

## **Участие активных форм кислорода в ремоделировании сосудов под действием урокиназы**

Баштрыков П.П., Плеханова О.С., Парфенова Е.В., Меньшиков М.Ю., Ткачук В.А.  
аспирант

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава,  
Москва, Россия

[bashtrykov\\_pp@mail.ru](mailto:bashtrykov_pp@mail.ru)

**Введение.** Ремоделирование сосудистой стенки является одним из основных патологических факторов развития гипертонической болезни, атеросклероза, рестеноза и ряда других сердечно-сосудистых заболеваний. Изменение структуры сосуда включает в себя пролиферацию и миграцию клеток, а также процессы перестройки внеклеточного матрикса. Показано, что существенную роль в ремоделировании сосудов играет урокиназа, вызывающая формирование неоинтимы, а также стимулирующая активность и экспрессию матриксных металлопротеиназ, - протеолитических ферментов, участвующих в деградации внеклеточного матрикса, необходимой для инвазии и миграции клеток в стенке сосуда. Известно также, что стимуляция сосудистого ремоделирования под действием ряда факторов опосредуется активными формами кислорода (АФК), в т.ч. супероксид-радикалом и перекисью водорода, являющимися важными компонентами сигнальных путей, регулирующих пролиферативную и миграционную активность клеток.

**Цель работы:** Оценить возможность участия АФК в стимуляции рестеноза сонной артерии после баллонной ангиопластики, пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток, а также секреции матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) под действием урокиназы.

**Материалы и методы:** В работе использовалась модель баллонной ангиопластики общей сонной артерии крысы; образование АФК в клетках оценивали с помощью флуоресцентных зондов гидроэтидина и 2',7'-дихлоро-дигидрофлуоресцеин диацетата; оценку пролиферации клеток проводили методом проточной цитофлуориметрии; экспрессию мРНК определяли с помощью ОТ-ПЦР; синтез белка детектировали методом вестерн-блоттинга; активность ММП-9 оценивали с помощью зимографии.

**Результаты:** Урокиназа стимулирует образование неоинтимы после повреждения общей сонной артерии крысы при проведении баллонной ангиопластики; этот эффект урокиназы полностью ингибируется в присутствии антиоксиданта пирролидин-дитиокарбамата. Урокиназа усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) аорты крысы в 2,2 раза, и этот эффект подавляется в присутствии антиоксидантов эбселена и тайрона. С помощью флуоресцентных зондов гидроэтидина и 2',7'-дихлоро-дигидрофлуоресцеин диацетата мы показали, что урокиназа вызывает образование АФК в ГМК. Основным источником АФК в клетках сосудистой стенки являются НАД(Ф)Н-оксидазы, кофактором которых является ФАД. Присутствие йодистого дифенилена, ингибитора ФАД-содержащих ферментов, полностью блокирует вызываемое урокиназой образование АФК в гладкомышечных клетках. С помощью вестерн-блоттинга и ОТ-ПЦР мы показали, что урокиназа увеличивает экспрессию *pox1* и *pox4* изоформ НАД(Ф)Н-оксидаз. В культуре моноцитов THP-1 урокиназа стимулирует экспрессию матриксной металлопротеиназы-9, и эта стимуляция ингибируется в присутствии эбселена.

**Выводы:** Проведенное исследование показало, что вызванное урокиназой развитие рестеноза, а также пролиферация клеток и образование ММП-9, участвующей в деградации внеклеточного матрикса, сопровождаются стимуляцией НАД(Ф)Н-оксидаз, образующих активные формы кислорода в клетках, и подавляются антиоксидантами, препятствующими образованию АФК. Полученные данные свидетельствуют об участии АФК в качестве необходимого звена в ремоделировании сосудов, вызванном урокиназой.