7. *Кононенко В. Я.* Эндокринология сегодня, Киев, 1982.
8. *Киприян Т. К.* ДАН АрмССР, *57*, 53, 1973.
9. *Киприян Т. К.* Нейрофизиология, *6*, 3, 260, 1974.
10. *Киприян Т. К.* III съезд Арм. физиол. об-ва, Ереван, 1979.
11. *Сергеев П. В., Пухальская Т. Г., Большев В. Н., Черных И. С.* Фармакол. и токсикол., *45*, 6, 101, 1982.
12. *Avanzino G. L., Celasco G., Cogo C. E., Ermilio R., Ruggeri P.* Neurosci. Lett., *10*, 52, 1982.
13. *Avanzino G. L., Celasco G., Cogo C. E., Ermilio R., Ruggeri P.* Neurosci. Lett., *38*, 1, 45, 1983.
14. *Chung S. H., Lettwin J. Y., Raymonds S. A.* J. Physiol., *239*, 2, 63, 1974.
15. *Duncan G. E., Stumpf W. E.* Brain Res., *307*, 1—2, 321, 1984.
16. *Feldman S., Sarne Y.* Brain Res., *23*, 67, 1970.
17. *Feldman S., Dafny N.* Exptl. neurol., *27*, 375, 1970.
18. *Huxley A. F., Pascoe G. E.* J. Physiol., *167*, 2, 40P, 1963.
19. *Mc Ewen B. C.* Molec. cell. Endocr., *18*, 151, 1980.
20. *Munck A., Guyre P. M., Helbrook N. J.* Endocr. Rev., *5*, 1, 25, 1984.
21. *Nelson D. H., Murray D. K., Wennhold A. R.* "Endocrinol., Neuroendocrinol. Neuropeptid. Ptl. Proc. 28th. Int. Congr. Physiol. Sci. Budapest 13—19 July 1980". Budapest; Oxford, 1981.
22. *Slusher M. A., Hyde I. E., Zanfer M.* J. Neurophysiol., *29*, 157, 1966.

Поступило 5.I 1986 г.

Биолог. ж. Армении, т. 40, № 2, с. 128—132, 1987 УДК 615.225.577.17

ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯЦИИ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА НА ЭФФЕКТ ДИБУТИРИЛ-цАМФ В ОТНОШЕНИИ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА И НА АКТИВНОСТЬ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ цАМФ

Т. О. АСАТРЯН, С. С. АБРАМЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна АН Армянской ССР, Ереван, Институт биохимии АН Армянской ССР, Ереван

Аннотация — Установлено, что дибутирил-цАМФ, вызывающий увеличение коронарного кровотока в контрольных опытах, не проявляет своего действия на фоне предварительного раздражения блуждающего нерва на шее. Стимуляция нерва приводит к повышению активности ФДЭ цАМФ, чем в значительной степени и можно объяснить отсутствие указанного эффекта.

Անոտացիա — *Ցույց է տրված, որ դիբուտիրիլ ցիկլային ԱՄՖ-ը, որը ստուգողական փորձերում առաջացնում է պսակային արյան հոսքի ավելացում, չի ցուցաբերում իր ազդեցությունը պարանոցի շրջանում թափառող ներվի նախնական գրգռման ֆոնի վրա։*

Ներվի խթանումը բերում է ցիկլային ԱՄՖ-ի ՖԴԷ-ի ակտիվության բարձրացման, ինչով և կարելի է բացատրել վերը նշված էֆեկտի բացակայությունը։

Abstract — It has been established that dibutyryl—cAMP, which causes an increase in the coronary blood flow in control experiments, does not display its action following a preliminary cervical vagal stimulation. The nerve stimulation brings about an increase in the activity of cyclic AMP—depended phosphodiesterase, which, to a considerable extent, may be explained by the absence of the afore—cited effect.

Ключевые слова: блуждающий нерв, коронарный кровоток, фосфодиэстераза цАМФ.

В настоящее время принято положение о том, что большинство эффекторов (гормоны, нейромедиаторы, простагландины и др.) осуществляют регуляцию функций клеток путем вовлечения в эффект внутриклеточных посредников—универсальных и уникальных регуляторов метаболизма, пролиферации и дифференцировки клеток—циклических нуклеотидов, в частности 3′,5′-аденозин- и гуанозинмонофосфата. Регуляция уровня циклических нуклеотидов осуществляется посредством специфических ферментов, катализирующих их синтез (аденилат- и гуанилатциклазы) и гидролиз (фосфодиэстеразы цАМФ и цГМФ [4, 7].

В экспериментах на собаках было показано [10], что внутрикоронарное введение цАМФ и его моно- и дибутирилпроизводных приводит к увеличению коронарного кровотока. Авторы пришли к заключению, что цАМФ может быть ответствен за расширение коронарных сосудов, что в дальнейшем было подтверждено во многих работах и нашло свое отражение в ряде обзоров [2, 11, 12].

Ранее нами было установлено [1], что раздражение правого блуждающего нерва на шее (его сердечных ветвей) приводит к изменению реактивности коронарных сосудов. Было высказано предположение, что этот процесс осуществляется на клеточном уровне посредством циклических нуклеотидов. В этой связи представлялось интересным изучение влияния стимуляции нерва на эффект дибутирил-цАМФ в отношении коронарного кровотока, а также на активность цАМФ-зависимых ферментов, в частности, фосфодиэстеразы цАМФ (ФДЭ цАМФ). Известно, что дибутирил-цАМФ, легко проникая через клеточную мембрану, вызывает накопление в клетке цАМФ [14, 15], чем и обусловлены его эффекты.

Материал и методики. Эксперименты проводили в лаборатории фармакологии коронарной недостаточности ИТОХ АН АрмССР и в лаборатории гормонов Института биохимии АН АрмССР в октябре—декабре 1985 г.

Определяли объемную скорость коронарного кровотока у наркотизированных уретаном с хлоралозой кошек (1 г уретана, 60 мг хлоралозы на 1 кг массы животного) по модифицированному методу Кавериной [5], в основу которого положено измерение объема крови, оттекающей из коронарного синуса за единицу времени (10 сек).

Раздражение периферических отрезков правого блуждающего нерва на шее производили прямоугольными импульсами напряжением 5—7 В, частотой 30 Гц, длительностью прохождения импульсов 2 мсек 2 раза по 20 сек с интервалом в 1 мин от стимулятора ИСЭ-01. Дибутирил-цАМФ фирмы ВДН (Англия) вводили в левую яремную вену животных.

Определение активности ФДЭ цАМФ проводили по методу Пёха и Куковетса [13] в модификации Гурвиц [3] в гомогенатах желудочков сердца наркотизированных кошек. В эксперимент взяли 4 группы животных: контрольные кошки (без каких-либо «вмешательств), животные с ваготомией, с раздражением правого вагуса на шее и после применения ацетилхолина.

Активность фермента определяли по количеству гидролизованного субстрата (³H-цАМФ) в процессе его инкубации с ферментом, источником которого служил супернатант гомогената сердца. Метод предусматривает разделение продуктов гидролиза с помощью восходящей тонкослойной хроматографии на пластинках «Силуфол UV-254». О гидролизе ³H-цАМФ, использованного в качестве маркера, судили по падению его радиоактивности.

Результаты и обсуждение. Опыты показали, что внутривенное введение дибутирил-цАМФ в дозе 10 мкг/кг приводит к увеличению объемной скорости коронарного кровотока на 82,7±2,1% (70,9÷89,5) (средние данные 5 опытов). Эффект появляется с 5—10 мин, нарастает до максимальной величины к 50—60 мин и держится на этом уровне в течение 2 и более часов.

При введении дибутирил-цАМФ в той же дозе через 20 мин после стимуляции вагуса на шее увеличение коронарного кровотока в течение 2 и более часов не наблюдается (данные 6 опытов) (рис.).

Результаты экспериментов по определению активности ФДЭ цАМФ сердца наркотизированных кошек в различных условиях опыта приведены в таблице

Активность ФДЭ цАМФ в желудочках сердца наркотизированных кошек, %

Условия опыта	Правый желудочек	Левый желудочек
Контроль n=3	43,1±1,7	41,9±2,7
Ваготомия n=4	39,1±2,2 p>0,05	40,5±7,5 p>0,5
Раздражение вагуса на шее n=5	60,8±5,0 p<0,01	55,1±4,2 p<0,05
Внутривенное введение ацетилхолина— 20 мкг/кг n=5	59,9±4,3 p<0,002	51,9±5,7 p>0,05

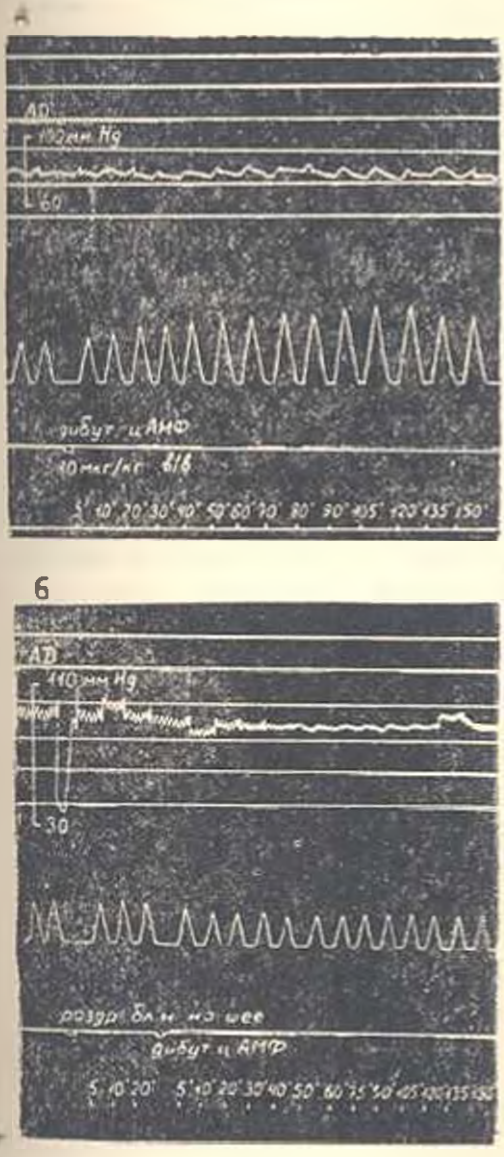
n—количество животных, взятых в эксперимент, p—сравнение с контролем (с использованием критерия Стьюдента).

Как видно из таблицы, электрическая стимуляция правого блуждающего нерва на шее приводит к статистически значимому повышению активности ФДЭ цАМФ в правом и левом желудочках сердца кошек на 41,1 и 31,5% соответственно (100% в контроле). Внутривенное введение ацетилхолина вызывает достоверное повышение активности фермента в правом желудочке на 39%, в левом наблюдается выраженная, но статистически незначимая тенденция к ее повышению (на 24,1%). Ваготомия вызывает слабое снижение активности, более выраженное в правом желудочке сердца, но статистически недостоверное (на 9,3%—в правом, 3,4%—в левом желудочке). Большая достоверность результатов, полученных на правом желудочке, объясняется, по-видимому, большим числом вагусных окончаний в перикоронарной области правой венечной артерии.

Как известно, в составе блуждающего нерва на шее кошки, как почти у всех видов животных и у человека, проходят волокна как парасимпатической, так и симпатической природы [6, 8, 9]. Однако нашими исследованиями было показано, что в изменении реактивности коронарных сосудов основную роль играет медиатор парасимпатической нервной системы—ацетилхолин [1].

В результате настоящих исследований установлено, что предварительная стимуляция вагуса на шее препятствует проявлению положи-

тельного влияния на кровоснабжение миокарда дибутирилпроизводного цАМФ, имитирующего эффект эндогенного цАМФ. Повышение активности ФДЭ цАМФ сердца при раздражении вагуса способствует ускорению гидролиза цАМФ и тем самым препятствует проявлению его вазодилататорного эффекта.



А. Влияние дибутирил-цАМФ на коронарный кровоток. Регистрация сверху вниз: системное артериальное давление, отток из коронарного синуса (высота столбиков соответствует объемной скорости коронарного кровотока), отметка введения вещества и отметка времени. Б. Влияние дибутирил-цАМФ на коронарный кровоток после стимуляции правого вагуса на шее. Обозначения те же.

Таким образом, стимуляция гидролиза цАМФ в результате усиления тонической импульсации блуждающего нерва в отношении коронарных сосудов играет немаловажную роль в отсутствии вазодилататорного эффекта цАМФ

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алексанян Р. А., Асатрян Т. О.* Тез. докл. V Всесоюзн. съезда «Физиологически активные вещества — медицине», 15—18 июня, Ереван, 1982.

2. *Васильев В. Ю.* Журн. Всесоюзн. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева, *20*, 3, 306, 1975.
3. *Гурацц Б. Я.* Автореф. канд. дисс., Ереван, 1979.
4. *Дорофеев Г. Н., Кожемякин Л. А., Новикин В. Т.* Циклические нуклеотиды и адаптация организма. Л., 1978.
5. *Каверина Н. Б.* Фармакология и токсикология, *21*, 1, 39, 1958.
6. *Смирнов В. М.* Кардиология, *23*, 10, 96, 1983.
7. *Федоров Н. А.* Биологическое и клиническое значение циклических нуклеотидов, М., 1979.
8. *Agostoni E., Chinnock J. E., Daly M., de Burgh, Murray J. G.* J. Physiol., *135* 1, 182, 1957
9. *Daly M., de Burgh, Evans D. H. L.* J. Physiol., *120*, 4, 579, 1953.
10. *Dietman K., Roesch E., Schaumann W., Jahren W.* Biochem. Pharmacol., *21*, 16, 2193, 1972.
11. *Krause E.—G.* Abh. Akad. Wiss. DDR; Abt. Math., Naturwiss., Tech., *1*, 215, 1981.
12. *Opie L. H.* Cardiov. Res., *16*, 9, 483, 1982.
13. *Poch G., Kukovetz W. R.* Life Sci., *10*, 133, 1971.
14. *Singh J., Flithey F. W.* Biochem. Pharmacol., *30*, 12, 1475, 1981.
15. *Warbanow W., Weckenberger A.* Life Sci., *31*, 15, 1603, 1982.

Поступило 16.VII 1986 г.

Биолог. ж. Армении, т. 40, № 2, с. 132—136, 1987 УДК 541.69.54 744.615.213

КОНСТАНТЫ АССОЦИАЦИИ НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СУКЦИНИМИДОВ С ФЕНОЛОМ

Л. В. ХАЖАКЯН, С. К. ХАЧАТРЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна,
АН Армянской ССР, Ереван

Аннотация — Методом ИК-спектроскопии измерены константы ассоциации (К) производных сукцинимида с фенолом. Полученные данные сопоставлены с противосудорожной активностью сукцинимидов. Высказано предположение, что сила биологического действия этих препаратов зависит от величины отрицательного заряда карбонила сукцинимида. Данные подтверждают также, что пространственное расположение рецептора, ответственное за стрихнинные судороги и $ЛД_{50}$, создает меньше затруднений при взаимодействии с изучаемыми препаратами сукцинимида, чем рецепторы, ответственные за побочное наркотическое действие и коразоловые судороги.

Անոտացիա — *ԻԿ սպեկտրալ անալիզի մեթոդով չափված են սուկցինիմիդների ասոցման (ԸԿ) հաստատունները ֆենոլի հետ. Համեմատելով ուսումնասիրվող նյութերի հակացնցումային հատկությունները և ԸԿ հաստատունների կորերի բնթացքը՝ կարելի է ենթադրել, որ կորազոլային և մկնդեղային ցնցումների համար պատասխանատու կենսաբանական ընկալիչների քիմիական կառուցը առնչվում է ավելի մեծ տարածական դժվարություններ ուսումնասիրվող նյութերի հետ փոխներգործելիս, քան թմրադեղի և $ЛД_{50}$-ի ազդեցության համար պատասխանատու ընկալիչների հետ փոխազդելիս։*

Abstract — The association constants ("K") of succinimide derivatives with phenol have been measured by IR—spectroscopy.

The obtained data have been compared with the anticonvulsive activity of succinimides. It is suggested that the strength of the biologi-