

## Влияние острой и хронической гипоксии на сократительную активность легочной артерии крысы

Научный руководитель – Гусакова Светлана Валерьевна

Пшемьский М.А.<sup>1</sup>, Гусакова В.С.<sup>2</sup>, Кошуба С.О.<sup>3</sup>, Рашкаускайте В.А.<sup>4</sup>

1 - Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия, *E-mail: pshemyjskiy.ma@ssmu.ru*; 2 - Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия, *E-mail: rydzenkoviknoriya@mail.ru*; 3 - Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия, *E-mail: sav-kosh@yandex.com*; 4 - Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия, *E-mail: vraskauskajte@gmail.com*

Как хроническая, так и острая гипоксия вызывает в организме комплекс разнообразных нарушений, которые приводят к повреждению сосудистых клеток и нарушают их сократительные функции. Клетки гладких мышц исполняют важную роль в поддержании и регуляции тонуса кровеносных сосудов, поддержании системного артериального давления, а также снабжения тканей кислородом. Реакция на гипоксию вариабельна: в то время как некоторые ткани могут переносить некоторые формы гипоксии/ишемии в течение более длительного времени, другие ткани серьезно повреждаются низким уровнем кислорода [1, 2, 3].

Исследования проводились на интактных сегментах легочной артерий крыс линии Wistar, а также крыс, перенесших хроническую непрерывную нормобарическую гипоксию. Для создания условий острой гипоксии сосудистые сегменты на 30, 60 или 90 минут помещали в гипоксический раствор, который подготавливался перед началом эксперимента путем пропускания газообразного аргона через раствор в течение 6,5 минут. Содержание кислорода в растворе определялось с помощью оксиметра HI 9146-04 (HANNA Inst., Германия) и составляло не более  $10,0 \pm 0,5\%$ . Хроническую непрерывную нормобарическую гипоксию моделировали путем непрерывного содержания крыс в специальной герметичной камере, содержание кислорода в которой было снижено до 12% в течение 35 дней [Maslov et al., 2013]. Животных извлекали из гипоксической камеры за 24 ч до начала эксперимента. Сократительную активность легочных артерий крыс оценивали с использованием четырехканальной механографической установки Myobath II (Германия). Сокращения гладкомышечных клеток вызывались путем помещения сегментов легочной артерии в гиперкалиевый раствор Кребса (эквиволярное замещение 15мМ KCl на NaCl) и активацией  $\alpha_1$ -адренорецепторов фенилэфрином (0,001-100 мкМ). Сокращения легочной артерии в моделях изменения объема гладкомышечных клеток добивались путем помещения сосудистых сегментов в гетероосмотические среды. Статистическая обработка проводилась с использованием программ пакета Statistics 10.0 для Windows. Достоверными считали различия при значении  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде Me ( $Q_{25}; Q_{75}$ ).

При 30-минутной инкубации сосудистых сегментов в условиях гипоксии происходило снижение амплитуды гиперкалиевого сокращения, тогда как при 60-минутной инкубации в гипоксическом растворе не происходило значимых изменений амплитуды гиперкалиевого сокращения. Инкубация в гипоксической среде в течение 90 минут приводила к небольшому увеличению амплитуды сокращения, индуцированного гиперкалиевым раствором. В условиях хронической гипоксии *in vivo* происходило снижение амплитуды сокращения, индуцированного гиперкалиевой средой. В условиях низкого содержания кислорода в перфузионном растворе наблюдалось снижение амплитуды фенилэфрин-индуцированной сократительной реакции, которое зависело от времени инкубации в гипоксическом растворе. Хроническое гипоксическое воздействие приводило к менее выраженному снижению фенилэфрин-индуцированной сократительной реакции.

При активации эндотелий-зависимой вазорелаксации сосудов ацетилхолином, в условиях острой гипоксии не происходило значимого отличия снижения амплитуды фенилэфрин-индуцированного сокращения от контроля, тогда как в условиях хронической гипоксии происходило снижение степени эндотелий-зависимой вазорелаксации сегментов легочной артерии крысы.

При гипоосмотически-индуцированном набухании гладкомышечных клеток сосудистых сегментов легочной артерии крыс наблюдались транзиторные сократительные ответы, амплитуда которых достоверно снижалась в условиях острой и хронической гипоксии. Наибольшее снижение амплитуды гипоосмотически-индуцированного сокращения наблюдалось на фоне острой гипоксии. Гиперосмотически-индуцированное сморщивание гладкомышечных клеток приводило к развитию сократительных ответов сегментов легочной артерии крыс, которые не изменялись на фоне острой и хронической гипоксии.

Проведенные нами исследования показали, что в условиях как острой, так и хронической гипоксии наблюдалось снижение амплитуды фенилэфрин-индуцированного и гипоосмотически-индуцированного сокращения сегментов легочной артерии крысы, тогда как гиперосмотически-индуцированные сократительные реакции в условиях гипоксии не изменяются. Эндотелий-зависимая вазорелаксация не изменяется на фоне действия острой гипоксии, однако снижается в условиях хронической гипоксии.

#### **Источники и литература**

- 1) Hiraga T. Hypoxic Microenvironment and Metastatic Bone Disease. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 09;19(11)
- 2) Keuski BM. Updates in diving medicine: evidence published in 2017-2018. *Undersea Hyperb Med.* 2018 Sep-Oct;45:511-520
- 3) Watts ER, Walmsley SR. Inflammation and Hypoxia: HIF and PHD Isoform Selectivity. *Trends Mol Med.* 2019 Jan;25(1):33-46