

Р. Г. БОРОЯН

ИЗМЕНЕНИЯ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ПРОСТАГЛАНДИНОВ В СЕРДЦЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

Кардиоваскулярные эффекты простагландинов (ПГ) привлекают внимание в связи с установлением важной роли этих природных биологически активных веществ в процессах регуляции кровообращения и регионарного кровотока в различных органах [1—4, 15, 17]. Установлено, что эндогенные ПГ [5—8, 18—21, 23, 24] играют важную роль в регуляции коронарного кровотока, возможно являясь медиаторами или модуляторами коронарной вазодилатации, развивающейся в гипоксическом миокарде. Однако некоторые результаты, даже с исключением видовой специфичности выявленных изменений, отличаются своей противоречивостью [8, 16, 25], что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Методы исследования. Исследования проведены на 39 собаках обоего пола, анестезированных этаминалом натрия (50 мг/кг интраперитонеально) и находящихся в условиях искусственного дыхания. С целью изучения влияния экзогенного адреналина (10 мкг/кг в/в), норадреналина (10 мкг/кг в/в) и временной (10 мин.) полной окклюзии коронарной артерии (огнивающая ветвь левой коронарной артерии) отбирались пробы крови (20 мл) через катетер из большой сердечной вены (V. cordis magna) до окклюзии коронарной артерии или до введения адреналина, норадреналина (контроль) в течение периода окклюзии, через 1 и 5 мин. после ее устранения или через 1 и 3 мин. после введения адреналина или норадреналина. В отдельной серии опытов животным вводился индометацин (10 мг/кг интраперитонеально) за 1 час до опыта. Во всех опытах в качестве контроля исследовались пробы крови из бедренной вены. Развитие острой ишемии миокарда контролировалось с помощью ЭКГ, регистрируемой в 6 отведениях на электрокардиографе фирмы Alvar. До начала опытов всем животным вводился гепарин. Селективная экстракция ПГ из плазмы крови осуществлялась по методу Unger и сотр. [26] с последующим биотестированием экстрактов на изолированных полосках желудка белых крыс с использованием добавляемых к среде перфузии (азрируемый раствор Кребса) смеси антагонистов: [14] к другим биологически активным веществам (метизергид, атропин, мепирамин, пропранолол, феноксбензамин в концентрациях 0,1 мкг/мл, 1 мкг/мл, 0,1 мкг/мл, 4 мкг/мл, 0,2 мкг/мл соответственно). Для повышения чувствительности тканей желудка к ПГ к среде перфузии добавлялся индометацин (1 мкг/мл). Для идентификации ПГ экстракты и контрольные растворы ПГЕ₁ и ПГГ_{2α} инкубировались с 0,2 N раствором NaOH 45 мин. при 37°C [12]. Процесс биотестирования начинался с контроля ареактивности тканей желудка к стандартным растворам ацетилхолина, серотонина, гистамина, адреналина и норадреналина (конечная концентрация всех веществ—1 мкг/мл), затем определялась чувствительность к ПГЕ₁ и экстрактом. Расчет количественного выражения простагландиновой активности производился путем пересчета относи-

тельно полученной в тех же опытах активности ПГЕ₁, причем активность каждой пробы испытывалась не менее чем на изолированных полосках желудка 4 разных крыс. Регистрация сокращений желудка осуществлялась обычным методом на кимографе. Количество ПГ выражалось в нг на 1 мл плазмы. Полученные результаты обработаны статистически. В экспериментах использованы ПГЕ₁ фирмы Upjohn, США; ПГЕ₂ фирмы Опо Pharmaseutical, Япония; адреналин и норадреналин фирмы Calbiochem, Швейцария.

Результаты исследований. Базальный уровень содержания ПГ в венозной крови, оттекающей от сердца собак, не является высоким, однако он достаточен для того, чтобы быть определенным с помощью биопробы. В период полной окклюзии огибающей ветви левой коронарной артерии содержание ПГ в венозной крови, оттекающей от сердца, резко уменьшается и не поддается определению с помощью биопробы (<1 нг/мл). Однако через 1 и 5 мин. после устранения окклюзии количество ПГ в венозной крови, оттекающей от сердца, значительно возрастает (с $2,7 \pm 0,26$ до $7,9 \pm 0,24$ и $5,5 \pm 0,28$ нг/мл соответственно; $P < 0,001$), причем ПГ в этих пробах крови представлены преимущественно серией Е. Индометацин, введенный за 1 час до начала опыта (10 мг/кг), полностью ингибирует и базальное высвобождение ПГ в сердце, и высвобождение в ответ на окклюзию коронарной артерии (во всех пробах этой серии количество ПГ оказалось неопределяемым с помощью биотестирования). Адреналин (10 мкг/кг в/в) и норадреналин (10 мкг/кг в/в) способствуют, как и в опытах с окклюзией коронарных сосудов, значительному возрастанию количества ПГ (преимущественно серии Е) в венозной крови, оттекающей от сердца, причем норадреналин в этом отношении более активен, чем адреналин (через 1 и 3 мин. после введения адреналина количество ПГ возрастало с $2,3 \pm 0,2$ до $6,7 \pm 0,3$ и $4,7 \pm 0,3$ нг/мл соответственно; $P < 0,001$, а через 1 и 3 мин. после введения норадреналина количество ПГ возрастало с $1,97 \pm 0,14$ до $6,1 \pm 0,3$ и $4,46 \pm 0,16$ нг/мл соответственно; $P < 0,001$). Индометацин (10 мг/кг) и в этих сериях опытов ($n=10$) полностью ингибировал не только основное высвобождение ПГ в миокарде, но и целиком блокировал высвобождение ПГ в ответ на введение адреналина и норадреналина. Физиологическая роль высвобождения ПГ в ответ на острую ишемию миокарда и на введение адреналина и норадреналина окончательно не выяснена, однако имеющиеся данные о влиянии ПГ на коронарные сосуды и некоторые функции сердца [1, 2, 9, 10, 13, 27] дают возможность допустить предположение о компенсаторном характере этого процесса и важной роли эндогенных миокардиальных ПГ в процессах регуляции коронарного кровообращения при различных функциональных состояниях. Для более полного выяснения этого вопроса необходимо не только разрешить некоторые принципиальные противоречия имеющихся данных, но и выяснить роль предшественников ПГ и их метаболитов в процессах регуляции кровоснабжения миокарда и функции сердца. В настоящее время можно считать установленным, что некоторые предшественники и метаболиты ПГ не усту-

пают им по коронарной активности. В частности установлено, что коронарные сосуды выраженно расширяются под влиянием ПГХ—одного из главных продуктов метаболизма эндопероксидов ПГ в тканях сосудов у животных и человека и являются активным вазодилататорным фактором в коронарном русле [11].

Следует заметить, что из известных ингибиторов биосинтеза ПГ только для индометацина и меклофената является установленной способность ингибировать миокардиальную простагландинсинтетазную активность, тогда как аспирин не способен ингибировать ПГ-синтетазу, изолированную из миокарда собак [22]. Установлено, что в опытах на собаках индометацин и меклофенат повышают кровяное давление и одновременно с этим понижают коронарный кровоток на 14%, как результат ингибирования биосинтеза ПГ [16].

Факт наличия специфического действия у различных ингибиторов ПГ-синтетазной системы в различных органах заслуживает особого внимания и свидетельствует о необходимости более полной оценки их фармакотерапевтического действия и более строгого и осторожного уточнения показаний и противопоказаний к их назначению, с учетом функционального состояния миокарда и коронарного кровоснабжения. Этот вывод обосновывается результатами исследований, устанавливающих важную роль эндогенных миокардиальных ПГ в процессах регуляции коронарного кровоснабжения, функциональной активности миокарда и в процессах компенсации кровоснабжения сердечной мышцы.

Ереванский государственный медицинский институт

Поступило 16/XII 1976 г.

Ռ. Գ. ԲՈՐՈՅԱՆ

ՊՐՈՍՏԱԳԼԱՆԴԻՆՆԵՐԻ ԱՆՋԱՏՄԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ
ՍՐՏՈՒՄ ՏԱՐԲԵՐ ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԼ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Պսակաձև զարկերակի խցանման և կառնխուլամիկների ներարկման դեպքում հայտնաբերված է պրոստագլանդինների քանակական էական մեծացում սրտի երակային արյան մեղման ինդոմետացինը լրիվ բնկճում է այդ պրոցեսը:

R. G. BOROYAN

CHANGES OF PROSTAGLANDIN RELEASE IN HEART
IN DIFFERENT EXPERIMENTAL CONDITIONS

S u m m a r y

Prostaglandins are released into the venous blood in dog heart. The release is increased by adrenaline, noradrenaline or coronary artery occlusion and completely abolished by indomethacin. The myocardial prostaglandins may play a role in regulation of coronary circulation.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бороян Р. Г. Журн. exper. и клинич. мед., 1974, 4, 23—29. 2. Бороян Р. Г. Журн. exper. и клинич. мед., 1976, 6, 10—16. 3. Габриелян Э. С., Амроян Э. А. Мат. конф., посвя. 75-летию акад. Коштойнца Х. С., 1975. 4. Исмаилов Ш. И., Серебряков Л. А. Фармакол. и токсикол., 1975, 5, 576—579. 5. Afonso S., Bandow G. T., Rowe G. G. J. Physiol., 1974, 241, 299—308. 6. Alexander R. W., Kent K. M., Pisano J. J., Keiser H. R., Cooper T. Circulation, 1973, 48, IV—107. 7. Block A. J., Poole S., Vane J. R. Prostaglandins, 1974, 7, 473—486. 8. Block A. J., Feinberg H., Herbaczynska-Cedro K., Vane J. R. Circ. Res., 1975, 36, 34—42. 9. Boroyan R. G. Acta biol. med. germ., 1976, 35, 1083—1090. 10. Boroyan R. G., Mirzolan S. A. XIII Int. Congress of Internal Medicine, Abstracts, 1976, Helsinki, Finland, p. 217. 11. Dusting G. J., Latimer N., Moncada S., Vane J. R. Proc. of the B.P.S., 5th—7th January, 1977, 443P. 12. Eakins K. E., Whitelocke R. A. F., Bennett A., Martenet A. C. Br. Med. J., 1972, 3, 452—453. 13. Förster W. Acta biol. med. germ., 1976, 35, 1101—1112. 14. Gilmore N. J., Vane J. R., Wyllie J. H. Nature, 1968, 218, 1135—1140. 15. Gudbjarnason S. J. mol. cell. Cardiol., 1975, 7, 443—449. 16. Hlnze T. H., Kaley G. Circ. Res., 1977, 40, 313—320. 17. Hoor F. T., Vergroesen A. J. J. mol. cell. Cardiol., 1975, 7, 535—541. 18. Junstad M., Wennmalm Å. Acta physiol. scand., 1973, 87, 573—574. 19. Kent K., Alexander R. W., Pisano J. J., Keiser H. R., Cooper T. The Physiologist, 1973, 16, 361. 20. Kraemer R. J., Folts J. D. J. Fed. Proc., 1973, 32, 454. 21. Kraemer R. J., Phernetton T. M., Folts J. D. J. Pharmacol. exp. Ther., 1976, 611—619. 22. Litmas C. J., Cohn J. N. Cardiovasc. Res., 1973, 7, 623—628. 23. Minkes M. S., Douglas J. R. Jr., Needleman P. Prostaglandins, 1973, 3, 439—445. 24. Needleman P., Minkes M. S., Douglas J. R. Jr. Circ. Res., 1974, 34, 455—460. 25. Owen T. L., Ehrhart I. C., Weldner W. J., Scott J. B., Haddy F. J. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1975, 149, 871—876. 26. Unger W. G., Stamford I. F., Bennett A. Nature, 1971, 233, 336—337. 27. Wennmalm Å., Chanh P. H. Junstad M. Acta physiol. scand., 1974, 91, 133—135. 28. Wiedmeier V. T., Logan M. E. Fed. Proc., 1974, 33, 489.