ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XVI, № 6, 1976

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 612.172+615.22

Р. Г. БОРОЯН

ВЛИЯНИЕ $ПГЕ_1$ И $ПГF_{2\alpha}$ НА ЗАХВАТ АДРЕНАЛИНА СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЕЙ

Установлена способность $ПГЕ_1$ и $ПГF_{2\alpha}$ угнетать захват адреналина миокардом. Результаты экспериментов с использованием специфического ингибитора биосинтеза простагландинов—индометацина—позволяют заключить, что эндогенные простагландины играют важную роль в регуляции содержания катехоламинов в миокарде, осуществляемую путем угнетения процессов чрезмерного захвата адреналина сердечной мышцей, и могут оказывать тем самым протективное действие в отношении повреждающего влияния больших количеств катехоламинов на миокард.

Экспериментальными исследованиями доказано существование в сердце процессов как нейронального, так и экстранейронального захвата катехоламинов [7, 10—13, 16, 17]. Одним из проявлений этого свойства миокарда является сильно выраженная способность его абсорбировать катехоламины из циркулирующей крови и сохранять их в фармакодинамической форме в течение, по крайней мере, 10 минут [7, 16, 17]. Это специфическое свойство миокарда, находящееся в прямой зависимости от концентрации катехоламинов в крови, обуславливает при определенных условиях значительное повышение количества катехоламинов в тканях сердца, являясь основанием для предположения о причастности избыточного действия катехоламинов в развитии гипоксии миокарда [7]. Установлено также, что однократное введение подопытным животным больших количеств адреналина, норадреналина и изопропилнорадреналина вызывает повреждение миокарда вплоть до развития некрозов [1—4, 8, 9, 15, 18], причем морфологические изменения в сердечной мышце возникают в первые же минуты действия катехоламинов на миокард [8].

Многие вопросы, касающиеся механизмов захвата катехоламинов миокардом, остаются невыясненными, в частности, влияние эндогенных биологически активных веществ на захватывающую способность миокарда в отношении катехоламинов. Несомненно, выяснение характера влияния этих веществ на процессы захвата катехоламинов и установление механизмов его осуществления позволит разработать принципы более эффективной фармакологической регуляции этого процесса.

В настоящем сообщении приводятся результаты исследований по изучению влияния простагландинов, эндогенных биологически активных веществ, на процесс захвата катехоламинов сердечной мышцей.

Методика

Исследование проводилось на 68 неанестезированных кроликах обоего пола весом от 1,2 до 2,3 кг и на 25 неанестезированных белых крысах-самцах весом от 120 до 200 г.

С целью выявления действия изучаемых простагландинов (ПГ) на содержание катехоламинов в миокарде сердца кроликов производилось внутривенное введение их растворов в объеме 0,3 мл (ушная вена), через 10 мин производилась декапитация и извлечение сердца. В опытах с изучением влияния простагландинов на захватывающую способность миокарда в отношении экзогенного адреналина через 5 мин после их внутривенного введения внутривенно вводился раствор адреналина (100 мкг/кг) и через 5 мин. после этого производилась декапитация животных и извлечение сердца. В нескольких сериях экспериментов изучалось влияние индометацина на содержание катехоламинов в миокарде сердца кроликов и крыс и на процессы захвата катехоламинов миокардом (индометацин вводился предварительно за 1 час до декапитации животных или до введения им адреналина). Всем животным контрольных групп вводились соответствующие количества растворителей изучаемых веществ.

В опытах использованы: адреналин фирмы Calbiochem (Швейцария), индометацин фирмы Merck Sharp a. Dohme (США), кристаллические препараты $ПГЕ_1$ и $ПГF_{2\alpha}$ фирмы Upjohn Co. (США). Простагландины растворялись по методу, рекомендованному фирмой Upjohn, индометацин—по общепринятому методу [14]. Растворы всех веществ готовились непосредственно перед каждым опытом. Катехоламины в тканях сердца кроликов (левый желудочек) и крыс (левый и правый желудочек) определялись спектрофлюорометрически [6] с использованием спектрофлюорометра фирмы Hitachi. Количество катехоламинов рассчитывалось в мкг/г свежей ткани. Полученные данные подвергнуты статистической обработке.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований выявили, что $ПГЕ_1$ и $ПГF_{2\alpha}$ в дозах от 5 до 25 мкг/кг при внутривенном введении кроликам не вызывают статистически достоверных изменений в содержании катехоламинов миокарда. Исключение составляет лишь изменение содержания адреналина после внутривенного введения $ПГF_{2\alpha}$ в дозе 5 мкг/кг (повышение по сравнению с контролем на 108,8%, $P < 0,05$).

Результаты опытов, проведенных на кроликах, выявили, что через 5 мин после введения больших количеств адреналина (100 мкг/кг) наблюдается весьма выраженное увеличение количества адреналина в миокарде левого желудочка сердца (повышение на 515,5% по сравне-

нию с контролем, $P < 0{,}002$) и в этой связи—увеличение общего количества катехоламинов (на 166,5%, $P < 0{,}001$), тогда как количество норадреналина по сравнению с контролем понижается на 29,6% (табл. 1). Однако внутривенное введение $ПГЕ_1$ предварительно за 5 мин до инъекции раствора адреналина (100 мкг/кг) в дозах 0,5, 5 и 15 мкг/кг хотя и не устраняет полностью статистически достоверное увеличение количества адреналина в миокарде, все же в значительной степени угнетает процесс захвата адреналина миокардом—при этих дозах $ПГЕ_1$ захват адреналина уменьшен соответственно на 35,5, 28,7 и 16,9%. Обращает на себя внимание, что выявленная способность $ПГЕ_1$ уменьшать захват адреналина миокардом особенно отчетлива при небольших его дозах. С увеличением дозы $ПГЕ_1$ до 25 мкг/кг эта его способность устраняется полностью, и в некоторых опытах наблюдается даже небольшое стимулирование процессов захвата адреналина (табл. 1).

Таблица 1

Влияние предварительно введенного $ПГЕ_1$ (внутривенно) на захватывающую способность миокарда (левый желудочек) сердца кроликов в отношении адреналина (содержание катехоламинов в мкг/г свежей ткани через 5 мин. после внутривенного введения адреналина)

Вводимое вещество	n	Норадреналин	Адреналин	Общее количество катехоламинов
Интактные кролики (контроль)	5	0,161±0,031	0,09±0,01	0,251±0,035
Адреналин—100 мкг/кг	7	0,115±0,004 $P>0{,}05$	0,554±0,06 $P<0{,}002$	0,669±0,068 $P<0{,}001$
Адреналин—100 мкг/кг через 5 мин. после введения $ПГЕ_1$ (0,5 мкг/кг)	4	0,143±0,021 $P>0{,}05$	0,357±0,103 $P<0{,}05$	0,500±0,123 $P>0{,}05$
Адреналин—100 мкг/кг через 5 мин. после введения $ПГЕ_1$ (5 мкг/кг)	11	0,056±0,017 $P>0{,}002$	0,395±0,04 $P<0{,}001$	0,451±0,041 $P<0{,}01$
Адреналин—100 мкг/кг через 5 мин. после введения $ПГЕ_1$ (15 мкг/кг)	5	0,155±0,03 $P>0{,}05$	0,460±0,100 $P>0{,}01$	0,615±0,094 $P>0{,}001$
Адреналин—100 мкг/кг через 5 мин. после введения $ПГЕ_1$ (25 мкг/кг)	6	0,200±0,036 $P>0{,}05$	0,569±0,063 $P<0{,}001$	0,769±0,064 $P>0{,}002$

В опытах на кроликах $ПГF_{2\alpha}$ в количестве 5 и 15 мкг/кг, введенный предварительно за 5 мин до инъекции раствора адреналина (100 мкг/кг), проявляет весьма отчетливое, статистически достовер-

ное и зависимое от дозы подавление процесса захвата адреналина сердечной мышцей (рис. 1). На фоне действия $ПГF_{2\alpha}$, введенного в количестве 5 мкг/кг, поглощение адреналина миокардом уменьшается на 34,7% ($P=0,05$), а при дозе 15 мкг/кг захват адреналина миокардом по сравнению с контролем уменьшается на 64,8% ($P < 0,01$). Общее количество катехоламинов при этом также существенно понижается—на 23 и 39,8% соответственно.

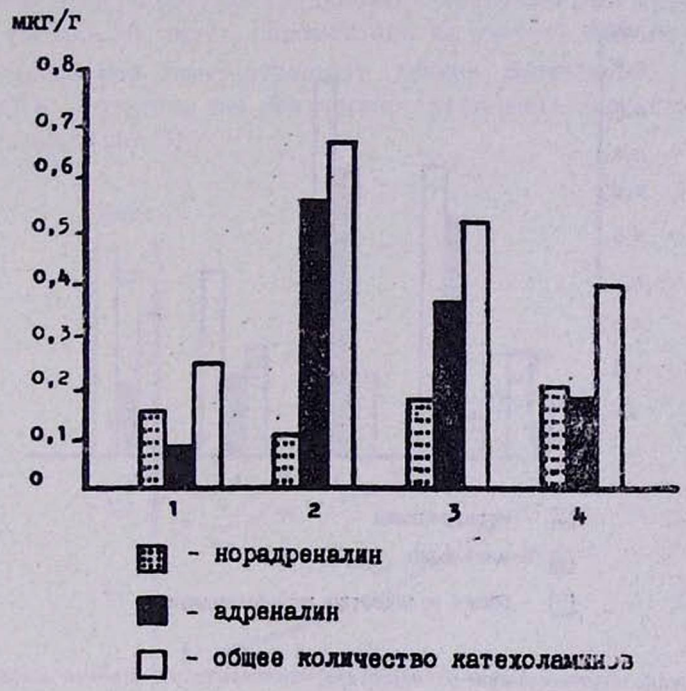

Рис. 1. Влияние $ПГF_{2\alpha}$ на захват адреналина миокардом (левый желудочек) сердца кроликов

1—содержание катехоламинов в миокарде сердца кроликов контрольной группы; 2—через 5 минут после введения адреналина (100 *мкг/кг*); 3—через 5 минут после инъекции адреналина (100 *мкг/кг*), введенного через 5 минут после предварительного введения $ПГF_{2\alpha}$ (5 *мкг/кг*); 4—через 5 минут после инъекции адреналина (100 *мкг/кг*), введенного через 5 минут после предварительного введения $ПГF_{2\alpha}$ (15 *мкг/кг*).

Важным доказательством возможного участия эндогенных простагландинов в регуляции процесса захвата адреналина миокардом являются результаты опытов, в которых изучено действие на эту функцию миокарда сердца кроликов индометацина—специфического ингибитора биосинтеза простагландинов. Через час после внутривенного введения индометацина в дозах 5 и 10 мг/кг отмечается возрастание количества катехоламинов в сердечной мышце. Особенно отчетливо повышается количество норадреналина (на 95,6%) и общее количество катехоламинов (на 89,6%) после введения индометацина в дозе

10 мг/кг. Индометацин, введенный внутривенно за 1 час до введения адреналина (100 мкг/кг), в дозе 5 мг/кг на 19,7% усиливает захват экзогенного адреналина миокардом сердца кроликов (рис. 2). В условиях, когда биосинтез простагландинов ингибирован индометацином, повышение захвата адреналина миокардом сопровождается и значительным повышением содержания общего количества катехоламинов в сердечной мышце по сравнению с контролем.

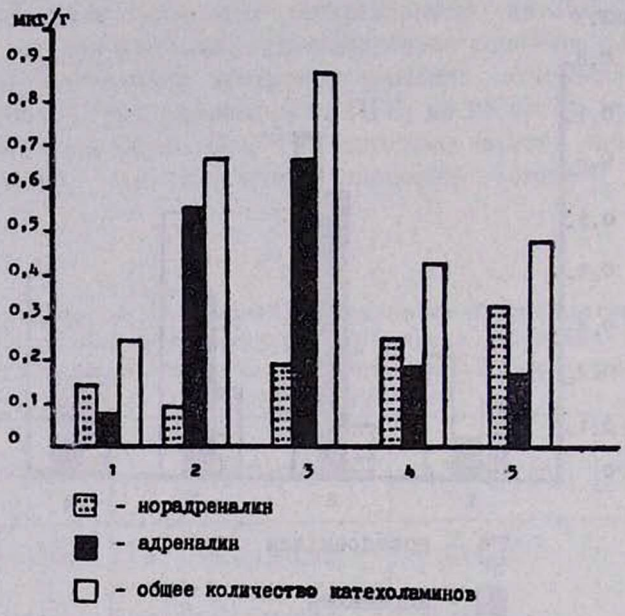

Рис. 2. Влияние индометацина (5 *мг/кг* в/в) на захват адреналина миокардом сердца кроликов.

1—контроль; 2—через 5 минут после инъекции адреналина (100 *мкг/кг);* 3—через 5 минут после инъекции адреналина, введенного через 1 час после предварительного введения индометацина; 4—через 1 час после введения индометацина в дозе 5 *мг/кг;* 5—через 1 час после введения индометацина в дозе 10 *мг/кг.*

В то же время в опытах на крысах при интраперитонеальном введении индометацина (1 мг/100 г) наблюдается существенное уменьшение по сравнению с контролем и количества норадреналина (на 53,9%, $P < 0{,}001$) и общего количества катехоламинов (на 53,2%, $P < 0{,}001$), а с увеличением дозы индометацина до 5 мг/100г—значительное повышение количества адреналина (на 247%, $P < 0{,}01$). Через час после введения индометацина поглощающая способность миокарда сердца крыс в отношении экзогенного адреналина повышается, однако, незначительно—всего на 5,5%. Таким образом, индометацин не оказывает заметного влияния на поглощение экзогенного адреналина миокардом сердца крыс, усиливая этот процесс лишь в опы-

тах на кроликах при его внутривенном введении. Однако индометацин в значительной степени усиливает процесс захвата миокардом сердца крыс эндогенного адреналина: в опытах, в которых крысы принуждались к сравнительно длительной и максимально напряженной физической нагрузке (плавание в воде в течение 30 мин, t—23—24°С), через 1 час после интраперитонеального введения индометацина захват миокардом эндогенного адреналина усиливается значительно (на 132,6%, $P < 0{,}001$) по сравнению с контрольными крысами (плавание в течение 30 минут, индометацин не введен). Общее количество катехоламинов при этом возрастает также значительно (на 66,4%, $P < 0{,}001$), изменения же количества норадреналина статистически незначительны (рис. 3).

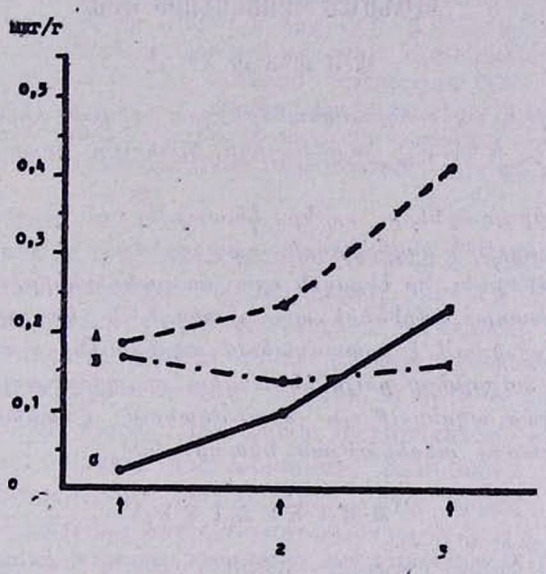

Рис. 3. Влияние индометацина (5 *мг*/100 *г*) на захват эндогенного адреналина миокардом сердца крыс при физической нагрузке.

1—контроль; 2—содержание катехоламинов в миокарде через 30 минут после начала плавания животных; 3—содержание катехоламинов в миокарде через 30 минут после начала плавания животных, которым за 1 час предварительно введен индометацин; А—общее количество катехоламинов; В—норадреналин; С—адреналин.

Полученные данные позволяют заключить, что ПГЕ и $ПГF_{2\alpha}$ проявляют отчетливую способность уменьшать захват адреналина сердечной мышцей, причем по силе этого действия $ПГF_{2\alpha}$ значительно превосходит $ПГЕ_1$. Блокирование биосинтеза эндогенных простагландинов индометацином способствует более интенсивному захвату сердечной мышцей экзогенного (в опытах на кроликах) и эндогенного (в опытах на крысах) адреналина. Результаты исследований свиде-

тельствуют, что эндогенные простагландины могут играть большую роль в регуляции содержания катехоламинов в миокарде, осуществляемую путем угнетения процессов чрезмерного захвата адреналина из циркулирующей крови, и оказывать тем самым протективное действие в отношении повреждающего влияния на миокард избыточных количеств катехоламинов.

Кафедра фармакологии Ереванского
медицинского института

Поступила 19/VII 1976 г.

Ռ. Գ. ԲՈՐՈՅԱՆ

ՊԳԵ$_1$ ԵՎ. ՊԳԲ$_{2\alpha}$ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՐՏԱՄԿԱՆԻ ԱԴՐԵՆԱԼԻՆԻ ԿԼԱՆՄԱՆ ՊՐՈՑԵՍՆԵՐԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Ճագարների և սպիտակ առնետների վրա դրված փորձերում հայտնաբերված է ՊԳԵ$_1$ և ՊԳԲ$_{2\alpha}$ ադրենալինի կլանումը սրտամկանում ընդելուզ հատկություն։

Փորձերի արդյունքները, որոնք կատարվել են պրոստագլանդինների բիոսինթեզի սպեցիֆիկ ինգիբիտորի օգտագործմամբ (ինդոմետացին) թույլ են տալիս եզրակացնել, որ էնդոգեն պրոստագլանդինները ունեն կարևոր դեր սրտամկանի կատեխոլամինների պարունակության կարգավորման պրոցեսում, որը իրագործվում է սրտամկանում ադրենալինի կլանման ընկճմամբ։

Ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ պրոստագլանդինները ունեն պաշտպանողական ազդեցություն սրտամկանում կատեխոլամինների մեծ քանակների վնասող ազդեցության նկատմամբ։

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аничков Н. Н.* О воспалительных изменениях миокарда; Дисс. СПБ, 1912.
2. *Веденеева З. И.* Ежегодник ИЭМ АМН СССР за 1959 г. Л., 1960, стр. 139.
3. *Веденеева З. И.* Бюлл. экспер. биол., 1960, 12, стр. 38.
4. *Веденеева З. И.* Фармакол. и токсикол., 1962, 25, 3, стр. 286.
5. *Говырин В. А., Леонтьева Г. Р.* Физиол. журн. СССР, 1963, 49, 5, стр. 566.
6. *Меньшиков В. В.* Методы клинической биохимии гормонов и медиаторов. М., 1966
7. *Рааб В.* В кн.: Достижения кардиологии. М., 1959, стр. 67.
8. *Целлариус Ю. Г., Семенова Л. А.* Гистопатология очаговых метаболических повреждений миокарда. Новосибирск, 1972.
9. *Чечулин Ю. С.* Поврежденное сердце. М., 1975.
10. *Farnebo L. O.* Br. J. Pharmacol., 1968, 34, 1, 227.
11. *Iversen L. L.* Br. J. Pharmacol. Chemother., 1963, 21, 3, 523.
12. *Iversen L. L.* Br. J. Pharmacol. Chemother., 1965, 24, 2, 387.
13. *Iversen L. L.* Br. J. Pharmacol. Chemother., 1965, 25, 1, 18.
14. *Palmer M. A., Piper P. J., Vane J. R.* Br. J. Pharmacol., 1973, 49, 126.
15. *Pearce R. M.* J. Exp. Med., 1906, 8, 400.
16. *Raab W., Gigec W.* Arch. exp. Path. Pharmak., 1953, 219, 3, 248.
17. *Raab W., Gigee W.* Circulation Res., 1955, 3, 553.
18. *Rona G., Chappel C. J., Balazc T., Gaudry R,* Arch. Path., 1959, 67, 443.