

Wpływ jonowych i niejonowych środków cieniujących stosowanych w angiografii na aktywność śródbłonka naczyniowego

Grzegorz Grzešek^{1,2}, Aldona Kubica³, Elżbieta Grzešek⁴, Marek Koziński², Ahmad El-Essa², Katarzyna Szadujkis-Szadurska¹, Adam Sukiennik², Iwona Świątkiewicz² i Michał Wiciński¹

¹Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Katedra i Zakład Promocji Zdrowia *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁴Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Wstęp: Najważniejsze fizykochemiczne właściwości jodowych środków cieniujących (CM), takie jak: rozpuszczalność, lepkość, osmolalaność, lipofilność czy hydrofilność, ładunek elektryczny cząstek, są dobrze poznane. Natomiast mało wiadomo na temat interakcji środków cieniujących z elementami układu receptorowego komórki. Celem niniejszej pracy była ocena zmian reaktywności małej tętnicy oporowej po ekspozycji na jonowe (iCM) i niejonowe (niCM) środki cieniujące.

Metody: Doświadczenia wykonano na izolowanej i perfundowanej tętnicy ogonowej szczura. Badano efektywność stymulacji receptora angiotensynowego angiotensyną II (Ang II) oraz receptora adrenergicznego typu α_1 za pomocą fenylefryny (PHE) po krótkiej (2-krotnej) oraz przedłużonej (10-krotnej) ekspozycji na CM w porównaniu z wartościami kontrolnymi.

Wyniki: W obecności środków cieniujących (iCM oraz niCM) obserwowano znamiennej redukcję reaktywności mięśniówki gładkiej. Efekt ten nie pojawiał się w obecności indometacyny (inhibitora cyklooksygenazy), a także był znamiennej osłabiony w obecności inhibitorów syntazy tlenku azotu (N^{ω} -nitro-L-arginine-methyl ester) czy inhibitora cyklazy guanylowej (ODQ).

Wnioski: Wyniki sugerują, że wazodylatacja może się wiązać ze stymulacją śródbłonka naczyniowego. W przypadku krótkiej ekspozycji efekt wazodylatacji wynika ze zrównoważonego oddziaływania tlenku azotu i prostanoidów oraz może ustąpić w obecności inhibitorów syntezy powyższych związków lub inhibitora wytwarzania wtórnego przekaźnika. Przedłużona ekspozycja prowadziła jednak do dominującego efektu wazodylatacyjnego związanego z działaniem prostanoidów, dlatego też skutek działania inhibitorów syntazy tlenku azotu czy inhibitora cyklazy guanylowej był nieistotny (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 586–592)

Słowa kluczowe: środki cieniujące, angioplastyka wieńcowa, śródbłonek naczyniowy, tlenek azotu, mięśniówka gładka

Adres do korespondencji: Dr med. Grzegorz Grzešek, Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz, tel. (0 52) 585 40 23, faks (0 52) 585 40 24, e-mail: ggrzesek@cm.umk.pl

Wstęp

Regulacja oporu naczyniowego jest wielostopniowym procesem, obejmującym zarówno centralne ośrodki naczynioruchowe odpowiedzialne za aktywność układu wegetatywnego, jak i lokalne układy modyfikujące przepływ w naczyniu krwionośnym, opierające się na funkcjonowaniu sprzężenia czynnościowego pomiędzy mięśniówką gładką tętnicy a śródbłonkiem naczyniowym.

Naczynie krwionośne stanowi strukturę utworzoną przez ułożone warstwowo elementy komórkowe. Wewnętrzną warstwę stanowią komórki śródbłonka, zaś warstwą odpowiedzialną za utrzymanie właściwego napięcia ściany naczyniowej są komórki mięśniówki gładkiej i fibroblasty. Elementy ściany naczyniowej pod wpływem stymulacji różnymi czynnikami fizjologicznymi i patologicznymi zmieniają się dynamicznie zarówno pod względem czynnościowym, jak i anatomicznym, co prowadzi do zmiany kształtu i reorganizacji lub proliferacji [1].

Śródbłonek naczyniowy wyściełający naczynia od strony światła nie jest jedynie mechaniczną barierą odgradzającą przestrzeń wewnątrznaczyniową od zewnątrznaczyniowej, lecz jest jednocześnie punktem docelowym dla wielu substancji działających za pośrednictwem receptorów oraz miejscem produkcji i uwalniania czynników lokalnie regulujących aktywność skurczowo-rozkurczową naczynia. Substancje uwalniane przez śródbłonek odgrywają także rolę w hemostazie, w procesach zapalnych i odpowiedzi immunologicznej [2].

Mięśniówka gładka jest elementem ściany naczyniowej warunkującym obecność właściwości typowych dla naczynia krwionośnego. Odpowiada za kurczliwość, wzrost, remodeling i procesy reparacyjne. Miocyty uczestniczą także w stabilizacji blaszki miażdżycowej, w przebudowie nadciśnieniowego układu naczyniowego czy w procesie powstawania restenozy po zabiegach angioplastyki wieńcowej [3–6].

Na kurczliwość naczyń krwionośnych wpływa nie tylko prawidłowa budowa histologiczna, lecz także dostępność jonów wapnia. Skurcz mięśniówki gładkiej podlega regulacji przez wiele czynników o zasięgu miejscowym i ogólnoustrojowym, takich jak wazoaktywne peptydy kurczące naczynia (np. angiotensyna II, endotelina I, wazopresyna) i substancje o działaniu przeciwnym — rozszerzające naczynia [np. tlenek azotu (NO, *nitric oxide*), prostacyklina] [7–9].

Jodowe środki cieniujące stanowią podstawę współczesnej diagnostyki w wielu dziedzinach medycyny. W badaniach wykonywanych w warunkach pra-

cownikami kardiologii inwazyjnej szczególnie duże znaczenie ma subiektywna ocena stopnia zwężenia. Naturalne jest porównanie zmiany z odcinkami znajdującymi się przed i za zwężeniem. Wykonując badanie, często w 2 kolejnych, analogicznych projekcjach, obserwuje się poszerzenie średnicy tętnicy pojawiające się po selektywnym podaniu środka cieniującego.

Znamienne poszerzenie światła naczynia, będące następstwem działania rozkurczającego mięśniówkę gładką, może być skutkiem bezpośredniego oddziaływania środka cieniującego na mięśniówkę gładką bądź też stymulowania śródbłonka naczyniowego do uwalniania mediatorów o działaniu rozszerzającym mięśniówkę gładką naczyń. Ze względu na natychmiastowość obserwowanych reakcji można pominąć czynniki prowadzące do zmiany napięcia układu wegetatywnego, czego efektem byłoby obniżenie wartości ciśnienia tętniczego [10].

Tlenek azotu obecnie jest uznawany za jedną z najaktywniejszych substancji rozkurczających mięśniówkę gładką, wytwarzaną przez śródbłonek naczyniowy [11]. Początkowo, przed pełną identyfikacją chemiczną [12], był określany mianem EDRF (*endothelium derived relaxing factor*). Obecnie EDRF obejmuje związki uwalniane przez śródbłonek, działające rozkurczająco na mięśniówkę gładką naczyń. Tlenek azotu zalicza się do tej grupy związków. Powstaje on w wielu różnych tkankach pod wpływem działania enzymu syntazy tlenku azotu (NOS, *nitric oxide synthase*) [13, 14].

Obok NO prostanoidy należą do głównych związków uwalnianych przez śródbłonek, prowadzących do rozkurczu mięśniówki gładkiej tętnic, a także do zmniejszenia reaktywności mięśniówki na stymulację.

W pierwszych badaniach nad reaktywnością mięśniówki gładkiej naczyń poddanych ekspozycji na środki cieniujące wskazywano na możliwość aktywacji śródbłonka naczyniowego przez środek o wysokiej osmolalności [15, 16]. W późniejszych badaniach z zastosowaniem selektywnych inhibitorów NOS wykazano, że efekt związany z NOS był mniej istotny, a najistotniejszy stał się wpływ hamujący indometacyny (inhibitora cyklooksigenazy) na efekt rozszerzania średnicy badanego naczynia. Powyższe wyniki sugerują istotną rolę prostanoidów w wyzwalaniu hiporeaktywności mięśniówki gładkiej [16, 17]. Nie można jednocześnie wykluczyć obecności obu procesów zachodzących jednocześnie w ścianie naczyniowej.

Autorzy niniejszej pracy wykonali doświadczenia, których celem było wykazanie istotności i patomechanizmu zjawisk hamowania skurczu mięśniówki gładkiej w obecności środków cieniujących,

z zastosowaniem klasycznych metod farmakometrycznych.

Metody

Preparowanie i przygotowanie tętnic

Badania przeprowadzono na perfundowanych i izolowanych tętnicach ogonowych szczurów, samców szczepu Wistar o masie ciała 220–350 g. Tętnicę pobierano w głębokiej narkozie uretanowej (uretan podawano dootrzewnowo w dawce 120 mg/kg). Po pobraniu materiału zwierzęta skrwawiano.

Po usunięciu tkanek otaczających proksymalny odcinek, bez istotnych odgałęzień, o długości 2–3 cm tętnicy ogonowej kaniulowano i umieszczano w pozycji pionowej w naczyniu do narządów izolowanych o pojemności 20 ml. Kaniulę wprowadzoną od strony proksymalnej tętnicy następnie łączono z układem do perfuzji oraz zestawem do stałego pomiaru i rejestracji ciśnienia perfuzyjnego. Zastosowane napięcie spoczynkowe 0,5 g ustalono doświadczalnie.

Wykładnikiem siły skurczu mięśniówki gładkiej tętnicy w badanym modelu doświadczalnym był wzrost ciśnienia perfuzyjnego w układzie przy zachowanej stałej szybkości przepływu perfuzatu (ok. 1 ml/min) [18–20].

Faza wstępna doświadczenia

Wstępna faza doświadczenia polegała na stabilizacji narządu przez około 2 godziny w natlenionym płynie Krebsa o temperaturze 37,0°C i pH 7,4. Przepływ perfuzatu wymuszano za pomocą pompy perystaltycznej, stopniowo zwiększając go od przepływu 0,25 do 1,0 ml/min, aż do uzyskania optymalnego ciśnienia perfuzyjnego w zakresie 2–4 kPa.

Badanie skurczu mięśniówki gładkiej tętnic stymulowanych wzrastającymi stężeniami agonistów receptorów angiotensynowych i adrenergicznych

Skurcz tętnicy ogonowej szczura wyzwalano, podając wzrastające stężenia agonisty: receptorów dla angiotensyny II typu 1 — angiotensynę II (3×10^{-9} – 3×10^{-5} M/l) oraz receptorów α_1 -adrenergicznych — fenylefrynę (10^{-10} – 10^{-4} M/l).

Doświadczenie przeprowadzono za pomocą metody wzrastających stężeń Van Rossuma. Badane związki podawano do przestrzeni zewnątrznaczyniowej. Kolejną większą dawkę agonisty stosowano po stabilizacji wzrostu ciśnienia powstałego po podaniu uprzedniej dawki. Po uzyskaniu maksymalnego efektu tętnicę płukano i stabilizowano przez 30 min w celu odtworzenia wewnątrzkomórkowych

zapasów jonów wapnia. Po tym okresie rozpoczęto kolejną serię badań.

Na podstawie uzyskanych danych wyznaczono krzywe zależności efektu od stężenia agonisty.

Środki cieniujące

W doświadczeniach użyto jako jonowego środka cieniującego kwasu aminotryzonowego (Urografin 76), natomiast jako środka niejonowy — iopromide (Ultravist 370). Badane środki cieniujące stosowano wewnątrznaczyniowo, podając bolus z prędkością 1 ml/min przez 8 s, następnie po 52-sekundowym podawaniu perfuzatu ponownie stosowano środek cieniujący. Po 2 powtórzeniach (doświadczenia oznaczone jako 2-minutowa inkubacja) lub po 10 cyklach (10-minutowa inkubacja) podawano agonistę receptora w opisany powyżej sposób.

Wykorzystane układy pomiarowe

Badania przeprowadzono przy użyciu systemu TSZ-04 firmy Experimetria (Budapeszt). Ciśnienie perfuzatu mierzono za pomocą przetworników ciśnieniowych BPR-01 oraz BPR-02, natomiast pomiar napięcia mięśniówki gładkiej w czasie trwania doświadczenia wykonano, posługując się przetwornikiem FSG-01. Wszystkie przetworniki wykorzystane w pracy badawczej również zostały wyprodukowane przez firmę Experimetria (Budapeszt). Pobrane tętnice ogonowe szczurów umieszczano w kolumnach do narządów izolowanych o pojemności 20 cm³. Jako urządzenie kontrolujące i zapewniające stały przepływ perfuzatu zastosowano pompę perystaltyczną (ZALIMP, typ 315). Uzyskiwane efekty doświadczenia zapisywano na papierze milimetrowym przy użyciu rejestratora (Laboratori Pristroje Praha, typ TZ 4620).

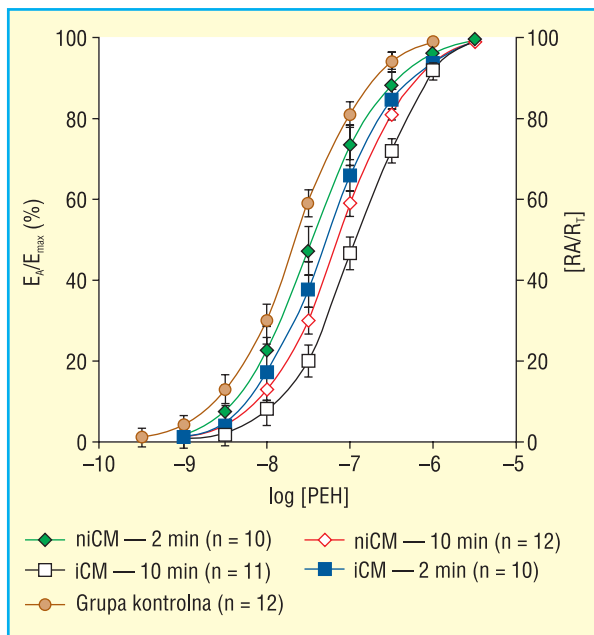
Odczynniki i roztwory

W doświadczeniu zastosowano następujące odczynniki: angiotensynę II (Ang II), fenylefrynę (PHE), indometacynę (L-NAME, *N*^o-nitro-L-arginine-methyl ester), ODQ (1H-[1,2,4]xadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one). Podczas prowadzonych badań używano płyn Krebsa — normalny o składzie: NaCl (71,8 mM), KCl (4,7 mM), CaCl₂ (1,7 mM), NaHCO₃ (28,4 mM), MgSO₄ (2,4 mM), KH₂PO₄ (1,2 mM), glukoza (11,1 mM).

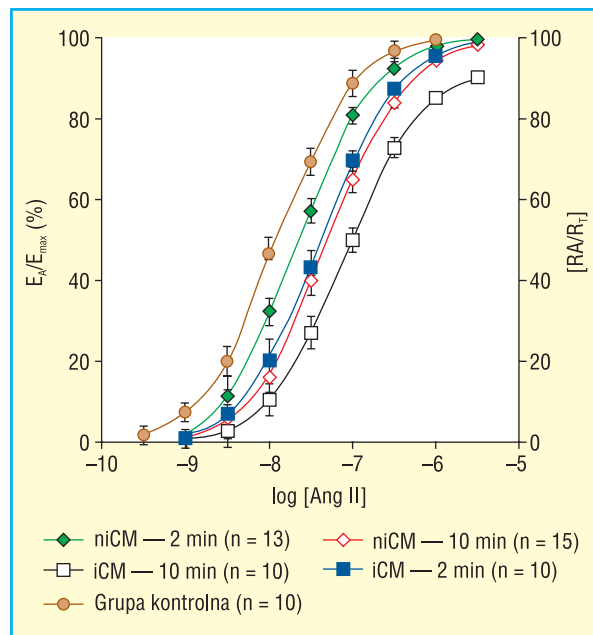
Wszystkie odczynniki zostały wyprodukowane przez firmę Sigma Chemical Co.

Analiza farmakometryczna oraz statystyczna

Wielkości odpowiedzi naczyń na stymulację agonistą oceniano na podstawie pomiaru ciśnienia perfuzyjnego oraz napięcia mięśniówki tętnicy ogonowej szczura podczas doświadczenia. Otrzymane



Rycina 1. Krzywe zależności efektu od stężenia fenylefryny (PEH) w warunkach kontrolnych oraz w obecności środków cieniujących (CM)



Rycina 2. Krzywe zależności efektu od stężenia angiotensyny II (Ang II) w warunkach kontrolnych oraz w obecności środków cieniujących (CM)

wartości stężeń czynników stymulujących, przy których wywołana odpowiedź była równa połowie odpowiedzi maksymalnej (ED_{50}), wyznaczono metodą regresji liniowej dla zakresu efektu 20–80%. Parametr pD_2 jest ujemnym logarytmem z wartości ED_{50} [21].

Prezentowane wyniki stanowiły wartości średnie \pm błąd standardowy (SE, *standard error*). W celu określenia zmienności statystycznej zastosowano test *t*-Studenta lub Newmana-Keulsa. Wartości *p* mniejsze od 0,05 przyjmowano za istotne statystycznie.

Wyniki

Krzywe zależności efektu od stężenia agonisty wyznaczone dla fenylefryny (PHE) (10^{-9} – 10^{-3} M/l), względnie selektywnego agonisty receptorów α_1 -adrenergicznych oraz dla angiotensyny II (Ang II) (3×10^{-9} – 3×10^{-5} M/l), agonisty receptorów dla angiotensyny II typu 1 były przesunięte w prawą stronę, z jednoczesną redukcją efektu maksymalnego względem krzywych kontrolnych zarówno w przypadku jonowych, jak i niejonowych środków cieniujących (ryc. 1, 2). Porównanie wartości EC_{50} wskazuje na znaczącą redukcję względnej siły działania dla PHE i Ang II w stosunku do receptorów odpowiednio α_1 -adrenergicznych i receptorów dla angiotensyny II typu 1 (tab. 1).

W doświadczeniach wykonanych na tętnicach pozbawionych śródbłonna naczyniowego wykazano istotne statystycznie zwiększenie względnej siły działania w porównaniu z wartościami kontrolnymi. W obecności środków cieniujących nie obserwowano znaczącego przemieszczenia w prawą stronę krzywych zależności efektu od stężenia agonisty dla PHE i Ang II przy inkubacji 2-minutowej. Przemieszczenie takie stwierdzono natomiast po inkubacji 10-minutowej. W obecności inhibitora NOS (L-NAME) oraz inhibitora cykazy guanylowej (ODQ) wpływ środków cieniujących na tętnicę ulegał częściowej redukcji przy inkubacji 2-minutowej. Inhibitor cykloksygenazy (indometacyna) zmniejszał efekt redukcji napięcia mięśniówki gładkiej przez środki cieniujące zarówno przy inkubacji 2-, jak i 10-minutowej (tab. 1).

Dyskusja

Środki cieniujące wywierają wiele działań niepożądanych na układ sercowo-naczyniowy. Mogą oddziaływać poprzez zmianę reaktywności układu wegetatywnego, modyfikując kurczliwość mięśnia sercowego lub przepływ wieńcowy. Oddziałują także poprzez miejscowe interakcje ze ścianą naczyniową. Efektem pojawiającym się po podaniu środka cieniującego jest obwodowa hipotensja

Tabela 1. EC₅₀ oraz K_A wyznaczone dla fenylefryny i angiotensyny II w warunkach kontrolnych oraz po inkubacji w obecności środków cieniujących przed i po zastosowaniu L-NAME, ODQ lub indometacyny

	Fenylefryna			Angiotensyna II		
	n	EC ₅₀ [M]	%E _{max}	n	EC ₅₀ [M]	%E _{max}
Grupa kontrolna	12	7,42 ± 0,76 × 10 ⁻⁸	100	10	2,79 ± 0,12 × 10 ⁻⁸	100
niCM 2 min	10	7,64 ± 0,56 × 10 ⁻⁸	100	10	2,82 ± 0,34 × 10 ⁻⁸	100
iCM 2 min	10	8,42 ± 0,67 × 10 ⁻⁸	100	13	3,12 ± 0,35 × 10 ⁻⁸	100
niCM 10 min	12	9,60 ± 0,69 × 10 ^{-8*}	100	15	4,50 ± 0,28 × 10 ^{-8*}	100
iCM 10 min	11	1,10 ± 0,70 × 10 ^{-7*}	97	10	5,22 ± 0,24 × 10 ^{-8*}	94
niCM 2 min + L-NAME	12	7,50 ± 0,68 × 10 ⁻⁸	100	12	3,25 ± 0,87 × 10 ⁻⁸	100
iCM 2 min + L-NAME	10	8,00 ± 0,60 × 10 ^{-8*}	99	12	5,82 ± 0,84 × 10 ^{-8*}	99
niCM 10 min + L-NAME	10	9,51 ± 0,58 × 10 ^{-8*}	99	14	4,55 ± 0,80 × 10 ^{-8*}	99
iCM 10 min + L-NAME	11	9,83 ± 0,55 × 10 ^{-8*}	97	12	5,50 ± 0,92 × 10 ^{-8*}	95
niCM 2 min + ODQ	12	7,36 ± 0,88 × 10 ⁻⁸	100	12	3,10 ± 0,90 × 10 ⁻⁸	100
iCM 2 min + ODQ	10	8,45 ± 0,70 × 10 ^{-8*}	99	12	6,82 ± 0,84 × 10 ^{-8*}	99
niCM 10 min + ODQ	10	8,90 ± 1,10 × 10 ^{-8*}	99	14	4,35 ± 0,82 × 10 ^{-8*}	99
iCM 10 min + ODQ	11	9,10 ± 1,15 × 10 ^{-8*}	97	12	5,15 ± 0,85 × 10 ^{-8*}	95
niCM 2 min + indometacyna	10	7,90 ± 0,57 × 10 ⁻⁸	100	11	3,90 ± 0,62 × 10 ⁻⁸	100
iCM 2 min + indometacyna	10	8,22 ± 0,45 × 10 ^{-8*}	100	10	2,45 ± 0,32 × 10 ^{-8*}	100
niCM 10 min + indometacyna	12	8,50 ± 0,35 × 10 ^{-8*}	100	10	2,94 ± 0,38 × 10 ^{-8*}	100
iCM 10 min + indometacyna	10	8,58 ± 0,28 × 10 ^{-8*}	100	11	3,02 ± 0,45 × 10 ^{-8*}	100

n — liczba doświadczeń; %E_{max} — odsetek maksymalnego ciśnienia perfuzyjnego; *p < 0,05 vs. grupa kontrolna; †p < 0,05 vs. odpowiednie podanie środków cieniujących

z wtórną tachykardią. Efekty te są silniej wyrażone w przypadku jonowych środków cieniujących [22, 23].

W wielu doświadczeniach podkreśla się rolę śródbłonna naczyniowego w procesie rozszerzenia światła naczynia [22, 23]. Obserwowano także upośledzenie funkcji śródbłonna naczyniowego zależne od obecności środków cieniujących [22–25]. W badaniach przeprowadzonych na modelu doświadczalnym perfundowanej tętnicy wykazano występowanie porównywalnego efektu w przypadku stymulacji receptorów wazopresynowych w obecności środków cieniujących [26].

Autorzy niniejszej pracy porównali poszerzenie światła naczynia w zależności od stopnia stymulacji środkiem cieniującym. Zarówno model perfuzji naczynia, jak i sposób podania środka cieniującego były dobrymi doświadczalnymi odpowiednikami rzeczywistego badania z zastosowaniem środków cieniujących podawanych dotętniczo. Również zastosowanie metod farmakometrycznych pozwoliło na pełną ocenę kurczliwości naczynia, z uwzględnieniem funkcji wszystkich warstw ściany tętnicy. Efekt hamowania funkcji naczynia zależał od czasu stymulacji. Wraz z wydłużeniem czasu podawania środków cieniujących zmniejszyła się reaktywność naczynia.

Z 2 analizowanych grup związków pochodzących ze śródbłonna naczyniowego podobny efekt może się pojawiać w wyniku uwalniania NO lub prostanoidów. W dostępnym piśmiennictwie podkreśla się, że efekt hamowania funkcji naczynia nie pojawia się w obecności indometacyny będącej inhibitorem syntezy prostanoidów. Obecność L-NAME hamującej NOS nie prowadziła natomiast do znaczącego ograniczenia wpływu środków cieniujących na naczynia. W doświadczeniach autorów obserwowano podobny efekt w przypadku przedłużonego do 10 minut podawania środków cieniujących. W obecności indometacyny nie pojawiał się hamujący wpływ środków cieniujących na funkcję tętnicy; nie obserwowano również znaczącego wpływu L-NAME na jej funkcję. Nieco inny wpływ badanych inhibitorów obserwowano w przypadku krótkiej stymulacji środków cieniujących. Efekt hamujący indometacyny był obecny, jednak obserwowano także znaczący wpływ L-NAME na reaktywność tętnicy. W porównaniu z wpływem indometacyny efekt spowodowany działaniem L-NAME nie prowadził do całkowitego zahamowania wazodylatacji. Jednocześnie nie obserwowano wpływu ODQ na hiporeaktywność naczyń powstającą po podaniu środków cieniujących. Jednak

badania prowadzono na nieperfundowanej mięśniówce przy dłuższej inkubacji, więc taki wynik nie potwierdza jednoznacznie braku udziału cykazy guanylowej w powstawaniu hiporeaktywności [27].

Powyższe wyniki mogą odpowiadać sugestiom przedstawionym przez Baile'a i wsp. [15] oraz Aspelina i wsp. [16], którzy podkreślili znaczenie hiperosmolarności środków cieniujących jako czynnika prowadzącego do aktywacji śródbłonna naczyniowego. Pierwotna i jednocześnie szybsza ścieżka wywołująca hiporeaktywność naczynia wiąże się z uwalnianiem NO. Natomiast uwalnianie prostanoidów jest procesem, którego efekty pojawiają się nieco później i utrzymują się dłużej [28]. Wyniki potwierdzające rolę NO w procesach regulacji funkcji tętnicy poddanej działaniu środków cieniujących podkreślili także Myers i wsp. [29].

Wnioski

Środki cieniujące prowokują wazodylatację zależną nie tylko od zastosowanego środka cieniującego, lecz także od liczby wykonanych ekspozycji.

Wazodylatacja może się wiązać ze stymulacją śródbłonna naczyniowego.

W przypadku krótkiej ekspozycji efekt wazodylatacji wynika ze zrównoważonego oddziaływania NO i prostanoidów oraz może ustąpić w obecności inhibitorów syntezy powyższych związków lub inhibitora wytwarzania wtórnego przekaźnika.

Przedłużona ekspozycja prowadziła do dominującego wazodylatacyjnego efektu związanego z działaniem prostanoidów, dlatego też rezultat działania inhibitorów NOS czy inhibitora cykazy guanylowej był nieistotny.

Oświadczenie

Badania przeprowadzono w ramach grantu *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu (nr UMK 49/2008).

Piśmiennictwo

- Dubey R.K., Jackson E.K., Rupprecht H.D., Sterzel R.B. Factors controlling growth and matrix production in vascular smooth muscle and glomerular cells. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1997; 6: 88–105.
- Haczyński J. Czynność wydzielnicza śródbłonna naczyń. *Post. Med. Klin. Dośw.* 1996; 5: 121–127.
- Schiffirin E.L. Reactivity of small blood vessels in hypertension: Relation with structural changes. *Hypertension* 1992; 19: II-1–II-9.
- Mulvany M.J., Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. *Physiol. Rev.* 1990; 10: 921–961.

- Katoh Y., Periasamy M. Growth and differentiation of smooth muscle cells during vascular development. *Trends Card. Med.* 1996; 6: 100–106.
- Bornfeldt K.E. Intracellular signaling in arterial smooth muscle migration versus proliferation. *Trends Card. Med.* 1996; 6: 143–151.
- Lüscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.* 1997; 20: II-3–II-10.
- Rubanyi G.B. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *J. Cell Biochem.* 1991; 46: 27–36.
- Stein B.C., Levin R.I. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disease. *Am. Heart J.* 1998; 135: 914–923.
- Pugh N.D., Griffith T.M., Karlsson J.O. Effects of iodinated contrast media on peripheral blood flow. *Acta Radiol. Suppl.* 1995; 399: 155–163.
- Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–376.
- Palmer R.J., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium — derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524–526.
- Dusting G.J. Nitric oxide in cardiovascular disorders. *J. Vasc. Res.* 1995; 32: 143–161.
- Sessa W.C. The nitric oxide synthase family of proteins. *J. Vasc. Res.* 1994; 31: 131–143.
- Baile E.M., Wang L., Verburg L., Paré P.D. Bronchial vasodilatory response to ionic and nonionic contrast media. *J. Appl. Physiol.* 1997; 82: 841–845.
- Aspelin P., Stacul F., Thomsen H.S., Morcos S.K., van der Molen A.J.; Members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR): Effects of iodinated contrast media on blood and endothelium. *Eur. Radiol.* 2006; 16: 1041–1049.
- Discigil B., Evora P.R., Pearson P.J., Viaro F., Rodrigues A.J., Schaff H.V. Ionic radiocontrast inhibits endothelium-dependent vasodilation of the canine renal artery *in vitro*: Possible mechanism of renal failure following contrast medium infusion. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2004; 37: 259–265.
- Nicholas T.E. A perfused tail artery preparation from the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* 1969; 21: 826–832.
- Medgett I.C., Rajanayagam M.A.S. Effects of reduced calcium ion concentration and of diltiazem on vasoconstrictor responses to noradrenaline and sympathetic nerve stimulation in rat isolated tail artery. *Br. J. Pharmacol.* 1984; 83: 889–898.
- Grzešek G., Szadujkis-Szadurski L. Pharmacometric analysis of α_1 -adrenoceptor function in pretreated with lipopolysaccharides rat tail artery. *Pol. J. Pharmacol.* 2001; 53: 605–613.
- Kenakin T. *Pharmacologic analysis of drug-receptor interaction.* Raven Press, New York 1997.
- Jost S., Rafflenbeul W., Gerhardt U. i wsp. Influence of ionic and non-ionic radiographic contrast media on the vasomotor tone of epicardial coronary arteries. *Eur. Heart J.* 1989; 10 (supl. F): 60–65.
- Limbruno U., De Caterina R. Vasomotor effects of iodinated contrast media: Just side effects? *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2003; 1: 321–328.
- Martin R.P., Lerakis S. Contrast for vascular imaging. *Cardiol. Clin.* 2004; 22: 313–320.
- Frones S., Stoen R., Gregersen M., Refsum H., Krane J., Karlsson J.O. The Iodinated Radiographic Contrast Medium Iohexol Mimics the Vasodilator Effect Seen with Small Increases in Extracellular K⁺ in the Isolated Rabbit Central Ear Artery. *Acta Radiol.* 2006; 47: 692–698.

26. Grześk G., Radomski M., Wiciński M. i wsp. Zmiana reaktywności mięśniówki gładkiej tętnicy po ekspozycji na środki cieniujące stosowane w angiografii. Cardiovascular Forum 2006; 11: 135–140.
27. Uder M., Heinrich M., Jansen A. i wsp. cAMP and cGMP do not mediate the vasorelaxation induced by iodinated radiographic contrast media in isolated swine renal arteries. Acta Radiol. 2002; 43: 104–110.
28. Wellnhofer E., Dreysse S., Fleck E. Is contrast-related vasodilatation after intra-coronary iodixanol and iopromide *in vivo* endothelium-dependent? Eur. J. Echocardiogr. 2001; 2: 285–291.
29. Myers S.I., Wang L., Liu F., Bartula L.L. Iodinated contrast induced renal vasoconstriction is due in part to the downregulation of renal cortical and medullary nitric oxide synthesis. J. Vasc. Surg. 2006; 44: 383–391.