

КАРДИОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ МИЕЛОПЕПТИДОВ

В многообразии механизмов регуляции функций сердечно-сосудистой системы в настоящее время определенная роль отводится эндогенным опиатам [6—9], однако их природа и физиологическое назначение дискутируются.

Эндогенные опиаты и вещества с опиатной активностью синтезируются и выделяются в различных системах организма. В последние годы доказана возможность выработки подобных веществ иммунной системой [4, 5, 11]. Клетки костного мозга человека и животных выделяют медиатор, стимулирующий продукцию антител. Помимо иммуностимулирующего действия он обладает активностью, свойственной эндорфинам. Доказана его способность связываться с μ - и β -опиатными рецепторами мозга и специфически подавлять ноцицептивные реакции на стволовом и корковом уровне [1—3]. По аналогии с нейропептидами, вырабатываемыми клетками нервной ткани, эти медиаторы костного мозга были названы миелопептидами.

Учитывая данные о наличии в миокарде опытных рецепторов, в настоящей работе было проведено изучение возможности действия этих медиаторов-миелопептидов на сердце.

Материал и методы. Оценку активности костномозговых медиаторов-миелопептидов (получены из Института иммунологии МЗ СССР) проводили на изолированных по Штраубу сердцах лягушек-самцов в зимне-весенний период.

Изолированное сердце перфузировали раствором Рингера для холоднокровных. Исследуемые препараты растворяли в исходном растворе Рингера и вводили через 1 час после изоляции сердца, в период его стабильной функциональной активности. Регистрацию сердечных сокращений проводили на графопостроителе Н-306. Было проведено 53 эксперимента.

Миелопептиды использовали в концентрациях от $5,5 \times 10^{-11}$ до $5,5 \times 10^{-3}$ г белка/л (доза миелопептидов оценивалась по количеству входящего в них белка). Фармакологические препараты использовали в концентрациях: налоксон — 1×10^{-6} М, фантоламин — 1×10^{-6} М, пропранолол — 3×10^{-8} М. Выраженность инотронного эффекта оценивалась в процентах по отношению к исходному уровню силы сердечных сокращений.

Результаты экспериментов были обработаны при помощи методов вариационной статистики.

Результаты и обсуждение. В I серии экспериментов исследовали инотропное действие миелопептидов, взятых в различных концентрациях, на сердечную мышцу лягушки. Из рис. 1 видно, что миелопептиды, в зависимости от используемых доз, обладают различной физиологической активностью. В концентрациях $5,5 \times 10^{-8}$ — $5,5 \times 10^{-5}$ г/л ($0,033$ нМ— $3,3 \times 10^2$ нМ) они вызывают положительный инотропный эффект. Повышение концентрации миелопептидов в перфузируемом растворе до $5,5 \times 10^{-4}$ г/л ($3,3 \times 10^4$ нМ) приводит к смене положительного инотропного эффекта отрицательным.

Миелопептиды в дозе $5,5 \times 10^{-4}$ г/л вызывают брадикардию, при этом постепенно развивается дефект диастолы вследствие угнетения процессов активации расслабления миокарда и затем развивается остановка сердечной деятельности. При отмывании мышцы сердца физиологическим раствором ее деятельность восстанавливается в течение $12 \pm 1,8$ сек. Добавление в перфузируемый раствор налоксона сокращает период восстановления до $3,1 \pm 0,7$ с ($P < 0,01$). Предварительное введение налоксона в перфузат полностью блокирует инотропный эффект миелопептидов. Введение налоксона в используемой концентра-

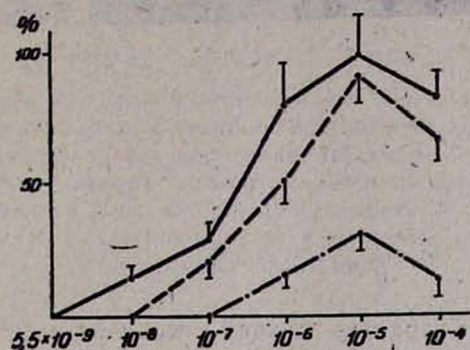


Рис. 1. Динамика изменений инотропного действия миелопептидов на фоне блокады α -рецепторов (А) и β -рецепторов (Б).

ции в качестве контроля не оказывало видимого влияния на деятельность сердца.

В следующей серии опытов изучали влияние миелопептидов на силу сердечных сокращений на фоне блокады α - и β -адренорецепторов миокарда (рис. 2). В качестве блокатора α -адренорецепторов использовали фентоламин, а блокатора β -адренорецепторов — пропранолол. Сами блокаторы в используемых концентрациях не оказывали влияния на сердечную деятельность.

Предварительная блокада α -адренорецепторов фентоламином не устраняет положительного инотропного действия миелопептидов. Блокада β -адренорецепторов существенно снижает их инотропный эффект. Кривая доза—эффект при этом смещается вправо (рис. 2).

Таким образом, миелопептиды в низких концентрациях оказывают положительное инотропное действие на изолированное сердце, в отличие от морфина и мет-энкефалина, вызывающих в этих же концентрациях отрицательный инотропный эффект [9, 10].

Положительный инотропный эффект нарастает с увеличением дозы (см. рис. 1 и 2) и сменяется при высоких концентрациях отрицательным, что демонстрирует v-образную зависимость доза—эффект, характерную для опытов.

Ослабление функциональных эффектов миелопептидов β -блокаторами свидетельствует о нейрогенном происхождении кардиотропного

действия миелопептидов и косвенно подтверждает предположения о пресинаптической локализации опиатных рецепторов на адренергических нервных окончаниях.

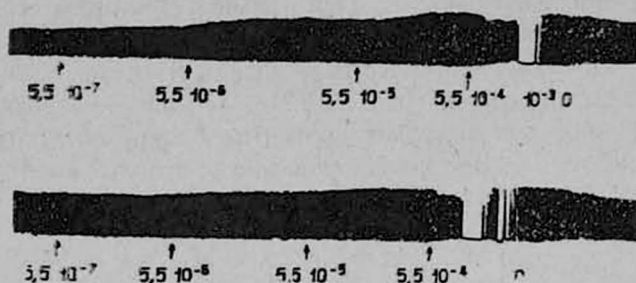


Рис. 2. Дозо-зависимый эффект инотропного действия миелопептидов. По оси абсцисс—концентрация миелопептидов в перфузируемом растворе (в г. белка/л). По оси ординат—инотропный эффект миелопептидов (за нулевую отметку принят исходный уровень, величина инотропного эффекта дана в %). — инотропный эффект собственно миелопептидов; — — — на фоне блокады α -рецепторов (фентоламин); на фоне блокады β -рецепторов (пропранолол).

Различный же характер реакций миелопептидов с известными группами опиатов может быть связан с наличием в составе миелопептидов эндорфинов различной функциональной специфичности, присутствием субстанций, обладающих отличной от эндорфинов активностью (иммуностимулирующей), а также с гетерогенностью популяции опиатных рецепторов в миокарде.

Саратовский медицинский институт

Поступила 4/IV 1986 г.

Գ. Ն. ԲԱՐԱՇԿՈՎ

ՄԻԵԼՈՊԵՊՏԻԴՆԵՐԻ ԿԱՐԴԻՈՏՐՈՊ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հաստատված է, որ միելոպեպտիդները օժտված են դոզայից կախված ինոտրոպ ազդեցությամբ, որը սպեցիֆիկորեն շրջափակվում է օպիատային անտագոնիստների ընկալիչ նախքանով:

G. N. Barashkov

Cardiotropic Effect of Myelopепptides

S u m m a r y

It is established, that myelopепptides have dosage-dependent inotropic effect, which is significantly blocked by the antagonist of the opiate receptors—naloxone.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Василенко А. М., Барашков Г. Н., Захарова Л. А. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1984, 12, 696.
2. Петров Р. В., Варганян М. Е., Зозуля А. А. и др. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1983, 5, 46.
3. Петров Р. В., Дуринян Р. А., Василенко А. М. и др. ДАН СССР, 1982, 265, 501.
4. Петров Р. В., Михайлова А. А., Захарова Л. А. Иммунология, 1980, 4, 48.
5. Петров Р. В., Новиков В. И., Захарова Л. А. и др. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1978, 11, 563.
6. Bellet M., Eldozl J. L., Meyer Ph. Arch. malad. coeur et vaiss., 1982, 197, 37.
7. Burnie J. Lancet, 1981, 8226, p. 942.
8. Gisoel C. V., Reynolds D. J., Gurli N. J. Circ. Shock, 1981, 8, 2, 189.
9. Petty M. A., Jong J., de Wied D. Life Sci., 1982, 30, 21, 1835.
10. Saxon M., Ivanitsky A., Beloyarisev F. et al. J. Physiol. Biophys., 1982, 1, 447.
11. Smith E. M., Blalock J. E. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1981, 78, 7530.

УДК 616.127—089.811.001.6—076.4

Т. С. АГЛИНЦЯН, М. И. СТЕПАНОВА, О. М. АВАКЯН ,

А. А. КАЛТРИКЯН , А. Г. ПИЛОЯН

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ ДЕЙСТВИЯ ОДИФАЛИНА НА ИШЕМИЗИРОВАННЫЙ МИОКАРД КРЫСЫ

Одифалин-гидрохлорид 3-орто-гидроксифенил-3-фенил-N-(фенилизопропил)пропиламина—оригинальный препарат, созданный в Институте тонкой органической химии им. А. Л. Миндзояна АН Арм. ССР [1, 5]. Предварительные морфологические исследования, проведенные в лаборатории адренергических механизмов ИТОХ показали, что у крыс с инфарктом миокарда одифалин приводит к ускорению регенерационных процессов [1].

Целью настоящей работы было проведение ультраструктурного анализа действия одифалина на ишемизированный миокард крысы.

Материал и методика. Эксперименты выполнены на 27 беспородных белых крысах-самцах массой 170—200 г. I группа животных состояла из 9 контрольных крыс с инфарктом, во II группу вошло 18 леченных одифалином животных. Инфаркт миокарда под эфирным наркозом воспроизводили перевязкой нисходящей ветви левой коронарной артерии. Крысы контрольной группы ежедневно перорально получали растворитель—0,25% раствор карбоксиметилцеллюлозы из расчета 0,5 мл на 100 г массы животных. Животные опытной группы ежедневно перорально получали одифалин в дозах 3 и 10 мг/кг, растворенный в 0,25% растворе карбоксиметилцеллюлозы (в тех же объемах). Крыс забивали декапитацией на 3, 7 и 11-е сутки после операции.

Материал для электронномикроскопического исследования брали из 3 зон: ишемической, пограничной и интактной. После глютарпараформальдегидной и осмиевой фиксации кусочки обезжизняли и заключали в эпон-аралдит по Молленхауэру (1904 г.). Срезы, полученные на ультраникромате Ultracut фирмы Рейхерт, контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и просматривали в электронном микроскопе ЭВМ-100 ЛМ при ускоряющем напряжении 75 кВ.