

Н. Г. ЕПИСКОПОСЯН, Е. Г. МАРТИРОСЯН, В. А. МАРТИРОСЯН,
Л. Р. НАЗАРЯН, А. П. МКРТЧЯН, Ю. А. КАЛЯКИН

ИЗМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МОЗГОВЫХ СОСУДОВ К НОРАДРЕНАЛИНУ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОПАРАТИРЕОЗА

Хотя данные об участии парашитовидных желез в регуляции содержания кальция в крови были получены еще в 20-х годах [10, 15], существенные успехи в области выделения чистого паратгормона, расшифровки его первичной структуры [8, 21] и углубленного исследования многообразных проявлений биологической активности достигнуты лишь за последние годы. В настоящее время следует считать установленным, что паратгормон является одним из регуляторов обмена кальция в организме [12, 24]. Как известно, концентрация кальция в крови является одной из устойчивых констант организма, ею определяется ряд важнейших функций, в том числе и процессы мышечного сокращения. Дефицит паратгормона, возникающий при пораженных парашитовидных железах и воспроизводимый путем их удаления в экспериментальных условиях, сопровождается развитием гипокальциемии [20]. Согласно существующим представлениям, Ca^{2+} выступает в качестве триггера сократительного процесса как в поперечно-полосатых, так и в гладких мышцах [9]. Концентрационный градиент распределения Ca^{2+} внутри и вне клетки является одним из ведущих, пусковых моментов начала механохимических превращений, обеспечивающих мышечное сокращение [3]. Значение внеклеточного Ca^{2+} особенно велико для гладкой мускулатуры, в том числе и гладкомышечных элементов артериальной стенки, где экстра- и интрацеллюлярные системы снабжения гладкомышечных клеток Ca^{2+} функционируют взаимосвязанно [13].

В связи с вышеизложенным, в настоящем исследовании была поставлена задача изучить в условиях экспериментального гипопаратиреоза чувствительность мозговых сосудов по отношению к норадреналину. Согласно современным представлениям, норадреналин обнаруживает способность повышать цереброваскулярную резистентность [1, 22], при этом убедительно продемонстрировано наличие в стенке мозговых сосудов α -адренореактивных структур, ответственных за констрикторный эффект катехоламинов [5].

Выбор в качестве объекта исследований мозговых сосудов диктовался тем, что, по данным литературы, инициатором и определяющим

фактором поддержания тонуса их является базальный компонент, в формировании которого ведущая роль принадлежит многогенному звену [19], являющемуся конечной реализующей системой местных метаболических и нейро-гуморальных влияний на сосуды мозга.

Методика исследований. Опыты проведены на 28 кошках, анестезированных внутривенным введением нембутала в дозе 40 мг/кг. Измерение тотального периферического сопротивления (тонус) мозговых сосудов проводили методом резистографии [4]. Стабилизированную аутоперфузию головного мозга осуществляли через внутренние челюстные артерии после перевязки всех их внечерепных ветвей [17]. Синхронно производилась регистрация колебаний системного давления (в бедренной артерии).

Исследования проведены в двух группах: в первой изучались эффекты интракаротидного введения различных доз норадреналина на цереброваскулярное сопротивление контрольных животных, во второй—чувствительность мозговых сосудов к норадреналину у кошек в условиях экспериментального гипопаратиреоза. Модель последнего воспроизводили путем электрокоагуляции околощитовидных желез. О развитии гипопаратиреоза судили по клиническим проявлениям и результатам определения концентрации кальция в крови.

Результаты и их обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о том, что интракаротидное введение норадреналина анестезированным кошкам (контрольная группа) влечет за собой повышение тотального периферического сопротивления мозговых сосудов. Одновременно отмечается зависимость между дозой вводимого норадреналина и степенью повышения перфузионного давления. Так, интракаротидная инфузия норадреналина в дозе 5 мкг/кг сопровождается увеличением цереброваскулярной резистентности на $43,6 \pm 2,5\%$. В дозе 10 мкг/кг констрикторное действие норадреналина выражается в росте тотального периферического сопротивления мозговых сосудов на $55,6 \pm 3,2\%$, а в дозе 20 мкг/кг—на $68,7 \pm 6,3\%$.

Обращают на себя внимание результаты аналогичных по постановке опытов, проведенных на кошках с предварительно коагулированными околощитовидными железами. В этой связи необходимо указать, что, исходя из степени тяжести проявлений клинической картины экспериментального гипопаратиреоза и степени снижения уровня кальция после прижигания парашитовидных желез, подопытные животные были также разделены условно на две группы—с легкой и тяжелой формами гипопаратиреоза.

Установлено, что у кошек с легкой формой гипопаратиреоза констрикторное действие норадреналина по отношению к сосудам мозга проявляется в несколько меньшей степени, чем в контроле. Однако достоверная разница выявляется лишь при интракаротидном введении препарата в дозе 20 мкг/кг, между тем как в дозе 5 и 10 мкг/кг различие в эффектах норадреналина на цереброваскулярную резистентность носит статистически незначимый характер. Одновременно у кошек с легкой формой гипопаратиреоза не обнаружено также достоверных изменений со стороны прессорной реакции системного артериального давления на введение различных доз норадреналина.

У животных с тяжелой формой гипопаратиреоза обнаружено значительное понижение чувствительности церебральных сосудов к норадреналину, причем гипореактивность сосудов выявляется при введении в артериальное русло мозга всех используемых доз препарата. Так, если в контроле интракаротидная инфузия норадреналина в дозе 5 мкг/кг сопровождается увеличением тотального периферического сопротивления мозговых сосудов на $43,6 \pm 2,5\%$, то у животных с тяжелой формой гипопаратиреоза эта величина составляет лишь $20 \pm 3,6\%$ ($P < 0,001$). Аналогичная закономерность выявлена также при введении норадреналина в дозе 10 и 20 мкг/кг. Существенно, что в условиях экспериментальной патологии выражено угнетены также прессорные эффекты норадреналина в отношении системного артериального давления. Интракаротидное введение норадреналина в дозе 5 мкг/кг в контроле сопровождается увеличением цереброваскулярной резистентности на 30,8%, между тем как у кошек с тяжелой формой гипопаратиреоза эта величина составляет лишь 17,8%. В случае более высоких доз норадреналина указанные значения составляют соответственно 42,8 и 25,2% (10 мкг/кг), 73,6 и 42,9% (20 мкг/кг).

Таблица 1

Сравнительные эффекты интракаротидного введения различных доз норадреналина на тотальное периферическое сопротивление мозговых сосудов кошек в контроле и в условиях экспериментального гипопаратиреоза.

Показатели	Повышение сопротивления мозговых сосудов, % к исходному			Повышение системного артериального давления, % к исходному			Концентрация кальция в крови, мг%	
	интракаротидное введение норадреналина							
	5 мкг/кг	10 мкг/кг	20 мкг/кг	5 мкг/кг	10 мкг/кг	20 мкг/кг		
Условия опыта								
Контроль	$43,6 \pm 2,5$	$55,6 \pm 3,2$	$68,7 \pm 6,3$	$22,7 \pm 2,4$	$37,4 \pm 5,2$	$59,2 \pm 6,2$	$11,5 \pm 0,2$	
гипопаратиреоз	Легкая форма $P > 0,5$	$39,2 \pm 0,3$ $P > 0,25$	$43,0 \pm 5,3$ $P < 0,05$	$48,0 \pm 1,5$ $P > 0,5$	$21,4 \pm 0,42$	$35,8 \pm 2,2$ $P > 0,5$	$47,2 \pm 1,4$ $P > 0,5$	$9,7 \pm 0,1$
	Тяжелая форма $P < 0,001$	$20,0 \pm 3,6$ $P < 0,02$	$35,8 \pm 4,5$ $P < 0,05$	$47,6 \pm 5,7$ $P < 0,001$	$17,0 \pm 1,6$	$23,2 \pm 1,1$ $P < 0,001$	$30,4 \pm 1,8$ $P < 0,001$	$7,7 \pm 0,1$

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что в условиях экспериментального гипопаратиреоза реактивность мозговых сосудов по отношению к норадреналину понижается, что проявляется особенно наглядно при тяжелой форме течения гипопаратиреоза (табл. 1). Мы считаем, что механизмы, лежащие в основе выявленного феномена, сложны и многообразны, однако, исходя из существующих представлений, полученные факты могут быть интерпретированы следующим образом: понижение реактивности мозговых сосудов по отношению к норадреналину может явиться следствием уменьшения концентрации кальция в крови, особенно при тяжелой форме экспериментального гипопаратиреоза, поскольку в активации сократительного процесса

гладких мышц сосудов большее значение придается именно внеклеточному кальцию [14]. Не исключается также и другой механизм. Имеются данные о том, что паратгормон обладает способностью стимулировать аденилциклазу с увеличением цАМФ [6, 7]. В связи с этим можно полагать, что в условиях гипопаратиреоза вследствие развития дефицита паратгормона снижается гормональная активация аденилциклазной системы. Последнее, как известно, сопровождается уменьшением синтеза «вестника второго порядка» — цАМФ, с последующим угнетением каскадного механизма обеспечения физиологического ответа эффекторной клетки [16]. Одновременно в настоящее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о функциональной идентичности аденилатциклазной системы с α - и β -адренорецепторами клетки [27]. Наконец, показано, что цАМФ является одним из регуляторов проницаемости клеточных мембран в отношении Ca^{2+} — интегратора метаболических процессов в мышцах [23]. Следовательно, можно полагать, что в условиях экспериментального гипопаратиреоза снижение концентрации кальция в крови может сопровождаться также затруднением его транспорта из экстрацеллюлярного пространства в цитоплазму гладкомышечных элементов сосудов. На основании вышеизложенного можно допустить, что уменьшение чувствительности мозговых сосудов по отношению к норадреналину, по-видимому, реализуется в основном путем уменьшения количества кальция в крови, затруднения его проникновения в клетку и снижения активности аденилциклазы.

В указанном аспекте обращают на себя внимание данные изучения динамики изменений чувствительности мозговых сосудов по отношению к норадреналину в различные сроки после электрокоагуляции околотитовидных желез. Так, установлено, что если в контроле при интракаротидном введении 5 мкг/кг норадреналина сопротивление мозговых сосудов увеличивается в контроле на $43,6 \pm 2,5\%$, то на первой неделе после коагуляции паратитовидных желез эта величина составляет $30,6 \pm 3,1\%$. На второй неделе реактивность мозговых сосудов по отношению к норадреналину продолжает снижаться, между тем как в конце четвертой недели отмечается постепенное усиление вазоконстрикторного действия норадреналина.

Подобная динамика изменений чувствительности церебральных сосудов по отношению к норадреналину и в особенности постепенное восстановление реактивности к последнему может быть объяснено следующим образом. Не исключается возможность, что при развитии экспериментального гипопаратиреоза компенсаторная реакция организма может обеспечиваться за счет понижения активности контрпаратгормональных систем. Это в первую очередь относится к кальцитонину, обнаруживающему способность понижать концентрацию кальция в крови [11]. С другой стороны, можно допустить, что в условиях развивающегося экспериментального гипопаратиреоза частичная нормализация сосудистой реакции является в определенной степени результа-

том повышения чувствительности аденилатциклазной системы мембран гладких мышц в отношении паратгормона по аналогии с феноменом повышенной чувствительности денервированных структур, открытым Кенноном и Розенблютом [2]. Наконец, при этом, по-видимому, происходит усиление индукции аденилатциклазы за счет увеличения воздействия других гормонов.

Ереванский государственный медицинский институт

Поступила 21/IV 19980 г.

Ե. Գ. ԵՊԻՍԿՈՍՍԻԱՆ, Ե. Գ. ՄԱՐՏԻՐՈՍՅԱՆ, Վ. Ա. ՄԱՐՏԻՐՈՍՅԱՆ,
Լ. Ռ. ՆԱԶԱՐՅԱՆ, Ա. Գ. ՄԿՐՏՉՅԱՆ, Յ. Ա. ԿԱԼՅԱԿԻՆ

ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ ԹԵՐԶԱՐՎԱԶԱՆԱԳԵՂՁՈՒԹՅԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ
ՈՒՂԵՂԻ ԱՆՈՒՆԵՐԻ ԶԳԱՅՆՈՒԹՅԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՆՈՐԱԳՐԵՆԱԿԻՆԻ ՆԿԱՏՄԱՄԲ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ռեզիստոգրաֆիկ մեթոդով կատվի ուղեղի անոթների մաքուր ծայրնմասային դեմազերոթյան շափումը ցույց է տվել, որ փորձարարական թերհարվածանազեղծության պայմաններում իջնում է ուղեղի անոթների զգայնությունը արտածին նորազրեհալիկի նկատմամբ: Վերջինս սերտորեն կախված է թերհարվածանազեղծության ծանրության աստիճանից և ընթացիցի:

N. H. Episcopossian, E. H. Martirosian, V. A. Martirosian, L. R. Nāzarian,
A. P. Mkrtchian, J. A. Kaljakina

Sensitivity Reactions of Cerebral Vessels to Norepinephrine in Experimental Hypoparathyrosis

S u m m a r y

Experiments on parathyroidectomised cats with the help of resistography revealed the decrease in sensitivity of cerebral vessels to exogenous norepinephrine depending on the degree and dynamics of hypoparathyrosis.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Габриелян Э. С., Гарнер А. М. Кровообращение, 1972, 4, 15.
2. Кеннон В., Розенблют А. Повышение чувствительности денервированных структур. М., 1951, 262.
3. Орлов Р. С., Азин А. Л. и др. Физиол. журн. СССР, 1975, 61, 10, 1458.
4. Хаятин В. М. Физиол. журн. СССР, 1958, 47, 7, 645.
5. Эдвинсон Л., Уэман К. Физиол. журн. СССР, 1975, 61, 10, 1466.
6. Aurbach G. D. J. Biol. Chem. 1959, 234, 3179.
7. Aurbach G. D., Chase L. R. Federat. Proc., 1970, 29, 1179.
8. Brewer H. B., Ronan R. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1970, 67, 1862.
9. Bohr D. Circ. Res. 1973, 32, 665.
10. Collip J. B. J. Biol. Chem., 1925, 63, 395.
11. Coop D. H., Cameron F. C. et al. Endocrinology, 1962, 70, 638.
12. Coop D. H. Annual Rev. Physiol., 1970, 32, 61.
13. Devine C. E., Somlyo A. C. J. Cell. Biol., 1971, 49, 636.
14. Devine C. E., Somlyo A. V., Somlyo A. C. J. Cell. Biol., 1972, 52, 690.
15. Hanson A. M. Militt. Surg., 1924, 54, 76.
16. Harris J., Nigon K., Alonso D. Gastroenterology, 1969, 57, 377.
17. Holmes R. L., Newman P. C., Wolstencroft J. H. J. Physiol., 1958, 140, 236.
18. Kunin A. S., Krnna S. M. Endocrinology, 1965, 76, 343.
19. Lassen N. Circul. Res., 1974, 34, 749.
20. MacCallum W. G., Voegtlin C. J. Exper. Med., 1909, 11, 112.
21. Niall H. D., Keutmann H. et al. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 1970, 351, 1586.
22. Oberdorster G., Lang

- R., Zimmer R. Pflügers. Arch., 1973, 340, 2, 145. 23. Rasmussen H., Tenenhouse A. Proc. Acad. Sci. USA, 1968, 59, 1364. 24. Rasmussen H., Tenenhouse A. In: Biochemical Actions. of Hormones, 1, C. Litwack (ed.), N. Y. London, Acad. Press. 1970, 365. 25. Rencman R. S., Welleus D. et al. Cardiovas. Res., 1974, 8, 65. 26. Robertson W. G., Peacock M., Atkins D., Webster L. A. Clin. Sci., 1972, 43, 715. 27. Robison G., Butcher R., Sutherland E. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1971, 134, 3, 703.