

УДК 616.155.2

ФАРМАКОЛОГИЯ

Член-корреспондент АН Армянской ССР Э. С. Габриелян,
С. Э. Акопян**Исследование влияния простаглицина на
сократительную активность сосудистой стенки
в различных условиях**

(Представлено 16/VI 1986)

Простаглицин (ПГ₁₂) является вазоактивным агентом, представления о физиологической роли которого непрерывно расширяются. Он является одним из наиболее активных сосудорасширяющих агентов, изменения образования которого в сосудистой стенке рассматриваются как одна из важных причин развития расстройств кровообращения. Интерес к исследованию ПГ₁₂ особенно возрос в свете попыток использования его в качестве лекарственного средства в клинической практике (1). Однако исследования сосудистых эффектов ПГ₁₂ нельзя считать полными, если не будут изучены особенности его эффектов в условиях, которые возникают при тех или иных нарушениях циркуляторного гомеостаза, в частности изменениях газового состава крови, рН, появления в кровотоке сочетаний различных вазоконстрикторов и т. д.

Для решения поставленной задачи необходима методика, которая с максимальной полнотой моделирует условия реального кровотока, допуская при этом эффективный контроль его условий и возможность их широкой модуляции. В этом смысле классическая методика сосудистого лоскута малоприспособна, более перспективным представляется метод перфузии сосудистого сегмента, который получил новое развитие после разработки оптических систем мониторинга диаметра сосуда (2). Нами использована установка для измерения диаметра сосуда модели 275К (ФРГ). На ее базе была собрана система, обеспечивающая долговременное гомеостатирование сосудистого сегмента, схема которой показана на рис. 1. Сосудистый сегмент закрепляется на специальном держателе, позволяющем растягивать его до физиологического уровня и правильно ориентировать в луче прибора. Наружная и внутренняя перфузия сегмента проводится отдельно с использованием двух перистальтических насосов «Ватсон-Марлоу» (Англия), создающих поток, приближающийся по своим характеристикам к таковому для сердца. Перфузируемый раствор оксигенируется кислородом или воздухом в условиях постоянного перемешивания до рО₂ 120—140 мм рт. ст. В случае необходимости деоксигенации раствор барботируется азотом и его различными соотношениями с кислородом. Уровень оксигенации контролируется кислородным датчиком мод.

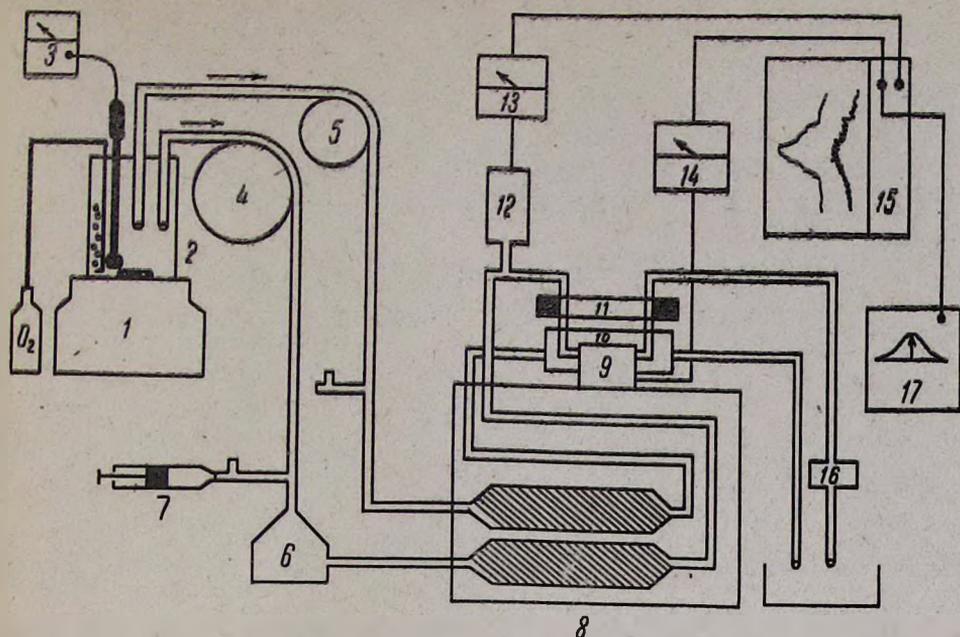


Рис. 1. Схема установки для исследования сократительной активности сосудистого сегмента: 1—магнитная мешалка; 2—резервуар для перфузируемого раствора; 3—датчик насыщения кислородом; 4, 5—перфузионные насосы; 6—смеситель; 7—шприц или автоматический инжектор; 8—термостат; 9—блок измерения диаметра сосуда; 10—кювета; 11—держатель сосудистого сегмента; 12—датчик давления; 13—усилитель датчика давления; 14—усилитель блока измерения диаметра; 15—регистратор; 16—демпфер; 17—аналоговая ЭВМ

5972 (ПНР). При насыщении раствора CO_2 степень насыщения контролировали на микроанализаторе «Радиометр» (Дания). Исследуемые соединения вводились либо болюсно, либо в виде постоянной инфузии программируемым автоматическим инжектором в специальный смеситель. Перфузионное давление регистрируется тензометрическим датчиком. Показатели блока измерения диаметра и перфузионного давления выводятся на двухканальный самописец. Кроме того показания блока измерения диаметра подаются на вход аналоговой ЭВМ, тип 408 (ФРГ). Последнее позволяет проводить регистрацию площади под кривой измерения диаметра с ее разложением на составляющие и измерением временных характеристик с точностью до 0,1 с.

Исследования проведены на сегментах сонной и внутричелюстной артерии 24 кошек. Специальными контрольными экспериментами установлена идентичность их реакций на использованные воздействия со среднемозговой артерией человека. Исследования показали, что измерение диаметра сосудистого сегмента является на порядок более чувствительным методом регистрации его сократительных свойств, чем перфузионное давление. Это позволило работать с низкими, физиологическими концентрациями исследуемых агентов и проводить измерения при практически постоянном перфузионном давлении. При исследовании сосудорасширяющего эффекта PGI_2 за 100%-ную релаксацию принимался эффект нитрита натрия. Данные обработаны

с применением непараметрического критерия Вилкоксона—Манна—Уитни и парного критерия Вилкоксона.

Исследования влияния ПГІ₂ на сосудистый тонус показали, что при болюсном введении его сосудорасширяющий эффект характеризуется $ED_{50} 8 \cdot 10^{-9} M$. В последующих экспериментах эта доза принята в качестве рабочей и проведена оценка изменений эффективности ПГІ₂ под действием факторов, влияющих на сосуд при развитии региональной ишемии.

На первом этапе было проведено изучение модификации сосудистых эффектов ПГІ₂ при изменениях осмолярности и лактацидозе. Оказалось, что повышение осмолярности перфузируемого раствора на 25% приводит к кратковременному незначительному увеличению тонуса сосудистого сегмента, сменяющемуся через 1—2 мин его расслаблением. Аналогичными, но более выраженными были реакции сосуда при повышении осмолярности на 50%. Сравнение сосудистых эффектов ПГІ₂ до и после повышения осмолярности показало, что его сосудорасширяющий эффект в последнем случае достоверно падает, особенно при увеличении осмолярности на 50%, при котором он снижается в 4—5 раз (рис. 2, А).

При исследовании лактацидоза моделировались максимальные изменения рН с 7,4 до 6,8 путем добавления к перфузату лактата. Это воздействие также вызывает некоторое расслабление сосуда и на

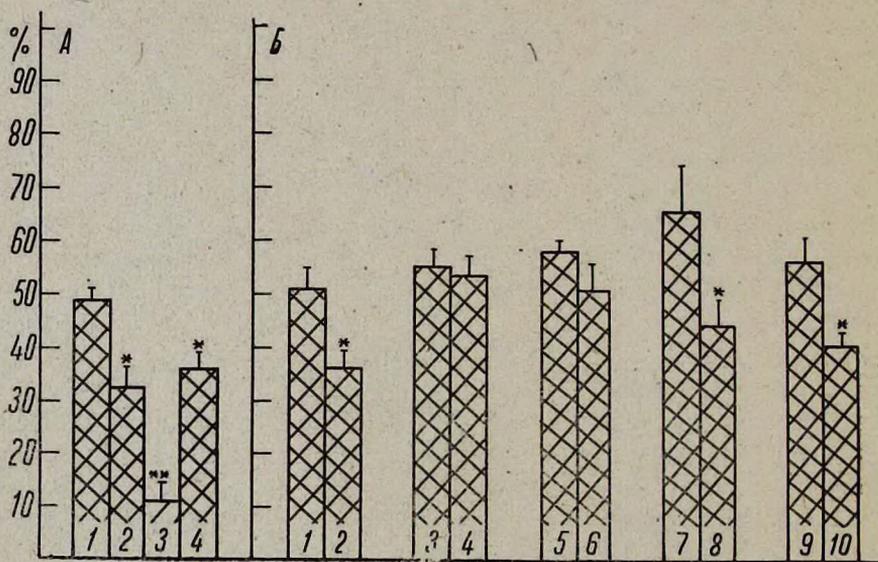


Рис. 2. Сосудорасширяющий эффект ПГІ₂ на сосуды при изменениях осмолярности и рН (А) и сосуды, подокрашенные различными вазоконстрикторами и их сочетаниями (Б). А.1—контроль; 2—при увеличении осмолярности на 25%; 3—при увеличении осмолярности на 50%; 4—при понижении рН до 6,8. Б.1—сосуд, сокращенный ПГF₂($10^{-5} M$); 2—ПГF₂ на фоне норадреналина (1 мкг/мл); 3—ангиотензином II ($2 \cdot 10^{-6} г/л$); 4—ангиотензином II на фоне норадреналина; 5—норадреналином ($10^{-7} M$); 6—норадреналином на фоне ангиотензина II ($10^{-7} г/л$); 7—вазопрессином ($2 \cdot 10^{-6} M$); 8—вазопрессином на фоне норадреналина; 9—KCl (50 мМ); 10—KCl (30 мМ) с ПГF₂($5 \cdot 10^{-6} M$). Здесь п на рис. 3 одна звездочка— $p < 0,05$, две— $p < 0,01$

этом фоне сосудорасширяющий эффект ПГІ₂ также понижается (рис. 2, А).

Весьма частым при региональных дисциркуляциях является изменение газового состава крови. Анализ влияния гипоксии на тонус и реактивность изолированных сосудов проводился неоднократно, однако до сих пор отсутствуют однозначные представления о характере ее сосудистых эффектов. В ряде работ показано, что гипоксия вызывает увеличение тонуса артерий с усилением их вазоконстрикторных реакций, например на норадреналин (^{3,4}). В других же исследованиях описывается релаксирующий эффект гипоксии с уменьшением реактивности сосудов (⁵⁻⁷). Проведенные нами исследования показали, что снижение оксигенации перфузата со 120 до 80 и 30—40 мм рт. ст. вызывает расслабление сосуда с увеличением его диаметра на $20,1 \pm 4,5$ и $31,2 \pm 3,9\%$ соответственно ($p < 0,05$). На фоне гипоксии после 10-минутной инфузии раствора с pO_2 30 мм рт. ст. наблюдается тотальное снижение реактивности сосудистой стенки к различным вазоконстрикторам—норадреналину, ПГF₂, серотонину и падение сосудорасширяющего эффекта кавинтона и ПГІ₂ (рис. 3). Эти данные подтверждают представления о нарушениях сократительной активности сосуда при гипоксии.

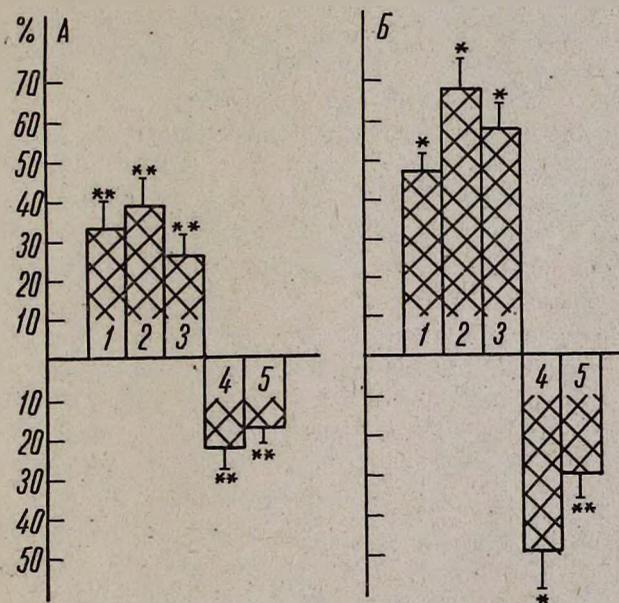


Рис. 3. Изменения сосудистых эффектов норадреналина ($10^{-7}M$) (1), ПГF₂ ($5 \cdot 10^{-6}M$) (2), серотонина ($10^{-6}M$) (3), ПГІ₂ ($2 \cdot 10^{-9}M$) (4) и кавинтона ($10^{-5}M$) (5) на фоне гипоксии (А) и гиперкапнии (Б). По оси ординат—эффект в % от контроля. За 100% принят эффект этих веществ при перфузии нормального раствора

При гиперкапнии также было обнаружено расслабление сосудистого сегмента при увеличении pCO_2 до 30 и 80 мм рт. ст. с увеличением диаметра на $6,2 \pm 2,5$ и $12,4 \pm 4,8\%$. Как и при гипоксии, в этих условиях наблюдается уменьшение сократительного эффекта фи-

физиологических вазоконстрикторов и сосудорасширяющего действия кавинтона и ПГІ₂ (рис. 3). По-видимому, это также связано с нарушениями процессов электромеханического сопряжения и, возможно, с нарушениями синтеза в сосудистой стенке простагландинов (8).

Исследование влияния сосудорасширяющих агентов, в том числе и ПГІ₂, проводится обычно на сосудах, предварительно сокращенных каким-нибудь одним вазоконстриктором. Однако в условиях реального кровотока, особенно в патологии, изменение сосудистого тонуса с развитием ангиоспазма наиболее вероятно в случае воздействия сразу нескольких вазотропов. При этом эффект их комбинаций характеризуется взаимопотенцированием и не сводится к простой суммации (9,10), поэтому не исключено, что в данном случае могут наблюдаться различные изменения реактивности сосуда. Исследования показали, что при воздействии большинства исследованных комбинаций сосудорасширяющий эффект ПГІ₂ снижается по сравнению с его воздействием на сосуд, подсокращенный одним из агонистов (рис. 2,Б). Исключение составляет сочетание ангиотензина II с норадреналином. В настоящее время трудно однозначно оценить этот феномен, но можно допустить, что сочетание вазоконстрикторов приводит к более выраженному поступлению кальция в миоплазму гладкомышечных клеток и (или) обуславливает недостаточность систем, обеспечивающих их выведение. Во всяком случае ясно, что в случае ангиоспазма, вызванного сочетанием физиологических вазоконстрикторов, лечебный эффект ПГІ₂ может быть значительно ослаблен.

На заключительном этапе было проведено исследование роли эндотелиального расслабляющего фактора (ЭДРФ) в механизмах сосудорасширяющего эффекта ПГІ₂. Данный фактор синтезируется в сосудистой эндотелии и опосредует сосудорасширяющие эффекты многих физиологически активных веществ, например ацетилхолина (11). Для исследования роли ЭДРФ в сосудорасширяющем эффекте ПГІ₂ было проведено сравнение его воздействия на интактный и дезэндотелизованный сосуд. Дезэндотелизация проводилась двумя методами—механически (3) и прокачкой сжатого воздуха (12). В обоих случаях морфологический контроль показал полное удаление эндотелия, а физиологический выявил исчезновение сосудорасширяющего эффекта ацетилхолина. Однако ни в одном эксперименте не было обнаружено исчезновения или ослабления сосудорасширяющего эффекта ПГІ₂. Напротив, в 33,3% случаев он даже увеличился, хотя и незначительно. Это свидетельствует о том, что ЭДРФ не принимает участия в механизмах сосудистых эффектов ПГІ₂.

Таким образом, проведенное исследование показало, что сосудорасширяющий эффект ПГІ₂ может претерпевать существенные изменения при воздействии на сосуд ряда факторов, вероятность появления которых очень возрастает при развитии региональных дисциркуляций. Можно полагать, что уменьшение способности ПГІ₂ вызывать расслабление сосудов сыграет определенную роль в декомпенсации расстройств циркуляторного гомеостаза при ишемии. С другой стороны, воздействием этих факторов может объясняться уменьшение эф-

фективности воздействия ПГІ₂ на кровообращение в патологии при его использовании в качестве лекарственного средства.

Երևանский медицинский институт

ՀՍՍՀ ԳԱ ԲՂրակից անդամ է. Ս. ԳԱՔՐԻՆԵՅԱՆ, Ս. Է. ՀԱԿՈՐՈՎ

Տարբեր պայմաններում անոթի պատի կծկողական ակտիվության վրա պրոստացիկլինի ազդեցության հետազոտումը

Բացահայտված է, որ պրոստացիկլինը ցայտուն արտահայտված անոթալայնիչ ազդեցություն ունի անոթի պատի տարբեր հատվածների վրա: Հաստատված է, որ ազդեցության աստիճանը իջնում է կախված միջավայրի օսմոլյարության բարձրացման, լակտացիդոզի, հիպօքսիայի, հիպերկապնիայի, ինչպես նաև անոթի վրա անոթասեղմիչների համակցված ազդեցության հետ: Ապացուցված է էնդոթելային անոթալայնիչ ֆակտորի ազդեցության բացակայությունը պրոստացիկլինի անոթային էֆեկտների վրա:

ЛИТЕРАТУРА — Գ Ր Ա Ն Ա Ն Ո Ւ Թ Յ Ո Ւ Ն

¹ J. Musial, W. Wilezynska, K. Sladek, Prostaglandins, v. 31 (1986). ² A. Schabert, R. Bauer, R. Busse, Pflügers Archiv, v. 46 (1980). ³ J. De Mey, P. M. Vanhoutte, Circulat. Res., v., 51 (1982). ⁴ W. E. Holden, E. McCall, Exp. Lung. Res., v. 7 (1984). ⁵ R. Busse, U. Förstermann, H. Matsuda, et al, Pflügers Archiv, v. 49 (1984). ⁶ А. Л. А. Азин, П. тол. физиол., т. 14, № 2 (1983). ⁷ М. И. Гуревич, С. А. Берштейн, А. И. Соловьев, Усп. физиол. наук, т. 24, № 4 (1981). ⁸ Э. А. Амроян, Кровообращение, № 2 (1977). ⁹ Р. С. Орлов, Ю. И. Айвар, Физиол. журн. СССР, т. 44, № 7 (1979). ¹⁰ С. Ф. Головченко, Физиол. журн. АН УССР, № 3, 1933. ¹¹ F. R. Furchgott, J. Zawadzki, Nature, v. 288 (1980). ¹² J. Guyton, R. Rosenberg, A. Clowes et al, Circulat. Res., v. 46 (1980).