

Э. А. АМРОЯН

## УЧАСТИЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВ ТИПА «Е» В ЭФФЕКТАХ ЦИТИЗИНА НА СОПРОТИВЛЕНИЕ МОЗГОВЫХ СОСУДОВ

Установлено, что простагландины типа «Е» (больше  $E_1$ ) препятствуют прессорным эффектам Н-холиномиметика цитизина на мозговые сосуды, а ингибирование биосинтеза простагландинов способствует их усилению. Кроме того, в указанных условиях наблюдается усиление антагонизирующего влияния простагландина  $E_1$  на реакции, вызванные цитизином, что можно объяснить ингибированием биосинтеза простагландинов—антагонистов группы «Е».

Недавно обнаружено, что никотин обладает способностью вызывать выброс простагландинов типа «Е» из сердца кролика [9]. С другой стороны, известно, что никотин вызывает высвобождение норадреналина. Наблюдаемый под влиянием никотина выход простагландинов считается либо следствием непосредственной стимуляции их биосинтеза, либо опосредованным норадреналином эффектом. Указанные факты, а также известная способность простагландинов ингибировать высвобождение норадреналина [1, 4, 5, 10] позволили Веннмальму и соавт. [9] выдвинуть гипотезу о том, что никотин с помощью эндогенных простагландинов создает «аутоингибирующую» систему, призванную ограничить вызванный им же выброс норадреналина.

Следует отметить, что в связи с комплексным влиянием Н-холиномиметиков на организм (возбуждение хеморецепторов, центральное действие, выброс норадреналина) трудно выделить основной компонент, обеспечивающий гемодинамические изменения. Имеются также данные, что во влиянии простагландина  $E_1$  на симпатическую вазоконстрикторную активность определенное участие принимает центральная нервная система или рефлекторные влияния через каротидный синус [2].

В качестве логического продолжения нашей работы, касающейся взаимосвязи простагландинов с адренергическим воздействием в отношении мозговых сосудов, предприняты эксперименты с целью изучения изменения эффектов Н-холиномиметика цитизина, лишённого двухфазности влияния никотина на Н-холинорецепторы, на тонус сосудов мозга в условиях введения простагландинов типа «Е», а также ингибирования биосинтеза эндогенных простагландинов.

Острые опыты выполнены на 19 кошках, наркотизированных нембуталом (50 мг/кг). Изменения тонуса мозговых артерий регистриро-

вали методом резистографии в системах внутренних челюстных артерий с помощью перистальтического насоса. Параллельно регистрировалось среднее артериальное давление ртутным манометром в бедренной артерии. Цитизин ( $0,1 \text{ мг/кг}$ ) вводился в ток перфузируемой по направлению к мозгу крови, простагландины  $E_1$  и  $E_2$  (Upjohn,  $5 \text{ мг/мл/мин}$ ) вводились в том же направлении при помощи автоматического шприца. Индометацин (Polfa,  $1 \text{ мг/мл/мин}$ ) вводился внутривенно.

В верхней части рис. 1 показаны суммарные данные 9 опытов с введением цитизина в ток перфузируемой по направлению к моз-

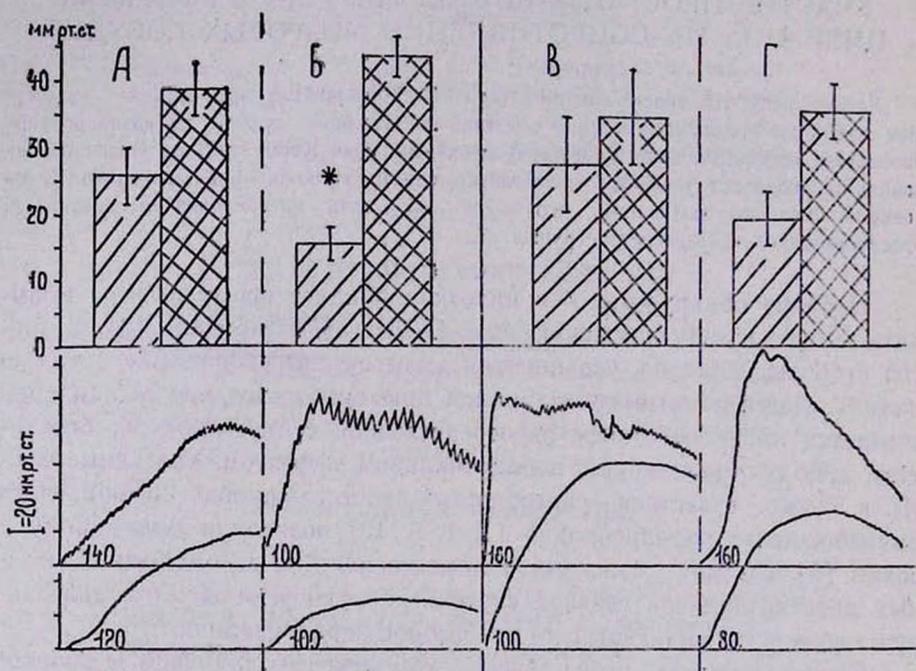


Рис. 1. Изменение эффектов цитизина ( $0,1 \text{ мг/кг}$  внутрикаротидно) на цереброваскулярное сопротивление и артериальное давление в условиях внутрикаротидной инфузии простагландинов  $E_1$  и  $E_2$  ( $5 \text{ мкг/мл/мин}$ ). Обозначения: на верхней половине—суммарные данные опытов. ▨ —сопротивление мозговых сосудов, ▩ —артериальное давление. На нижней половине — регистрация одного из опытов. Сверху вниз: артериальное давление, перфузионное давление, А и В — контрольные эффекты цитизина, Б — эффекты цитизина в условиях инфузии простагландина  $E_1$ , Г — эффекты цитизина в условиях инфузии простагландина  $E_2$ . \*— $P < 0,05$ .

гу крови. На нижней части рисунка приводится регистрация одного опыта из проведенной серии экспериментов. После получения контрольного эффекта от введения цитизина начиналась внутрикаротидная инфузия сначала простагландина  $E_1$ , а затем  $E_2$ . На высоте эффекта каждого из простагландинов, то есть в момент наибольшего снижения артериального и перфузионного давления под их влиянием, цитизин повторно вводился в мозговые сосуды. Результаты опытов показали, что внутрикаротидная инфузия простагландина  $E_1$  вызывает значительное уменьшение эффекта цитизина на мозговые сосуды (их прес-

сорная реакция снижается на 41,8% к контролю,  $P < 0,001$ ). Одновременно под влиянием простагландина  $E_1$  наблюдается некоторое увеличение способности цитизина повышать артериальное давление (рис. 1А, Б).

Сходные, но менее выраженные сдвиги имеют место при введении цитизина на фоне внутрикаротидной инфузии простагландина  $E_2$  (рис. 1В, Г). Здесь уменьшение прессорного эффекта цитизина на сосуды мозга составляет 29,7% к контролю, что является статистически незначимым сдвигом, а увеличение артериального давления—менее 1 мм рт. ст. по сравнению с контролем. Выявленная закономерность уменьшения прессорного влияния цитизина на мозговые сосуды в условиях воздействия простагландинной группы «Е» прослеживается и на резистограмме в нижней части рис. 1.

В серии экспериментов с изучением эффектов цитизина на фоне ингибирования биосинтеза простагландинов индометацином было выявлено значительное увеличение прессорного эффекта цитизина на мозговые сосуды. До инфузии индометацина цитизин увеличивал сопротивление сосудов мозга в среднем на  $20,16 \pm 1,55$ , а после—на  $30,16 \pm 4,34$  мм рт. ст., что составляет 49,6% ( $P < 0,05$ ). В отношении артериального давления увеличение эффекта цитизина после инфузии индометацина составляло 22,7% ( $P < 0,05$ ). Из вышеизложенного вытекает, что ингибирование биосинтеза простагландинов в организме приводит к усилению прессорного эффекта цитизина на мозговые сосуды, а введение простагландинов типа «Е»—к угнетению.

На рис. 2 приводятся результаты экспериментов с изучением эффектов цитизина на сопротивление мозговых сосудов в условиях введения простагландинов  $E_1$  и  $E_2$  на фоне инфузии индометацина. Суммарные данные 10 опытов (рис. 2, верхняя часть) показали, что в условиях ингибирования биосинтеза простагландинов наблюдается еще более выраженное угнетение прессорной реакции цитизина в отношении сопротивления мозговых сосудов на фоне инфузии простагландина  $E_1$  по сравнению с опытами без индометацина (рис. 1), составляющее 79,2% ( $P < 0,001$ ).

Способность цитизина повышать артериальное давление уменьшилась на 22,7% ( $P < 0,001$ ) на фоне ингибирования биосинтеза простагландинов и введения простагландина  $E_1$  в противоположность данным, полученным в предыдущей серии опытов (рис. 1). Эффекты цитизина в условиях введения индометацина с одновременной инфузией простагландина  $E_2$  угнетались менее выражено (сопротивление мозговых сосудов снизилось на 14%, а артериальное давление—на 23,8%,  $P > 0,05$ ) по сравнению как с предыдущими данными, так и с результатами экспериментов без блокирования биосинтеза простагландинов.

Приведенные результаты свидетельствуют о том, что эндогенные простагландины препятствуют, а ингибирование их биосинтеза способствует усилению прессорных реакций цитизина на мозговые сосуды. Кроме того, в условиях ингибирования биосинтеза простагландинов

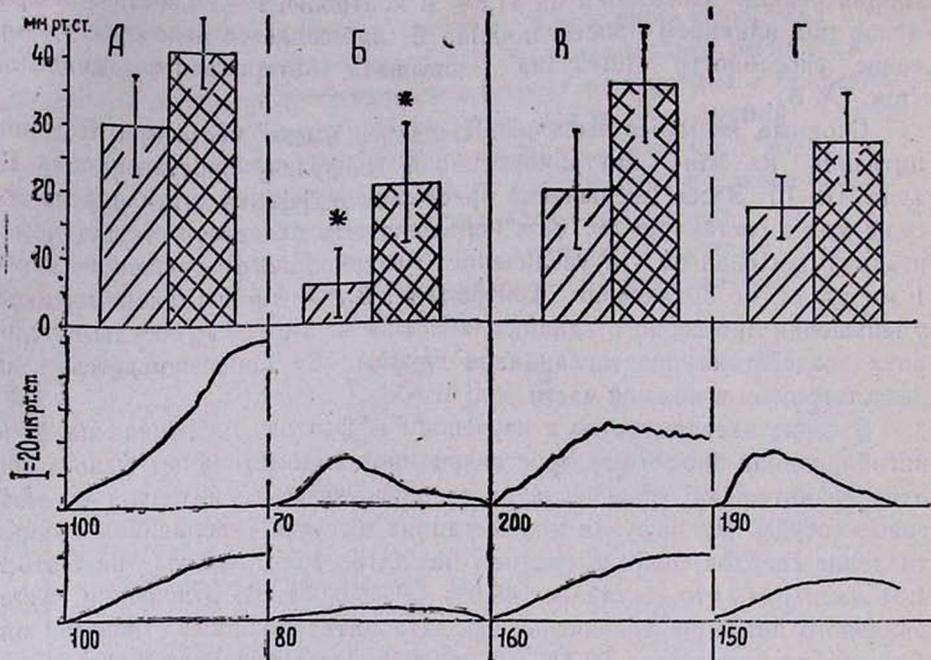


Рис. 2. Изменение эффектов цитизина (0,1 мг/кг внутрикритидно) на цереброваскулярное сопротивление и артериальное давление в условиях ингибирования биосинтеза простагландинов индометацином (1 мг/мл/мин внутривенно) и введения простагландинов  $E_1$  и  $E_2$  (5 мкг/мл/мин). Обозначения см. рис. 1.

наблюдается усиление антагонизирующего влияния простагландина  $E_1$  на реакции, вызванные цитизином.

Возникает вопрос: почему в условиях ингибирования биосинтеза простагландинов угнетающий эффект экзогенного простагландина  $E_1$  проявляется сильнее? Как известно, индометацин обнаруживает свойство ингибировать биосинтез всех простагландинов, среди которых имеются и такие ( $F_{1a}$ ,  $F_2$ ), которые увеличивают чувствительность гладкомышечных структур сосудов к норадреналину [3, 6—8]. Представляется вероятным, что при выключении индометацином биосинтеза антагонистов простагландинов группы «E» создаются благоприятные условия для полноценного проявления ингибирующего влияния простагландинов этой группы, в частности  $E_1$ , на прессорные эффекты цитизина, который, как известно, свое влияние на сосуды отчасти обеспечивает за счет возбуждения секреции адреналина и норадреналина. Не исключено также, что в указанных эффектах могут принимать участие и механизмы рефлекторного характера, обусловленные возбуждением рецепторов каротидного синуса цитизином. Такое предположение, разумеется, нуждается в дальнейшем экспериментальном подтверждении.

Է. Ա. ԱՄՐՈՅԱՆ

ՈՒՂԵՂԻ ԱՐՅԱՆ ԱՆՈԹՆԵՐԻ ԴԻՄԱԴՐՈՂԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ  
ՑԻՏԻՋԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ «Ե» ԽՄԲԻ ՊՐՈՍՏԱ-  
ԳԼԱՆԴԻՆՆԵՐԻ ՄԱՍՆԱԿՑՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Կատունների վրա կատարված փորձերում բացահայտված է ուղեղի արյան անոթների նկատմամբ ցիտիզինի անոթասեղմիչ ազդեցության նվազումը «Ե» խմբի պրոստագլանդինների ներգործության պայմաններում (առավել  $E_1$ ):

Պրոստագլանդինների կենսասինթեզի ընկճումը ինդոմետացինով, նպաստում է ցիտիզինի անոթասեղմիչ ազդեցության ավելի արտահայտված ընկճմանը «Ե» խմբի պրոստագլանդինների կողմից (առավել  $E_1$ ):

Ենթադրվում է, որ ինդոմետացինը, բոլոր պրոստագլանդինների թվում, արգելակում է նաև «Ե» խմբին հակազդողների կենսասինթեզը, որով առավել ցայտուն է դրսևորվում ցիտիզինի անոթասեղմիչ ազդեցության ընկճումը օրգանիզմ ներմուծվող պրոստագլանդիններից ( $E_1$  և  $E_2$ ):

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мирзоян С. А., Габриелян Э. С., Амроян Э. А. Бюлл. эксперим. биол. и медицины, 1975, XXIX, 5, стр. 75.
2. Carlson L. A. a. Öro L. Acta Physiol. Scand., 1966, 67, 89.
3. Clark K. E., Ryan M., Brody M. G. Adv. Biosci., 1973, 9, 779.
4. Gabriellian E. S., Amroyan E. A. Acta Physiol. et Pharmacol. bulg., 1976, 2, 3.
5. Hedquist P. a. Wennmalm A. Acta Physiol. Scand., 1971, 83, 156.
6. Kadowitz P. J., Sweet C. S., Brody M. J. J. Pharmacol. Exptl. Ther., 1971a, 176, 167.
7. Kadowitz P. J., Sweet C. S., Brody M. J. J. Pharmacol. Exptl. Ther., 1971b, 177, 641.
8. Kadowitz P. J., George W. G., Joiner R. D., Hymzn A. L. Advan. Biosci., 1973, 9, 501.
9. Wennmalm A. a. Junstad M. Acta Physiol. Scand., 1976a, 96, 281.
10. Wennmalm A. a. Junstad M. Acta Physiol. Scand., 1976b, 97, 60.