

УДК 616.155.2

ФАРМАКОЛОГИЯ

Член-корреспондент АН Армянской ССР Э. С. Габриелян, С. Э. Акопов

Гемато-вазальные эффекты антагонистов кальция и их взаимодействие с простаглицлином

(Представлено 6/VIII 1987)

Антагонисты кальция широко применяются в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, однако до сих пор механизмы их благоприятного эффекта на региональную гемодинамику вызывают споры и остаются во многом неясными (1,2). Не исследовано и взаимодействие антагонистов кальция с физиологическими агентами, участвующими в регуляции кровообращения, прежде всего с простаглицлином (ПГ₂). Между тем это взаимодействие может во многом изменить характер влияния различных препаратов на гемодинамику. В настоящей работе проведено исследование влияния антагонистов кальция на элементы крови и сосудистую стенку, которые определяют воздействие лекарственных средств на гемодинамику в целом, и изучено значение ПГ₂ как модулятора их воздействия на циркуляторный гомеостаз.

Исследование проведено на элементах крови здоровых доноров и сегментах среднемозговой артерии лиц, скончавшихся от несчастных случаев. Влияние препаратов на сосуды оценивали как это было описано ранее (3). Агрегацию элементов крови исследовали общепринятыми методами (4,5). Деформируемость эритроцитов и полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) оценивали по степени их прохождения через миллипоровый фильтр (4,6). Исследование взаимодействия препаратов с сывороточным альбумином человека (САЧ) проводили методами равновесного диализа и по флуоресценции белковых хромофоров (7). Флуоресценцию измеряли на спектрофлуориметре РФ-500 (Япония).

В табл. 1 приведены величины ЕС₅₀ при воздействии трех исследованных антагонистов кальция на сосуды и клетки крови. Как видно из приведенных данных, эти агенты, прежде всего нифедипин, подавляют агрегацию тромбоцитов, индуцированную различными индукторами, а также агрегацию эритроцитов и ПМЯЛ, при этом наблюдается увеличение способности последних к упругой деформации. С другой стороны эти препараты расслабляют сегменты среднемозговой артерии, сокращенные различными вазоконстрикторами. Однако все эти эффекты антагонисты кальция производят в концентрациях, превышающих терапевтические, на что обращали внимание и другие авторы (8). Это не соответствует представлениям о присущей антагонистам кальция способности благоприятно влиять на реологию крови

и сосудистый тонус у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (1,2). Данное обстоятельство означает, что в условиях *in vivo* имеются какие-то факторы, которые обеспечивают увеличение эффективности воздействия препаратов на систему кровь—сосудистая стенка. Одним из них может явиться ПГ₂, который, как показало проведенное исследование, в очень низких, близких к физиологическим концентрациях (0,1 нг/мл) потенцирует эффекты нифедипина практически на все исследуемые параметры за исключением деформируемости эритроцитов (табл. 1). Следовательно, уровень циркулирующего в крови ПГ₂, вне зависимости от его прямого воздействия на гемодинамику, является модулятором воздействия на циркуляторный гомеостаз антагонистов кальция, а также, возможно, других препаратов.

Таблица 1

Влияние антагонистов кальция на элементы крови и сосудистую стенку

Исследуемый параметр	Индуктор	EC ₅₀ (M)			Степень потенцирования эффекта нифедипина простагландином (0,1 нг/мл), %
		нифедипин	верапамил	дилтиазем	
Сократительная активность сосудистой стенки	КС1	4,6 ± 10 ⁻⁶	3,1 · 10 ⁻⁶	2,6 · 10 ⁻⁵	245,4 ± 26,5
	Норадреналин	2,3 · 10 ⁻⁵	7,6 · 10 ⁻⁵	3,1 · 10 ⁻⁵	289,7 ± 45,6
	ПГФ ₂	5,1 · 10 ⁻⁵	9,7 · 10 ⁻⁵	5,8 · 10 ⁻⁵	357,6 ± 21,5
	вазопрессин	4,2 · 10 ⁻⁵	—	—	—
Агрегация тромбоцитов	АДФ	2,3 · 10 ⁻⁵	5,5 · 10 ⁻⁴	1,1 · 10 ⁻⁴	298,0 ± 36,9
	Адреналин	9,4 · 10 ⁻⁷	5,2 · 10 ⁻⁶	1,2 · 10 ⁻⁵	395,6 ± 41,5
	Коллаген	5,3 · 10 ⁻⁶	3,3 · 10 ⁻⁵	2,2 · 10 ⁻⁵	179,5 ± 19,6
	Арахидонат	2,6 · 10 ⁻⁶	1,1 · 10 ⁻⁵	3,2 · 10 ⁻⁵	205,6 ± 24,8
	ФАТ	2,7 · 10 ⁻⁶	1,5 · 10 ⁻⁵	2,3 · 10 ⁻⁵	246,1 ± 34,2
Агрегация эритроцитов	Глобулин + фибриноген	3,7 · 10 ⁻⁴	3,0 · 10 ⁻³	Нет эффекта	287,9 ± 18,5
Агрегация ПМЯЛ	Арахидонат	1,1 · 10 ⁻⁵	8,4 · 10 ⁻⁵	8,0 · 10 ⁻⁵	389,3 ± 47,1
Деформируемость эритроцитов		8,4 · 10 ⁻⁴	4,9 · 10 ⁻³	Нет эффекта	Нет эффекта
Деформируемость ПМЯЛ		6,3 · 10 ⁻⁴	4,3 · 10 ⁻³	3,7 · 10 ⁻³	137,4 ± 19,8

Исследования влияния тех или иных агентов на агрегацию клеток крови, прежде всего тромбоцитов, и сократительную активность сосудов недостаточно для оценки их тромбоцитарно-сосудистых эффектов. Необходимо и изучение их влияния на тромбоциты и сосуды в условиях воздействия на последние комбинаций индукторов агрегации или сосудосуживающих агентов, поскольку в этих условиях реактивность сосудов и тромбоцитов значительно изменяется (3,8). Иссле-

дования показали, что антиагрегантный и сосудорасширяющий эффекты нифедипина в этих условиях понижаются (табл. 2). Следовательно, если гемато-вазальные расстройства вызываются не одним каким-нибудь патогенным фактором, а сочетанием нескольких из них, тера-

Таблица 2

Изменения антиагрегантного и сосудорасширяющего эффекта нифедипина и его комбинации с ПГІ₂ в случае сочетаний агонистов

Исследуемый параметр	Сочетание индукторов	Нифедипин	Нифедипин+ПГІ ₂
Агрегация тромбоцитов	АДФ	51,4±2,1	78,5±1,7
	АДФ+адреналин	23,6±4,0	70,6±2,4
	АДФ+арахидонат	27,9±4,1	69,8±1,7
	АДФ+коллаген	30,0±6,9	73,5±3,1
	ФАТ	49,7±4,9	76,2±2,5
	ФАТ+АДФ	25,6±4,5	68,4±2,3
	ФАТ+арахидонат	13,3±3,8	60,2±1,7
	Коллаген	60,7±4,1	83,9±3,9
	Коллаген+арахидонат	22,0±4,7	81,2±4,2
Сократительная активность сосудистой стенки	ПГF ₂	53,3±10,7	72,0±11,9
	ПГF ₂ +норадреналин	26,7±5,0	60,2±7,9
	Вазопрессин	73,5±5,3	91,0±5,3
	Вазопрессин+норадреналин	36,3±4,5	82,5±8,7
	КСІ	48,3±9,2	69,3±7,7
	КСІ+ПГF ₂	21,2±7,5	64,3±8,9

Примечание. В графах приведен антиагрегантный эффект в % от исходной агрегации и сосудорасширяющий эффект в % от максимальной вазодилатации.

Таблица 3

Связывание ПГІ₂ и нифедипина с САЧ

Лиганд	Типы центров связывания					
	I		II		III	
	К _{асс} , М ⁻¹	N	К _{асс} ; М ⁻¹	N	К _{асс} ; М ⁻¹	N
Нифедипин	—	—	2,2 10 ⁴	7	5,5 10 ³	25
ПГІ ₂	1,6 10 ⁹	1	3,1 10 ⁶	4	3,2 10 ⁴	17
ПГІ ₂ на фоне аспирина	—	—	—	—	8,5 10 ⁴	25
ПГІ ₂ на фоне гепарина	—	—	—	—	8,4 10 ⁴	21

певтическая эффективность нифедипина может понизиться. Однако для комбинации нифедипина с ПГІ₂ изменения антиагрегантного и сосудорасширяющего эффектов в случае сочетания агонистов были мно-

го менее выраженными (табл. 2). Следовательно, только комбинация нифедипина с ПГІ₂ может служить достаточно надежным препятствием к развитию дисциркуляции.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о перспективности увеличения терапевтической эффективности антагонистов кальция путем его сочетания с ПГІ₂. Однако эта рекомендация не может считаться достаточно обоснованной, если не исследовано взаимовлияние этих агентов с сывороточными белками, прежде всего САЧ. Взаимодействие с ним очень важно для реализации фармакологических эффектов нифедипина и ПГІ₂ (9, 10). Поэтому на втором этапе исследований было изучено взаимовлияние ПГІ₂ и нифедипина при связывании с САЧ.

Оказалось, что ПГІ₂ имеет три типа центров связывания на молекуле САЧ (табл. 3). При этом связывание с первым типом, имеющим наибольшее сродство к ПГІ₂, но представленным всего одним участком связывания на молекуле САЧ, индуцирует генерализованную конформационную перестройку последней. Исследование тушения триптофанилов нитратом показало, что конформационная перестройка сопровождается уходом остатков триптофанилов в глубь молекулы с образованием гидрофобных карманов. Об этом свидетельствует уменьшение интенсивности триптофанилов с коротковолновым сдвигом максимума флуоресценции и уменьшение эффективности тушения на 57%. По-видимому, эти гидрофобные карманы и обеспечивают образование прочих центров связывания для ПГІ₂. Нифедипин также связывался с САЧ, но для него удалось обнаружить только два типа центров связывания, причем большинство молекул нифедипина связывалось в низкоаффинных центрах (табл. 3). При этом нифедипин не индуцировал заметной конформационной перестройки САЧ и не влиял на связывание с ним ПГІ₂. Для сравнения было проанализировано влияние на эти процессы аспирина и гепарина. Оказалось, что САЧ, обработанный аспирином (10^{-6} М), связывает ПГІ₂ только в низкоаффинных центрах, концентрация которых даже возрастает (табл. 3). При этом исчезает способность ПГІ₂ индуцировать конформационную перестройку молекулы САЧ. Аналогичное явление наблюдается при обработке САЧ гепарином (табл. 3). Анализ процессов тушения триптофанилов САЧ в присутствии аспирина и гепарина показал, что эффективность тушения увеличивается на 55 и 37% соответственно. Это означает, что данные препараты вызывают принципиально другой тип перестройки молекулы САЧ, чем ПГІ₂. Их эффект, по-видимому, характеризуется «разворачиванием» молекулы САЧ с выходом триптофанилов на поверхность молекулы, что делает их более доступными для тушения. Этот эффект, приводя к исчезновению гидрофобных карманов, и препятствует образованию высокоаффинных центров связывания для ПГІ₂. Отсюда следует, что комбинация нифедипина с ПГІ₂ не имеет противопоказаний в плане изменений связывания обоих препаратов с САЧ, но назначение аспирина или гепарина может привести к нарушениям процессов связывания и, следовательно, стабилизации ПГІ₂.

Итак, проведенное исследование показало, что антагонисты кальция обладают очень широким «спектром» гематовазальных эффектов,

которые и определяют их влияние на региональную гемодинамику. При этом важным элементом их терапевтического воздействия является взаимодействие с эндогенным ПГІ₂, обеспечивающим резкое повышение степени гематовазальных эффектов антагонистов кальция.

Ереванский медицинский
институт

Հայկական ՍՍՀ ԳԱ. րդրակից-անդամ է. Ս. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ, Ս. է. ՀԱԿՈԲՈՎ

Կալցիումի անտոգոնիստների արյուն-անոթային էֆեկտները և
նրանց համագործակցությունը պրոստացիկլինի հետ

Ցույց է տրված, որ կալցիումի անտոգոնիստները լայնացնում են ուղեղի անոթները և ճնշում են արյան մարմնիկների ագրեգացիան: Հաստատված է, որ նրանց էֆեկտները ուժեղանում են պրոստացիկլինով:

ЛИТЕРАТУРА—ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- ¹ O. Thulesius, *Vasa*, v. 15, №2 (1986). ² R. Bluth, R. Langnickel, *Z. Arzt. Fortbild.*, v. 80, №4 (1986). ³ Э. С. Г. Габриелян, С. Э. Акопов, ДАН АрмССР, т. 84, №5 (1986). ⁴ Э. С. Габриелян, С. Э. Акопов, Клетки крови и кровообращение. Ереван, 1985. ⁵ J. O'Flaherty, *Inflammation*, v. 4, №2 (1980). ⁶ U. Bagge, R. Karlsson, *Microvasc. Res.*, v. 20, №1 (1980). ⁷ А. И. Луйк, Фармакол. и токсикол., №2, 1982. ⁸ E. Huang, T. Detwiler, *Blood*, v. 57, №3 (1981). ⁹ С. Э. Акопов, Э. С. Габриелян, Ю. С. Тунян, Журн. невропатол. и психиатр., т. 85, №9 (1985). ¹⁰ Д. О. Румянцев, В. К. Пиотровский, О. С. Рябоконь и др., Фармакол. и токсикол., №3, 1986. ¹¹ С. Э. Акопов, Э. С. Габриелян, Клинич. мед., т. 92, №1 (1986)