

Э. С. ГАБРИЕЛЯН, С. Э. АКОПОВ

О МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ ПРОСТАЦИКЛИНА НА МОЗГОВЫЕ СОСУДЫ

Простациклин (PGI_2) является одним из наиболее активных физиологических регуляторов сосудистого тонуса в норме и патологиче- [12]. Однако до сих пор интимные механизмы регулирующего воздействия PGI_2 на сосуды, в частности мозговые, остаются неясными и ограничиваются анализом его воздействия на уровень цАМФ в сосудистой стенке. Задачей настоящего исследования явилось выяснение некоторых механизмов влияния PGI_2 на мозговые артерии, связанных с его воздействием на процессы транспорта Ca^{2+} в сосудистой стенке.

Материал и методика. Работа проведена на сегментах сонной артерии кролика и основной и средне-мозговой артериях человека. Человеческие сосуды забирались через 3—6 час после смерти, когда они сохраняют полную жизнеспособность, проявляют спонтанную активность, полноценно реагируют на вазотропные агенты и т. д. [1, 11]. Сократительную активность спиральных полосок сосудов регистрировали на трансдюсере фирмы HSE (ФРГ), придерживаясь общепринятых рекомендаций [6]. Данные обработаны статистически с применением непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты. Исследования показали, что эффекты PGI_2 на сосудах кролика и человека однотипны. В обоих случаях он вызывает дозозависимое расслабление сосудистых препаратов, достигающее 70—80% от того, которое наблюдается в безкальциевом перфузирующем растворе (рис. 1). При добавлении PGI_2 к перфузирующему раствору он в значительной степени модифицирует эффект самых различных индукторов сокращения, в том числе им подавляется эффект калиевой деполяризации, норадреналина и серотонина (рис. 2). В случае норадреналина эффект этот еще более выражен при блокаде кальциевых каналов верапамилом. Здесь сокращение под действием норадреналина связано лишь с высвобождением Ca^{2+} из внутриклеточных депо, и, следовательно, PGI_2 может регулировать эти процессы. Чтобы четче дифференцировать влияние PGI_2 на внутриклеточные потоки Ca^{2+} , были проведены исследования его воздействия на сокращения сосудистых полосок, вызванные кофеином и Mg^{2+} , которые оказывают свое воздействие только за счет высвобождения Ca^{2+} из внутриклеточных депо [8, 9]. PGI_2 сильно подавляет сокращения, вызванные этими

агентами (рис. 2), что также свидетельствует о его способности влиять на внутриклеточные потоки Ca^{2+} .

PGI_2 не только подавляет развитие сокращения мозговых артерий человека под действием различных вазотропных агентов, но и эффективно расслабляет сокращенные ими сосуды. Такой эффект наблюдали нами в случае норадреналина, серотонина, калиевой деполяризации, кофеина (рис. 3). При этом в условиях активации фосфодиэстеразы сосудов имидазолом релаксирующий эффект PGI_2 на сосуды, сокращенные норадреналином и особенно кофеином, ослабляется, но в случае калиевой деполяризации он не изменяется (рис. 3).

На заключительном этапе исследований был проведен анализ роли Na-K-ATФазы в сосудистых эффектах PGI_2 . Установлено, что блокада этого фермента оуабатином приводит к ослаблению релаксирующего эффекта PGI_2 (см. рис. 1) и снижению его способности расслаблять сосудистые препараты, сокращенные деполяризующим раствором K^+ (на 72,4%) и норадреналином (на 68,4%; $P < 0,01$). С целью оценить вли-

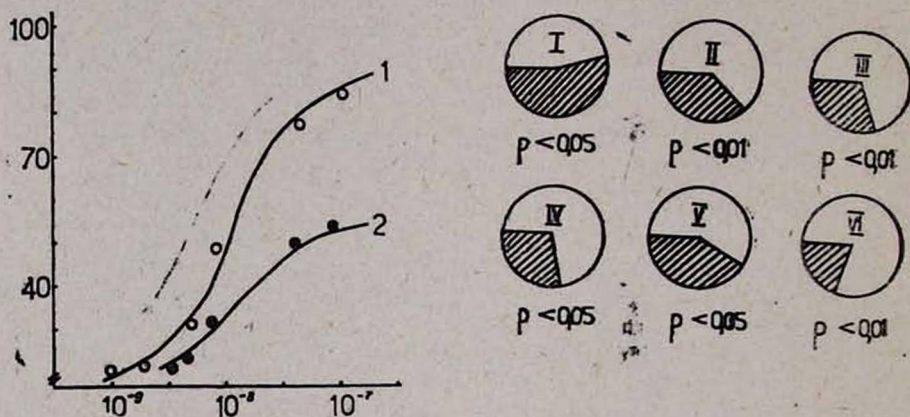


Рис. 1. График зависимости степени расслабления мозговых артерий в присутствии различных концентраций PGI_2 . За 100% принято расслабление в безкальциевом растворе. По оси ординат—концентрация PGI_2 в молях. 1—интактные сосуды; 2—сосуды, обработанные оуабатином (30 мин, $5 \cdot 10^{-4} \text{ M}$).

Рис. 2. Влияние PGI_2 ($5 \cdot 10^{-9} \text{ M}$) на сокращение спиральных полосок мозговых сосудов под действием Ca^{2+} в деполяризующем растворе (I), норадреналина ($5 \cdot 10^{-6} \text{ M}$; II), серотонина (10^{-6} M ; III), кофеина (25 mM; IV), M Cl_2 (15 mM; V) и норадреналина на фоне верапамила ($5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$; VI). Заштрихованный сектор—сокращение на фоне PGI_2 .

яние PGI_2 на активность Na-K-ATФазы сосудов было исследовано его воздействие на калиевое расслабление сосудистых препаратов, которое является надежным критерием активности этого фермента [7]. Оказалось, что при увеличении концентрации K^+ в среде от 0,6 до 2,5 mM на фоне вазоконстрикции, вызванной норадреналином, развивается расслабление, составляющее 27,4% от исходного сокращения сосудов. В условиях же перфузии в присутствии PGI_2 ($5 \cdot 10^{-9} \text{ M}$) это расслабление составляет 76,4%, т. е. под его воздействием происходит

активация транспортной АТФазы. При этом как исходный уровень калиевой релаксации, так и эффект ПГІ_2 не изменяется в случае активации фосфодиэстеразы имидазолом.

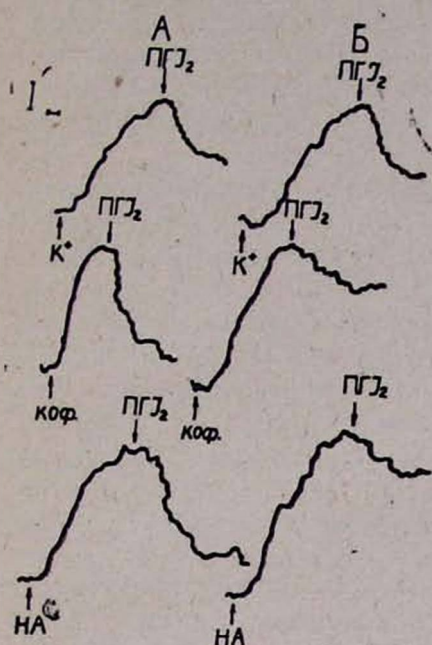


Рис. 3. Релаксирующий эффект ПГІ_2 ($5 \cdot 10^{-9}$ М) на мозговые сосуды, сокращенные деполяризующим раствором K^+ , кофенином и норадреналином до (А) и после (Б) обработки имидазолом (10 мМ).

Обсуждение. Полученные результаты показывают, что ПГІ_2 регулирует сократительную активность сосудов, влияя как на поступление Ca^{2+} из внешней среды, так и на внутриклеточные потоки этого иона. Тот факт, что ПГІ_2 расслабляет полосы сосудов, стабилизированные продолжительной инкубацией в сбалансированном буфере, подтверждая наличие в мозговых сосудах феномена базального тонуса [2], указывают на его способность нарушать процесс постоянного притока Ca^{2+} в гладкую мускулатуру сосудов извне, который и обеспечивает их базальное напряжение [3]. Об этом же свидетельствуют данные о понижении под действием ПГІ_2 сократительной реакции сосудов на калиевую деполяризацию. Вместе с тем, ПГІ_2 подавляет сокращение сосудов под действием норадреналина и серотонина, т. е. влияет и на фармакомеханическое сопряжение в сосудистой стенке. При этом, поскольку ПГІ_2 сохраняет свою способность регулировать сократительную активность сосудов в условиях блокады кальциевых каналов верапамилом и действует на сокращение, вызванное ионами магния и кофеином, значит, он способен подавлять поступление Ca^{2+} в миоплазму из внутриклеточных депо.

Выше уже отмечалось, что эффекты ПГІ_2 на сосуды часто объясняют увеличением уровня цАМФ. Приведенные результаты опытов с активацией фосфодиэстеразы имидазолом показывают, что цАМФ опосредует вазодилататорные эффекты ПГІ_2 лишь частично, а в случае сокращения сосудов, вызванного калиевой деполяризацией, цАМФ прак-

тически не участвует в механизмах его релаксирующего воздействия. В последнем случае сокращение целиком связано с поступлением Ca^{2+} извне, и можно допустить, что цАМФ опосредует эффекты PGI_2 только на процессы транспорта Ca^{2+} из внутриклеточных депо. Об этом же свидетельствует то обстоятельство, что эффект имидазола на сосудистое воздействие PGI_2 был максимальным в случае сосудов, сокращенных кофеином. Это допущение соответствует и литературным данным о влиянии цАМФ на процессы транспорта Ca^{2+} извне и из внутриклеточных депо [5].

Согласно полученным данным, не исключено, что другим звеном, которое опосредует сосудистые эффекты PGI_2 , является электрогенный Na -насос и его важнейший элемент— Na-K-ATPase . Изменения ее активности влияют на процессы выведения Ca^{2+} из миоплазмы по Na^+ Ca^{2+} антипорту [10]. Эксперименты с калиевой релаксацией и блокадой транспортной АТФазы оубаином свидетельствуют, что PGI_2 активирует этот фермент, и это является весьма важным элементом общего механизма его сосудистых эффектов. По-видимому, активация транспортной АТФазы опосредует релаксирующий эффект PGI_2 за счет усиленного выведения Ca^{2+} в обмен на Na^+ . Если же учесть, что эффект другого опосредующего звена—цАМФ—во многом связан с усилением откачки Ca^{2+} системой Ca -насосов, то PGI_2 можно рассматривать как важный регулятор, обеспечивающий различными путями низкий уровень Ca^{2+} в миоплазме гладкомышечных клеток сосудов. А поскольку увеличение в клетках содержания Ca^{2+} вызывает рост синтеза PGI_2 [4], допустимо, что он образуется компенсаторно в ответ на избыточное поступление этого иона, обеспечивая его усиленное выведение и регулируя тем самым сосудистый тонус по типу обратной связи.

Сектор радиобиологии МЗ АрмССР

Поступила 20/VIII 1985 г.

Է. Ս. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ, Ս. Է. ԱԿՈՊՈՎ

ՊՐՈՍՏԱՑԻԿԼԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄԸ ՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ԱՆՈԹԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ն փ ն ի մ

Ուսումնասիրված է պրոստացիկլինի ազդեցությունը ուղեղային զարկերակների կծկողական ակտիվության վրա: Ցույց է տրված նրա հատկությունը կանոնավորելու կալցիի տրանսպորտային պրոցեսները:

E. S. Gabrielian, S. E. Akopov

On the Mechanisms of the Effect of Prostacycline on the Brain Vessels

S u m m a r y

The effect of prostacycline on the contractile activity of brain vessels is studied. Its ability to regulate in influencing the processes of calcium transport is shown.

1. Азин А. Л., Плеханов И. П., Орлов Р. С. Физиол. ж. СССР, 1977, 63, 156.
2. Гокина Н. И., Гурковская А. В., Шуба М. Ф. Физиол. ж. СССР, 1983, 69, 803.
3. Шуба М. Ф., Физиол. ж. АН УССР, 1981, 27, 533.
4. Brotherton A., Hoak J. Circulation, 1980, 62, 165.
5. Jones A., Bylund D., Forte L. Amer. J. Physiol., 1984, 246, 306.
6. Karaki H., Weiss G. Arch. int. pharmacodyn. et ther., 1981, 252, 29.
7. Lockette W., Webb C., Bohr D. Circulat. Res., 1980, 46, 714.
8. Ohhashi T., Azuma T. Amer. J. Physiol., 1982, 242, 25.
9. Salda K., Van Breemen C. Blood Vessels, 1983, 20, 105.
10. Sekine K., Yamakawa K., Ogata E. Clin. and Exp. Hypertens., 1984, A6, 1267.
11. Toda N. Jap. J. Pharmacol., 1982, 32, 19.
12. Vane J., Mancada S. In: Blood Cells and Vessel Walls, 1980, 79.

УДК 616—005—4.616.251/89/04

Б. И. ГОРНАЕВ, В. М. ДОРНИЧЕВ

РЕАКЦИИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОМ НАПРЯЖЕНИИ

В настоящее время большое значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний придается возрастающему воздействию психогенных факторов. Многочисленными клиническими наблюдениями установлена ведущая роль психоэмоциональных напряжений (ПЭН) в генезе гипертонической болезни и ишемической болезни сердца [1, 3, 5, 6, 8, 9]. Однако механизмы, посредством которых реализуется ПЭН и влияет на характер гемоциркуляторных сдвигов, изучены еще недостаточно. Имеются лишь немногочисленные работы, посвященные изучению этих вопросов [2, 4, 7, 9].

Целью настоящего исследования являлось изучение характера эмоциональных изменений сердечно-сосудистой системы в зависимости от ее исходного состояния и психологических особенностей личности. Обследованы 154 мужчины в возрасте от 16 до 58 лет: 45 практически здоровых лиц, 79—больных пограничной артериальной гипертензией (ПАГ) и 30—больных ИБС с приступами стенокардии напряжения 1—2-го функционального класса. На первом этапе работы проводилось углубленное клинико-психологическое исследование с использованием психометрических тестов ММРІ, Спилбергера, Розенцвейга, Люшера [3] и определение исходных показателей сердечно-сосудистой системы по данным ЭКГ, тетраполярной реографии, поли- и механокардиографии. Состояние микроциркуляции оценивалось посредством телевизионно-компьютерной капилляроскопии окологтевого ложа с использованием отечественного телеанализатора Тм-2, а также по парциальному напряжению кислорода (PO_2) в тканях, определяемому полярографическим методом. Исследование функциональных показателей системы