

УДК 616.132.2:615.22

Р. Г. БОРОЯН

ИЗМЕНЕНИЯ РЕАКТИВНОСТИ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ СЕРДЦА В ОТНОШЕНИИ АДРЕНАЛИНА ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРОСТАГЛАНДИНА $F_{1\alpha}$ ($PGF_{1\alpha}$)

В опытах на наркотизированных собаках с использованием метода резистографии коронарных сосудов сердца установлена способность простагландина $F_{1\alpha}$ изменять реакцию венечных сосудов на введение адреналина.

Исследованиями Эйлера [12, 13] было установлено наличие в экстрактах и секретах простаты и везикулярных желез, а также в семенной жидкости субстанции, которая обладает способностью стимуляции гладкомышечных органов и выраженным гипотензивным действием при введении животным даже в незначительных количествах. Примерно в те же годы Гольдблатт [14] выявил аналогичную субстанцию в семенной плазме человека. В последующем было установлено, что эта субстанция относится к группе биологически активных липидов. Эйлер, стремясь подчеркнуть отличие этих веществ от других аутофармакологических соединений, дал этим еще неидентифицированным веществам название простагландины (1935) (по названию железы, экстракты которой были изучены). И хотя ныне доказано, что простагландины в организме млекопитающих вездесущи, термин «простагландины» прочно закрепился в литературе. В настоящее время простагландины выделены из многих тканей организма и благодаря особенно работам Бергстрема и сотр. [6—9] выяснена их химическая структура и свойства.

Все простагландины (ПГ) являются производными гипотетической «простаноевой кислоты» и содержат 20 углеродных атомов. Различают 4 группы ПГ—серии E, F, A и B по отличиям в циклопентановом кольце. ПГ серии E содержат 11 α -гидроксильную и 9-кето-группы в этом кольце. ПГ серии F являются аналогами простагландинов серии E, однако кето-группа у них является редуцированной в гидроксильную, что дает образование двух изомерных алкоголей—F α и F β (последний не является естественным продуктом). Простагландины серии A и B являются продуктами дегидрирования первичных простагландинов серии E и F.

Фармакологические свойства представителей известных ныне четырех серий простагландинов привлекают внимание прежде всего в связи с необычной силой и широтой действия. Изучению влияния простагландинов на сердечно-сосудистую систему посвящено немало исследований

[5, 10, 11, 15—18], однако многие аспекты действия их на регионарную и общую гемодинамику требуют дальнейшего изучения.

В предыдущих наших исследованиях было выявлено, что ПГЕ₁ при интракоронарном введении способствует значительному понижению сопротивления венечных сосудов току крови, тогда как ПГФ_{1α} существенного воздействия на резистентность сосудов сердца не оказывает [1]. Предметом настоящего сообщения являются результаты экспериментального изучения действия простагландина F_{1α} (ПГФ_{1α} — 9α, 11α 15L—Trihydroxyprost — 13 *trans*-enolic acid) на реактивность коронарных сосудов сердца в отношении адреналина.

Исследования проводились на половозрелых собаках обоего пола весом от 7,1 до 21 кг, наркотизированных этаминалом натрия (Pentobarbitalum natricum, 50 мг/кг внутривенно). Изучение изменений резистентности коронарных сосудов сердца осуществлено с использованием метода резистографии венечных сосудов [2, 3], основанном на принципе искусственной стабилизации кровотока в коронарных сосудах путем аутоперфузии их с помощью перфузионного насоса [4]. Стабилизированная аутоперфузия коронарных сосудов и регистрация их тонуса проводилась в острых опытах в условиях искусственного дыхания подопытного животного. С целью предупреждения свертывания крови внутривенно вводился гепарин (1500—2000 ЕД/кг; Гедеон Рихтер, Венгрия). Синхронно с регистрацией изменений тонуса венечных сосудов производилась регистрация изменений артериального давления.

Во всех опытах использовался кристаллический препарат простагландина F_{1α} (ПГФ_{1α}; И-18714, Lot № 1078—FHL—24 В) фирмы Upjohn Co, Kalamazoo, USA. ПГФ_{1α} растворялся в общепринятой системе растворителя, во всех опытах соответствующий объем растворителя (рН 7,4) в качестве контроля вводился интракоронарно, причем ни в одном опыте это введение не оказало влияния на изучаемые показатели.

ПГФ_{1α}¹ и адреналин во всех опытах вводились интракоронарно в количестве 3 мкг/кг.

Результаты исследований выявили, что интракоронарное введение адреналина (3 мкг/кг) вызывает весьма выраженное повышение резистентности коронарных сосудов, сопровождаемое значительным повышением артериального давления—почти сразу после введения адреналина резистентность коронарных сосудов интенсивно повышается и эта коронаросуживающая фаза действия адреналина сменяется второй—сосудорасширяющей фазой, проявляемой некоторым понижением резистентности коронарных сосудов, а также и артериального давления ниже исходного уровня (рис. 1). Как показывают результаты статистической обработки полученных данных, эти эффекты адреналина особенно отчетливо проявляются в первые 3—5 мин. после введения (табл. 1, рис. 2).

Результаты экспериментов, в которых адреналин вводился через 10—50 мин после предварительного введения ПГФ_{1α}, выявили весьма

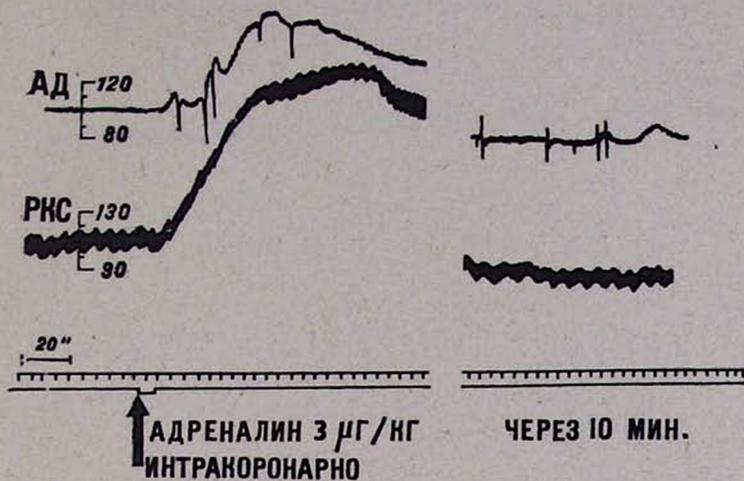


Рис. 1.

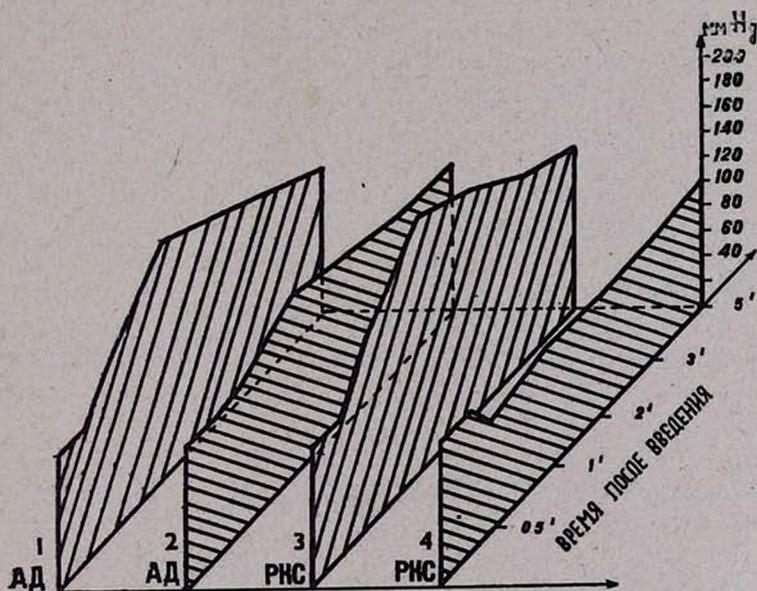


Рис. 2. Изменение реактивности коронарных сосудов и артериального давления в отношении адреналина под влиянием ПГФ $_{1\alpha}$. 1 и 3—изменения артериального давления (АД) и резистентности коронарных сосудов (РКС) в ответ на введение адреналина (3 μ г/кг интракоронарно); 2 и 4—изменения артериального давления и резистентности коронарных сосудов в ответ на введение адреналина на фоне действия предварительно введенного ПГФ $_{1\alpha}$ (3 μ г/кг интракоронарно).

отчетливое изменение реакции коронарных сосудов в отношении адреналина. Следует отметить, что ПГФ $_{1\alpha}$ при интракоронарном введении (3 μ г/кг) сам не оказывает заметного влияния на резистентность коронарных сосудов и артериальное давление (рис. 3). Однако ПГФ $_{1\alpha}$

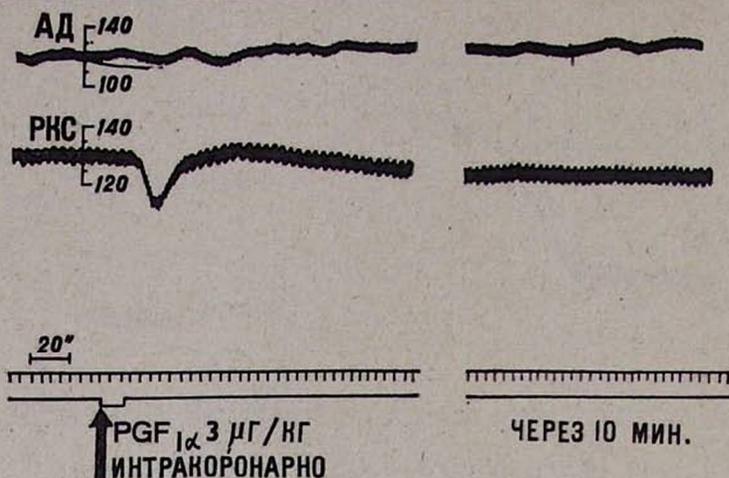


Рис. 3.

проявляет свойство изменять действие адреналина на коронарные сосуды и артериальное давление. При этом не только не проявляется характерное действие адреналина, но и, более того, действие адреналина в этих условиях проявляется не коронаросуживающим, а коронарорасширяющим эффектом при сохраняющемся, хотя и ослабленном прессорном действии его на системное артериальное давление. Так, если резистентность венечных сосудов на введение адреналина повышается в течение 0,5—5 мин. после его введения в среднем на 42,9% по сравнению с исходным уровнем, то при аналогичном введении адреналина на фоне действия предварительно введенного ПГФ_{1α} сопротивление коронарных сосудов понижается за этот же период в среднем на 20,6%. При этом прессорное действие адреналина хотя и сохраняется, но оказывается уменьшенным по сравнению с контролем (+42,2%) примерно в 3 раза (+14,9%) (табл. 1, рис. 2).

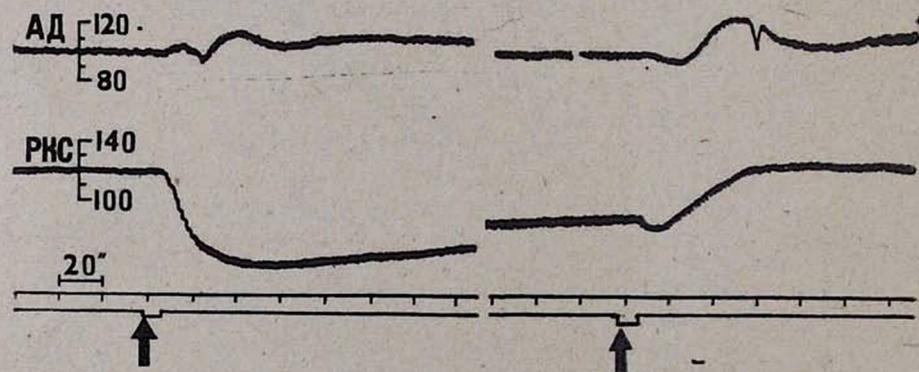


Рис. 4. 1—действие адреналина (3 мкг/кг интракоронарно), введенного через 20 мин. после предварительного введения ПГФ_{1α} на коронарные сосуды и артериальное давление; 2—введение адреналина в том же опыте через 2 часа после предварительного введения ПГФ_{1α}.

Таблица 1

Изменения реактивности коронарных сосудов (РКС) и системного артериального давления (АД) в отношении адреналина (3 мкг/кг интракоронарно), происходящие под влиянием ПГФ_{1α} (3 мкг/кг интракоронарно)

Изучаемые показатели	Исходные величины в мм Hg	Время после введения адреналина (в мин.)					
		0,5	1	2	3	5	9,5-5
РКС контроль (адреналин 3 мкг/кг интракоронарно)	117,1±4,7	157,8±14 P<0,001 +33,9%	205,7±18,9 P<0,001 +75,7%	188,0±19,5 P<0,002 +60,4%	153,5±17,0 P<0,05 +31,2%	133±7,5 P>0,05 +13,6%	153,6±14,8 +42,9%
РКС ПГФ _{1α} + адреналин	118,3±9,6	83,9±7,3 P<0,02 -29,1%	96,6±8,3 P<0,05 -18,8%	95,5±7,0 P<0,05 -19,2%	96,7±7,3 P>0,05 -18,2%	97,2±8,2 P>0,05 -17,8%	94±2,5 -20,6%
АД контроль (адреналин 3 мкг/кг интракоронарно)	107±6,0	142,8±13,9 P<0,05 +33,4%	193±19,1 P<0,001 +80,4%	167±16,9 P<0,002 +56,1%	141±16,8 P<0,05 +31,6%	117±8,3 P>0,05 +9,3%	152,2±12,8 +42,2%
АД ПГФ _{1α} + адреналин	111,6±6,1	122,5±9,3 P>0,005 +9,7%	146,1±13,4 P<0,001 +30,9%	132,8±10,4 P>0,05 +19,1%	121,1±11,2 P>0,05 +9,1%	118,3±10,2 P>0,05 +6%	128,1±5,0 +14,9%

На рис 4 представлены результаты одного из этих опытов—адреналин, введенный интракоронарно через 20 мин после предварительного введения ПГФ_{1α}, проявляет не коронаросуживающее, а выраженное и длительное коронарорасширяющее действие. Прессорное действие адреналина при этом также оказывается угнетенным. Обращает на себя внимание, что характерное действие адреналина на коронарные сосуды и системное артериальное давление восстанавливается довольно медленно. Следует отметить, что в некоторых опытах этой серии действие адреналина на артериальное давление под влиянием ПГФ_{1α} существенно не менялось, тогда как реакция коронарных сосудов при этом оказывалась весьма измененной (рис. 5).

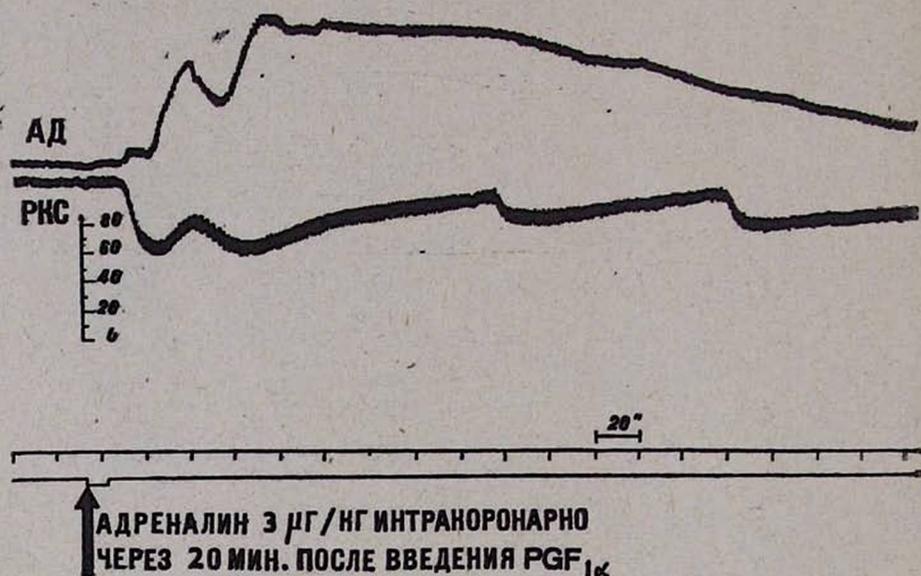


Рис. 5.

Таким образом, ПГФ_{1α} в значительной степени изменяет реакцию коронарных сосудов на введение адреналина. Интракоронарное введение адреналина (3 мг/кг) способствует весьма отчетливому повышению резистентности коронарных сосудов и системного артериального давления, однако на фоне действия предварительно введенного ПГФ_{1α} при интракоронарном введении адреналин проявляет выраженную способность понижать резистентность коронарных сосудов. Прессорное действие адреналина при этом сохраняется, хотя и оказывается существенно ослабленным.

Բ. Ղ. ԲՈՐՈՅԱՆ

ԱԴՐԵՆԱԼԻՆԻ ԿԿԱՏՄԱՄԲ ՍՐՏԻ ՊՍԱԿԱԶԵՎ ԱՆՈՔՆԵՐԻ
ՌԵԱԿՏԻՎԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆԸ ՊՐՈՍՏԱԳԼԱՆԴԻՆ $F_{1\alpha}$ ($PGF_{1\alpha}$)
ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՆԵՐՔՈ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Օգտագործելով սրտի պսակաձև անոթների ռեզիստոգրաֆիայի մեթոդը, անդգայացված սեռահասուն շների վրա կատարված փորձերով հայտնաբերված է, որ պրոստագլանդին $F_{1\alpha}$ ինտրակորոնար ներմուծման ժամանակ (3γ/կգ) փոխում է պսակաձև անոթների ռեակտիվականությունը ադրենալինի նկատմամբ (3γ/կգ ինտրակորոնար), Վերջինս այդ պայմաններում այլևս չի առաջացնում պսակաձև անոթների դիմադրողականության բարձրացում, այլև իջեցնում է: Պրեսոր ռեակցիան այդ պայմաններում պահպանվում է, սակայն զգալիորեն թուլանում է:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Боролян Р. Г. Труды Ереванского медицинского института, 1974 (в печати).
2. Каверина Н. В. Фармакология коронарного кровообращения. М., 1963.
3. Хаютин В. М. Физиол. журнал СССР, 1958, 7, стр. 645.
4. Хаютин В. М., Дончаков В. М., Цатуров В. Л. Бюлл. exper. биол. и мед., 1958, 45, 2, стр. 117.
5. Abiko Y., Funaki T., Minimidate A., Suzuki T. Folia Pharmacol. Jap., 1969, 65, стр. 86—87.
6. Bergström S. Nord. Med., 1949, 42, 1465—1466.
7. Bergström S. Recent Progr. Hormone Res., 1966, 22, стр. 153—175.
8. Bergström S. Nobel Symposium 2. Prostaglandins. Ed. S. Bergström a. B. Samuelsson. Almqvist a. Wiksell, Stockholm; Interscience, New-York, 1967, стр. 21—30.
9. Bergström S., Ellasson R., Euler U. S. von. Sjövall J. Acta Physiol. Scand, 1959, 45, стр. 133—134.]
10. Denton I. C., White R. P. a. Robertson J. T. J. Neurosurg., 1972, 36, стр. 34—42.
11. DuCharme D. W., Weeks J. R., Montgomery R. G. J. Pharmacol. Exp. Therap., 1968, 160, стр. 1—10.
12. Euler U. S. von Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 1934, 175, стр. 78—84.
13. Euler U. S. von J. Physiol. (London), 1935, 84, 21P.
14. Goldblatt M. W. J. Soc. Chem. Ind. (London), 1933, 52, стр. 1056—1057.
15. Katori M., Takeda K., Imai S., Tohoku J. Exp. Med., 1970, 101, стр. 67—75.
16. Nakano J. Jap. Heart J., 1966, 7, стр. 78—86.
17. Nakano J. In „Prostaglandins“, vol. 1 (Ed. Ramwell P. W.). Plenum Press, New-York, 1973, стр. 239—315.
18. Yamamoto Y. L., Feindel W., Wolfe L., Hodge C. Ann. R. Coll. Phys. Surg. Can., 1972, 5, стр. 64.