

УДК: 577.12: 577.112: 577.24+577.17.05: 616-004. 6

ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ УЧАСТИЯ МЕХАНИЧЕСКОГО НАПРЯЖЕНИЯ СТенок СОСУДОВ В ВОЗРАСТНОМ РАЗВИТИИ СКЛЕРОЗА

Т.В.Жукова, Ю.Г.Кот, Е.Э.Перский

Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина (Харьков, Украина)

Изучено влияние растягивающего напряжения на индукцию синтеза коллагена и эластина в аорте и её вязко-упругие свойства у крыс линии Вистар *in vitro*. Под действием нагрузки соотношение синтезов этих белков изменяется таким образом, что отношение концентраций коллаген/эластин в аорте увеличивается. Это приводит к изменению вязко-упругих свойств её стенки: росту жёсткости и снижению растяжимости при практически неизменной прочности на разрыв.

Ключевые слова: *соединительная ткань, коллаген, эластин, аорта, вязко-упругие свойства, механическое напряжение.*

Введение

Среди различных причин развития склероза сосудов с возрастом важное место занимает изменение качественного и количественного состава их стенок, в частности, повышение отношения концентраций коллаген/эластин. До сих пор, однако, механизм этого явления был непонятен. Между тем известно, что деформация клеток соединительной ткани, возникающая под действием механического напряжения в ней, вызывает индукцию синтеза структурных биополимеров, и, как следствие, изменение строения межклеточного матрикса (Бисярина и др., 1986; Bishop, 1994). Такая перестройка необходима для сохранения соответствия между вязко-упругими свойствами ткани и изменениями напряжения в ней. Если ответная клеточная реакция систем синтеза коллагена и эластина на механическое напряжение в стенке сосуда неодинакова, это может привести к изменению соотношения их концентраций в ней. Для выяснения этого вопроса в работе на модельной системе – аорте крыс *in vitro* – изучены одновременные индукция синтеза коллагена и эластина в ней и изменения её вязко-упругих свойств под действием растягивающего напряжения.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на аорте трёхмесячных крыс линии Вистар. Аорту инкубировали в растворе Рингера-Кребса, содержащего ^3H -пролин или ^{14}C -аланин с радиоактивностью 0,4 МБк/мл в течение шести часов при 37°C и растяжении вдоль продольной оси в диапазоне напряжений $(0-5) \times 10^5 \text{ Н/м}^2$. Интенсивность синтеза коллагена и эластина после их дифференциального выделения из аорты (Кузьмис и др., 1999) оценивали по удельным радиоактивностям ^3H -оксипролина и ^{14}C -аланина в них соответственно (Rasmussen, 1975; Martens, Hendriks, 1989). Концентрации этих белков в образцах определяли по содержанию в них оксипролина (Утевская, Перский, 1982). Прочность на разрыв аорты, её модуль Юнга в области упругой и относительное удлинение в области неупругой деформации рассчитывали по кривым напряжение – деформация. Поскольку как белковый состав, так и механические свойства сосудистой стенки непостоянны по её длине (Пуриня, 1979), все измеренные показатели представляют собой средние значения для аорты в целом. Обработку экспериментальных результатов проводили стандартными статистическими методами (Боровиков и др., 1997).

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных экспериментов представлены на рис. 1, 2 и в табл. 1. Как видно, зависимости интенсивности синтеза обоих белков от напряжения представляют собой колоколообразные кривые, восходящая часть которых круче нисходящей. Восходящая часть соответствует области физиологических нагрузок, где возможен клеточный адаптивный ответ на внешнее напряжение, нисходящая – области, в которой начинается нарушение структуры ткани, а синтетические возможности клеток в условиях эксперимента исчерпываются (Bishop, 1994).

В то же время динамики интенсивности синтеза обоих белков заметно отличаются. Восходящая часть кривой синтеза коллагена круче, а её максимум наступает при меньших напряжениях, чем для кривой синтеза эластина. После наступления максимума синтез эластина снижается намного резче, чем синтез коллагена, и приближается к базовому (в отсутствие нагрузки) уровню при меньших напряжениях, чем последний (рис. 1).

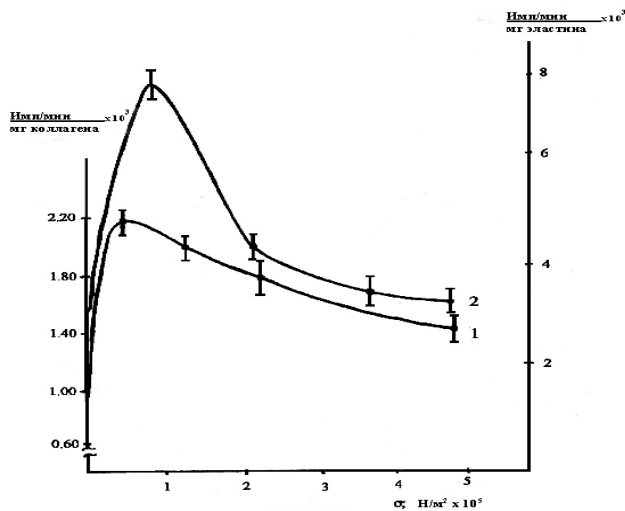


Рис. 1. Влияние механического напряжения на удельную радиоактивность ^3H -оксипролина в коллагене (1) и ^{14}C -аланина в эластине (2) аорты 3-месячных крыс

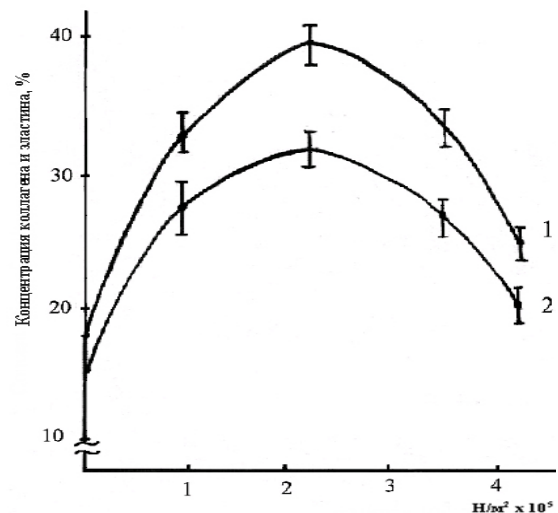


Рис. 2. Влияние механического напряжения на концентрацию коллагена (1) и эластина (2) в аорте 3-месячных крыс

Зависимости концентрации обоих белков в аорте от растягивающего напряжения также представляют собой кривые с максимумами при $2,2 \times 10^5 \text{ Н/м}^2$, причём восходящая часть круче у кривой для коллагена (рис. 2). Базовые концентрации коллагена и эластина в аорте в расчёте на сухую массу составляют $(17,25 \pm 1,42) \%$ и $(15,18 \pm 2,17) \%$. В максимумах кривых концентрации этих белков повышаются до $(39,37 \pm 3,22) \%$ и $(31,74 \pm 2,51) \%$ соответственно. Таким образом, относительные приросты концентраций в максимумах по отношению к базовому уровню составляют 128% для коллагена и 109% для эластина. Абсолютная же величина концентрации коллагена в отсутствие напряжения выше концентрации эластина на 13,6%, а в максимумах кривых – на 23,9%. По-видимому, такое резкое увеличение отношения коллаген/эластин в значительной степени определяется особенностями зависимости интенсивности синтеза этих белков от напряжения. Действительно, в максимумах повышения концентрации обоих белков, при напряжении $2,2 \times 10^5 \text{ Н/м}^2$, относительный прирост синтеза коллагена составляет 107%, а эластина – лишь 33% (рис. 1).

На рис. 3 изображены кривые напряжение-деформация аорты в норме и под воздействием растягивающей нагрузки, а в таблице приведены величины соответствующих вязко-упругих параметров, рассчитанные по этим кривым.

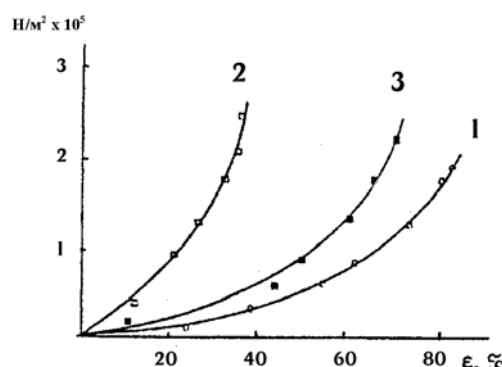


Рис. 3. Кривые напряжение-деформация для аорты 3-месячных крыс, инкубированных при различных напряжениях: 0 Н/м^2 (1); $2,2 \times 10^5 \text{ Н/м}^2$ (2); $4,4 \times 10^5 \text{ Н/м}^2$ (3)

Как видно, в максимумах концентрации обоих белков прочность на разрыв стенки аорты остаётся практически неизменной. При этом модуль Юнга в области упругой деформации увеличивается, а относительное удлинение в области неупругой деформации снижается, что свидетельствует о росте жёсткости и снижении растяжимости аорты при максимальном изменении соотношения концентраций коллаген/эластин. При дальнейшем повышении напряжения вязко-упругие свойства аорты продолжают изменяться. При $4,4 \times 10^5 \text{ Н/м}^2$, по сравнению с базовым уровнем,

растяжимость стенки аорты приближается к нему, её жёсткость остаётся резко повышенной, а прочность снижается. Это свидетельствует об ухудшении вязко-упругих свойств аорты по сравнению с нормой.

Таблица

Вязко-упругие свойства аорты трёхмесячных крыс после инкубации при разных напряжениях *in vitro*

Показатель	Растягивающее напряжение, Н/м ² × 10 ⁵		
	0	2,2	4,4
Прочность на разрыв, Н/м ² × 10 ⁶	3,3±0,48*	2,7±0,21*	1,8±0,11*
Модуль Юнга, Н/м ² × 10 ²	0,7±0,09	2,0±0,41*	1,8±0,36*
Относительное удлинение, %	65	31	60

Примечание: * – различия между статистически недостоверными величинами ($p < 0,05$)

Упругость стенки аорты в сочетании с высокой степенью её растяжимости необходимы для выравнивания скорости тока крови в сосудах и определяются, в первую очередь, эластиновыми волокнами межклеточного матрикса. Коллагеновые волокна менее растяжимы и обуславливают, в основном, прочность и жёсткость стенки (Silver, 2001; Sandberg, 1981). Таким образом, изменения вязко-упругих свойств аорты под действием растягивающего напряжения (табл.), являются прямым следствием различной степени индукции коллагена и эластина в ней.

Обнаруженное явление может свидетельствовать об участии процесса адаптации соединительной ткани к действию механического напряжения в развитии гипертонии и атеросклероза крупных сосудов. Повышение давления любой этиологии вызывает индукцию синтеза коллагена и эластина, приводящую к изменению их соотношения при росте общей концентрации в стенке сосуда. В результате этого она становится более жёсткой и для её нормального функционирования требуется уже более высокое давление, чем прежде. Возникает циклический процесс с положительной обратной связью: повышение давления – изменение вязко-упругих свойств сосуда – повышение давления, – участвующий, в конечном итоге, в формировании заболевания. Таким образом, в развитии гипертонии присутствуют элементы болезни адаптации.

Список литературы

- Бисярина В.П., Яковлев В.М., Кукса П.Я. Артериальные сосуды и возраст. – М.: Медицина, 1986. – 224с.
- Боровиков В.П. Статистика. Статистический анализ и обработка данных в среде WINDOWS. – М: "Филин", 1997. – 608с.
- Кузьмис А.Э. Гарбузенко О.Б., Перский Е.Э. Молекулярные механизмы формирования вязко-упругих свойств соединительной ткани под действием внешнего механического напряжения // Вестник ХГУ. – 1999. – №466. – С. 99–102.
- Пуриня Б.А. Биомеханические свойства и биомеханический состав коронарных артерий человека, обработанных протеолитическими ферментами // Кардиология. – 1979. – №19. – С. 104–105.
- Утевская Л.А., Перский Е.Э. Простой метод определения суммарного и свободного оксипролина // Вестн. ХГУ. – 1982. – №228. – С. 18–20.
- Bishop J.E. Increased collagen synthesis and decreased collagen degradation in right ventricular by pressure overload // Cardiovasc. Res. – 1994. – №28. – P. 1501–1505.
- Martens M., Hendriks T. Collagen synthesis in explants from rat intestine // Biochem. et Biophys. Acta. Gen. Subj. – 1989. – №993. – P. 250–252.
- Rasmussen B.L. A new method for purification of mature elastin // Anal. Biochem. – 1975. – Vol.64. – P. 255–259.
- Sandberg L.B. In vitro studies of elastin metabolism // Connect. Tissue Res. – 1981. – Vol.8. – P. 219–225.
- Silver F.N. Viscoelasticity of the vessel wall: the role of collagen and elastic fibers // Crit. Rev. Biomed. Eng. – 2001. – №29. – P. 279–301.

МОЖЛИВИЙ МЕХАНІЗМ УЧАСТІ МЕХАНІЧНОГО НАПРУЖЕННЯ СТІНОК АОРТИ У ВІКОВОМУ РОЗВИТКУ СКЛЕРОЗУ**Т.В.Жукова, Ю.Г.Кот, Є.Е.Перський**

Досліджено вплив розтягуючого напруження на індукцію синтезу колагену і еластину в аорті та її в'язко-пружні властивості у щурів лінії Вістар *in vitro*. Під дією навантаження співвідношення синтезів цих білків змінюється так, що відношення концентрацій колаген/еластин в аорті збільшується. Це призводить до зміни в'язко-пружних властивостей її стінки: зростанню жорсткості й зниженню розтяжності при практично незмінній міцності на розрив.

Ключові слова: *сполучна тканина, колаген, еластин, аорта, в'язко-пружні властивості, механічне напруження.*

THE POSSIBLE MECHANISM OF THE PARTICIPATION OF THE AORTA'S TENSILE STRESS IN AGE-ASSOCIATED SCLEROSIS**T.V.Zhukova, Yu.G.Kot, E.E.Persky**

The effect of tensile stress on collagen and elastin synthesis induction in aorta and its visco-elastic properties in rats of Vistar line *in vitro* have been investigated. Under tension, the correlation of these proteins' syntheses changes so that the collagen/elastin concentration relations in aorta increase. This leads to changes in aorta wall visco-elastic properties: the increase in hardness and the decrease of tensility with practically unchanging rupture strength.

Key words: *connective tissue, collagen, elastin, aorta, visco-elastic properties, tensile stress.*

Матеріали наукової конференції біологічного факультету Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна, присвяченої 100-річчю з дня народження Г.І.Семененка
Рекомендовано до друку П.А.Каліманом