role of parathyroid hormone in uremic toxicity. *Kidney Int* 1978; 13(8): S39-S42
18. Спасов АА, Недогода ВВ, Островский ОВ, Куаме Конан. Мембранотропное действие низкоэнергетического лазерного облучения крови. *Бюлл Эксперим Биол и мед* 1998; 126(10): 412 – 415
19. Brill AG, Brill GE, Shenkman B. Low power laser irradiation of blood inhibits platelet function: role of cyclic GMP. *SPIE* 1998; 3569: 4-9
20. Karu T. *The science of low power laser therapy*. Gordon and Breach Sci. Publ. London 1998
21. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with hypertension in the rat. *J Clin Invest* 1986; 77: 19-93
22. Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG et al. Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int* 1982; 22(2): 112-126
23. Stahl RA, Thaiss F. Eicosanoids biosynthesis and function in the glomerulus. *Renal Physiol* 1987; 4 (10): 1
24. Potter GS, Johnson RJ, Fink GD. Role of endothelin in hypertension of experimental chronic renal failure. *Hypertension* 1997; 30(6): 1578-1584
25. Hladovec J, Prerovsky I, Stanec V, Fabian J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. *Klin Wochenschr* 1978; 56: 1033-1036
26. Петрищев НН, Беркевич ОА, Власов ТД и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови. *Клинич лаб диагностика* 2001; (1): 50-52
27. Барабанова ТА, Мархасин ВС, Никитина ЛВ, Чурина СК. Особенности влияния паратиреоидного гормона на механическую активность миокарда крыс при дефиците кальция и магния в питьевой воде. *Физиол Журн СССР им. И.М. Сеченова* 1992; 78(7): 71-77
28. Изаков ВЯ, Бляхман ФА, Проценко ЮЛ. Сокращение и расслабление миокарда в режиме с физиологической последовательностью нагрузок. *Физиол журн СССР им. И.М. Сеченова* 1988; 74(2): 209-215
29. Greenberg S, Bohr D. Venous smooth muscle in hypertension. Enhanced contractility of portal vein from spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 1975; 36 (6): 1.208-1.215
30. Петрищев НН, Барабанова ВВ, Михайлова ИА, Чефу СГ. Влияние излучения He-Ne лазера на функциональную активность гладкомышечных клеток воротной вены. *Рос Физиол Журн им. И.М. Сеченова* 2001; 87(5): 659-664
31. Барабанова ТА, Михайлова ИА, Петрищев НН, Смирнов АВ. Влияние излучения He-Ne лазера на механическую активность миокарда крыс. *Рос Физиол Журн СССР им. И.М. Сеченова* 2002; 88(7): 865-872
32. Штейнгольд ЕШ, Годин ЕА, Колмановский ВБ. *Регулирование напряженно-деформированного состояния сосудов и гипертоническая болезнь*. М., 1990
33. Петрищев НН, Барабанова ВВ, Михайлова ИА, Чефу СГ. Влияние излучения He-Ne лазера на функциональную активность гладкомышечных клеток воротной вены. *Рос Физиол Журн им. И.М. Сеченова* 2001; 87(5): 659-664
34. Vallance P, Leone A, Calver A et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339(8793): 572-575
35. Leskinen H, Vuolteenaho O, Leppaluoto J, Ruskoaho H. Role of nitric oxide on cardiac hormone secretion: effect of NG-nitro-L-arginine methyl ester on atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide release. *Endocrinology* 1995; 136(3): 1241-1249
36. Kojda G, Brixius K, Kottenberg K et al. The new NO donor SPM3672 increases cGMP and improves contraction in rat cardiomyocytes and isolated heart. *Eur J Pharmacol* 1995; 284(3): 315-319
37. Brady AJ, Warren JB, Poole-Wilson PA et al. Nitric oxide attenuates cardiac myocyte contraction. *Am J Physiol* 1993; 265(1 Pt 2): H176-H182
38. Cotton JM, Kearney MT, MacCarthy PA et al. Effects of nitric oxide synthase inhibition on basal function and the force-frequency relationship in the normal and failing human heart in vivo. *Circulation* 2001; 104(19): 2318-2323
39. Lang RE, Thocken H, Gauten D. Atrial natriuretic factor – circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature* 1985; 314: 264-266
40. Барабанова ТА, Пенчул НА. Миокард, паратиреоидный гормон и хроническая почечная недостаточность. *Нефрология* 1998; 2(2): 88-94
41. Shah AM, Grocott-Mason RM, Pepper CB et al. The cardiac endothelium: cardioactive mediators. *Prog Cardiovasc Dis* 1996; 39(3): 263-284
42. Олесин АИ, Максимов ВА, Мажара ЮП и др. Биологическое действие лазерного излучения на функциональное состояние кардиомиоцитов. *Патол физиол экспериментал тер* 1992; (5-6): 17-20

Поступила в редакцию 17.03.2006 г.