

Э. С. ГАБРИЕЛЯН, Э. А. АМРОЯН

## К ВЛИЯНИЮ ПРОСТАГЛАНДИНА $E_1$ И ВАЗОПРЕССИНА НА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ

После выявления вазоконстрикторного влияния простагландинов (ПГ) групп E и F на мозговые сосуды ряд авторов [4, 9] выдвигают гипотезу о вовлечении их в механизм генеза гипертензии вообще и, в частности, церебрального вазоспазма [12].

В настоящей работе изучены эффекты ПГЕ<sub>1</sub> на цереброваскулярное сопротивление, а также прессорные реакции вазопрессина на мозговые сосуды в условиях воздействия ПГЕ<sub>1</sub> и ингибирования биосинтеза эндогенных ПГ.

**Методика.** Опыты проведены на 20 кошках весом 3—4 кг, наркотизированных урсаном (0,6 г/кг) и хлоралозой (50 мг/кг).

Сопротивление мозговых артерий определяли методом резистографии в системах внутренних челюстных артерий [1—3]. Одновременно записывали артериальное давление, дыхание, а в ряде экспериментов изучали кислотно-щелочное равновесие (КЩР) методом Аструпа до и через 2 мин. после инъекции препаратов.

Кристаллы ПГЕ<sub>1</sub> (Upjohn) растворялись по методу Ямамото [12]. В части экспериментов ПГЕ<sub>1</sub> готовился в растворе с этанолом по рекомендации Upjohn Company.

Растворы ПГЕ<sub>1</sub> (10 мкг/кг), вазопрессина (Sigma, 5 ЕД/кг) вводились интракаротидно, а индометацин (Polfa), растворенный по способу Palmer [11], — в виде внутривенной инфузии (1 мкг/мл/мин.).

**Результаты.** Опыты показали, что ПГЕ<sub>1</sub>, в зависимости от способа растворения кристаллов, оказывает диаметрально противоположное действие на тонус мозговых сосудов и артериальное давление.

В растворе с этанолом он вызывает снижение артериального давления и тонуса мозговых сосудов (рис. 1). Одновременно в артериальной крови наблюдается значительное повышение концентрации водородных ионов. Остальные показатели КЩР существенно не изменяются.

Введение ПГЕ<sub>1</sub> без этанола приводит к повышению как артериального давления, так и сопротивления мозговых сосудов. Изменения показателей КЩР сходны с предыдущими.

Полученные данные согласуются с результатами исследователей [12], впервые описавших вазоконстрикторный эффект ПГЕ<sub>1</sub> на мозговые сосуды, и очевидно подтверждают их предположение, что этанол способен ингибировать вазоконстрикторный эффект ПГЕ<sub>1</sub>.

Следовательно, наши данные позволяют считать ПГЕ<sub>1</sub> не вазодилататором, как это было принято в литературе, а вазоконстриктором, и объяснить описанные ранее противоположные результаты [6, 7] наличием этанола в растворе ПГЕ<sub>1</sub>.

Как следует из рис. 1, показатели КЩР, в частности  $p\text{CO}_2$ , не принимают особого участия в описанных эффектах. На фоне уменьшения  $p\text{CO}_2$  имеют место как прессорный, так и депрессорный ответы на введение ПГЕ<sub>1</sub>, вследствие чего результаты изучения КЩР не приводятся.

Наши эксперименты, выявившие способность ПГЕ<sub>1</sub> повышать сопротивление сосудов мозга, а также литературные данные, свидетельствующие об антагонизме между простагландинами и известным эндогенным вазоактивным веществом вазопрессин [5, 8, 10], продиктовали необходимость изучения их взаимодействия.

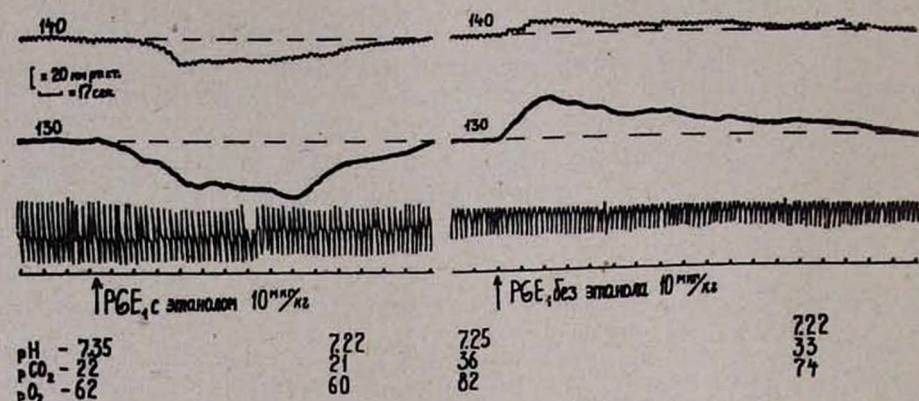


Рис. 1. Влияние ПГЕ<sub>1</sub> на тонус сосудов мозга и системное артериальное давление (внутрикаротидная инъекция). Обозначения: сверху вниз—системное артериальное давление, цереброваскулярное сопротивление, дыхание, отметчик времени, КЩР артериальной крови.

Рис. 2 отражает обобщенные результаты 10 опытов с изучением эффектов вазопрессина в отношении артериального давления и тонуса мозговых сосудов после введения ПГЕ<sub>1</sub> в растворе с этанолом (рис. 2, А) и без него (рис. 2, Б). Первое введение вазопрессина вызывает повышение как артериального давления (34%), так и тонуса мозговых сосудов (27,8%). ПГЕ<sub>1</sub> в растворе с этанолом приводит к снижению указанных показателей на 13, 7 и 17,5% соответственно. Введение вазопрессина на этом фоне вызывает уже меньший по сравнению с исходным прессорный эффект: артериальное давление увеличивается на 18,6%, а перфузионное—на 16,2% (рис. 2, А). Одновременно уменьшается длительность эффекта вазопрессина при втором введении: для артериального давления—на 60 сек., а перфузионного—на 28 сек.

Более выраженное ингибирование прессорного эффекта вазопрессина наблюдается после его введения на фоне ПГЕ<sub>1</sub> без этанола (рис. 2, Б). Повторное введение вазопрессина в этих условиях приводит к незначительному повышению артериального (5,6%) и уменьшению перфузионного давления (на 14%). Соответственно уменьшается и длительность эффектов—на 92 и 53 сек. по сравнению с исходным уровнем.

Эти результаты можно объяснить двояко: либо ПГЕ<sub>1</sub> блокирует специфические рецепторы, способные реагировать с вазопрессин,

вследствие чего резко угнетается прессорный эффект повторно введенного вазопрессина, либо ингибирование прессорного эффекта является результатом развития тахифилаксии к вазопрессину.

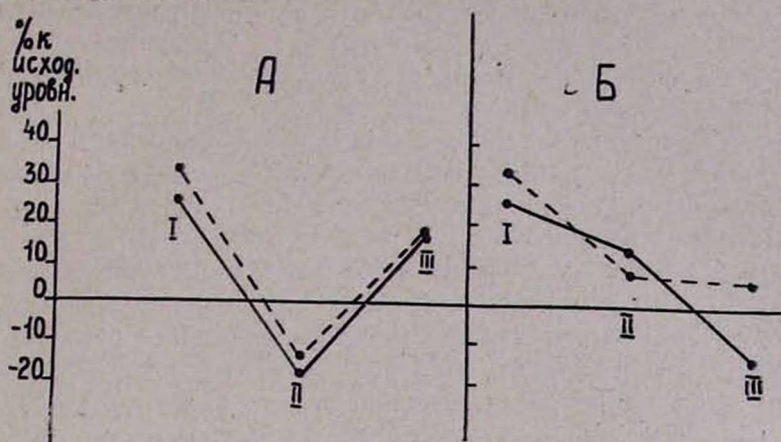


Рис. 2. Влияние  $PGE_1$  (10 мкг/кг, внутрикаротидно) на прессорные эффекты вазопрессина (5 ЕД/кг, внутрикаротидно). Обозначения: А—опыты с  $PGE_1$  в растворе этанола, Б—опыты с  $PGE_1$  в растворе без этанола, ●—артериальное давление, ○—перфузионное давление, I—первоначальный эффект вазопрессина, II—эффект  $PGE_1$ , III—эффект второго введения вазопрессина.

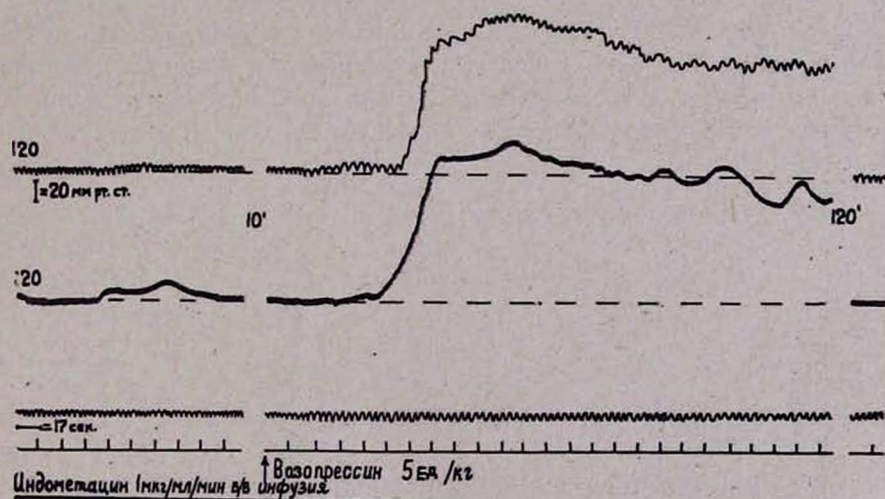


Рис. 3. Влияние вазопрессина (внутрикаротидная инъекция) на тонус мозговых сосудов и системное артериальное давление в условиях блокирования биосинтеза ПГ. Обозначения: сверху вниз—системное артериальное давление, цереброваскулярное сопротивление, дыхание, отметчик времени.

Вначале мы склонны были приписать извращение эффекта вазопрессина целиком  $PGE_1$ , но все же затем провели ряд экспериментов с многократным введением одной и той же дозы препарата.

Опыты показали, что уже второе—третье внутрикаротидное введение препарата вызывает тахифилаксию, природа которой остается нераскрытой. Не исключено, что вазопрессин может возбуждать системы, обеспечивающие биосинтез ПГ, которые способны противодействовать вазоконстрикторному эффекту вазопрессина. Следовательно, можно допустить предположение о том, что уменьшение прессорного действия вазопрессина связано с накоплением эндогенных ПГ.

Такое предположение продиктовано отчасти тем, что ПГЕ<sub>1</sub> в растворе без этанола значительно сильнее блокирует прессорный эффект вазопрессина, чем ПГЕ<sub>1</sub> в растворе с этанолом (рис. 2), где активность ПГ подавлена этанолом.

Для проверки предположения необходимо было создать условия для ингибирования биосинтеза ПГ, в связи с чем мы применили индометацин. Оказалось, что предварительное ингибирование биосинтеза ПГ способствует увеличению как оны, так и, особенно, продолжительности констрикторного действия вазопрессина на сосуды мозга (рис. 3). Этот эффект длится исключительно долго: исходный уровень восстанавливается только через 2 часа.

Результаты наших экспериментов свидетельствуют о том, что ингибирование биосинтеза эндогенных ПГ приводит к потенцированию констрикторного эффекта вазопрессина, а накопление ПГ—к ингибированию его прессорного эффекта. Это обстоятельство позволяет предположить наличие внутренней тонкой связи между фармакологическими эффектами вазопрессина и ПГ.

Таким образом, ПГ могут явиться носителями важной гомеостатической функции, регулирующей высвобождение и инактивацию вазопрессорных аминов, в частности вазопрессина, в головном мозгу и предотвращающей их констрикторный эффект на гладкую мускулатуру сосудов.

Ереванский государственный медицинский  
институт

Поступило 20/VI 1974 г.

Է. Ս. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ, Է. Ա. ԱՄՐՈՅԱՆ

ՊՐՈՍՏԱԳԼԱՆԴԻՆԻ ԵՎ ՎԱԶՈՊՐԵՍԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ  
ՑՆՐԵՐՈՎԱՍԿՈՒՅԱՐ ԴԻՄԱԴՐՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ու մ

Հայտնաբերված է պրոստագլանդինի հակադարձ ազդեցությունը ուղեղային անոթների տոնուսի վրա՝ կախված բյուրեղների լուծման ունակությունից: Հավանաբար պրոստագլանդինները հանդիսանում են հոմո-ստատիկական ֆունկցիայի կրողները, կանոնավորելով գլխուղեղում վազո-պրեսոր ամինների ազատագրումը և ինակտիվացիան:

E. S. GABRIELIAN, E. A. AMROIAN

ON THE INFLUENCE OF PROSTAGLANDINE E<sub>1</sub> AND  
VASOPRESSINE ON THE CEREBROVASCULAR RESISTANCE

## S u m m a r y

The opposite influence of prostaglandine E<sub>1</sub> on the tonus of cerebral vessels in dependence of the method of crystal's dilution has been stated. The inhibition of its synthesis brings to the potentiation of constricted effect of vasopressive.

It is probable that prostaglandine is the bearer of home-static function, regulating the release and inactivation vasopressive amines in cerebral brain.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Блинова А. М., Маршак М. Е. Материалы симпозиума «Физиологические механизмы регуляции мозгового кровообращения», Л., 1963.
2. Хаютин В. М. Физиол. журн. СССР, 1958, 7, 645.
3. Хаютин В. М., Данченко В. М. и Цатуров В. Л. Бюлл. exper. биол. и мед., 1958, 45, 2, 117.
4. Aiken J. W. & Vane J. R. J. Pharmacol. & Exptl. Therap., 1972, 184, 3, 678.
5. Beck N. Kaneko T., Zar U. et al. J. Clin. Invest., 1971, 50, 2461.
6. Denton I., White R. P., Robertson J. T. J. Neurosurg., 1972, 36, 34.
7. Euler U. S. von & Eliasson R. Prostaglandins, 1967, 100.
8. Flores A. G. & Sharp G. W. Amer. J. Physiol., 1972, 233, 6, 1392.
9. Berbaczynska-Cedro K. & Vane J. R. Circul. Research, 1973, 33, 428.
10. Orloff J., Handler J. S. & Bergström S. Nature 1965, 205, 397.
11. Palmer M. A., Piper P. J. & Vane J. R. Br. J. Pharmac., 1973, 49, 226.
12. Yamamoto Y. L., Feindel W., Wolff L. S. et al. 1972, 37, 4, 385.