

УДК 616.1—085.31

Р. Г. БОРОЯН

ВЛИЯНИЕ ПРОСТАЦИКЛИНА И 6-КЕТО-ПГФ_{1α} НА РЕЗИСТЕНТНОСТЬ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ

В опытах на наркотизированных собаках выявлена способность ПГ₂ (0,01 и 0,05мкг/кг интракоронарно) выраженно понижать резистентность коронарных сосудов и системное артериальное давление. 6-кето-ПГФ_{1α} (0,1 и 3 мкг/кг интракоронарно) не оказывает влияния на сосуды сердца и артериальное давление. Действие простациклина на коронарные сосуды обусловлено непосредственным влиянием на сосуды сердца и не блокируется атропином или пропранололом.

Биологическая роль простагландинов (ПГ), синтезируемых в миокарде и в тканях кровеносных сосудов, и их участие в регуляции функций сердца и коронарного кровообращения остаются не выясненными из-за противоречивости имеющихся данных. Противоречивость различных гипотез, касающихся физиологической роли миокардиальных ПГ, по-видимому, обусловлена, по крайней мере частично, тем, что до последнего времени оставались малоизученными многие интермедиаторные продукты, образующиеся в процессе превращения ненасыщенных жирных кислот в ПГ (эндопероксиды), а также простациклин (ПГХ или ПГ₂), который по своей биологической активности не уступает активности первичных ПГ. Простациклин, являющийся нестабильным продуктом энзиматической конверсии эндопероксидов и первоначально выявленный в качестве одного из метаболитов арахидоновой кислоты [5, 6, 8], синтезируется в микросомальной фракции тканей кровеносных сосудов и обладает способностью в весьма низких концентрациях расслаблять сосудистые гладкие мышцы и ингибировать агрегацию тромбоцитов [5—9]. Установлено также, что простациклин является главным метаболитом арахидоновой кислоты, высвобождаемым в сердце кроликов и крыс [4].

Однако до сих пор действие ПГ₂, равно как и продукта его инактивации в организме — 6-кето-ПГФ_{1α}, на коронарные сосуды в условиях целостного организма не изучено. Учитывая это обстоятельство, нами проведено исследование по установлению эффектов ПГ₂ и 6-кето-ПГФ_{1α} на резистентность коронарных сосудов и системное артериальное давление в опытах на собаках.

Исследования проведены в острых опытах на половозрелых собаках обоего пола весом от 9 до 19 кг, анестезированных этиминалом натрия

(Pentobarbitalum natricum, 50 мг/кг внутривенно). Изучение изменений резистентности коронарных сосудов сердца осуществлено с использованием метода резистографии венечных сосудов [2, 3]. Стабилизированная аутоперфузия коронарных сосудов и регистрация их тонуса проводилась 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 использовались кристаллические препараты ПГ₂ (натриевая соль) и 6-кето-ПГФ_{1α} фирмы Upjohn Co (США). Изучаемые вещества растворялись по методу, использованному нами ранее для растворения ПГ [1]. Интракоронарное введение контрольного раствора (без ПГ₂ или 6-кето-ПГФ_{1α}) в объеме 0,1—0,5 мл не оказывало влияния на изучаемые гемодинамические показатели. Учитывая весьма быструю инактивацию ПГ₂ в растворе (раствор утрачивал свою активность в течение 24 часов при t—15°C), растворы изучаемых веществ готовились непосредственно перед их введением в организм подопытного животного. Полученные результаты обработаны статистически; значения P, меньше чем 0,05, принимались в качестве показателя статистически значимого различия между сравниваемыми величинами.

Результаты исследования выявили, что ПГ₂ в дозах 0,01 и 0,05 мкг/кг (интракоронарно) вызывает весьма выраженное понижение резистентности коронарных сосудов, причем эти эффекты проявляются сразу же после введения и наиболее отчетливы в течение первых трех минут (таблица, рис. 1). Как видно из таблицы, ни атропин (100 мкг/кг

Таблица
Влияние ПГ₂ и 6-кето-ПГФ_{1α} (интракоронарное введение) на резистентность коронарных сосудов (РКС) и системное артериальное давление (САД) анестезированных собак

| Вещество | Доза мг/кг | п | Изучаемые показатели | Контроль мм рт. ст. (M±m) | Время после введения (мин) | | | |
|---|---------------|---|-------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| | | | | | 0,5 Δ (°/о) | 1 Δ (°/о) | 3 Δ (°/о) | 5 Δ (°/о) |
| ПГ ₂ | 0,01 | 7 | РКС | 117±2,1 | -12,9 | -14,1 | -10,5 | -5,7* |
| | | | САД | 115±2,4 | -1,7* | -4,7* | -5,1* | -1,9* |
| | 0,05 | 6 | РКС | 115±4,5 | -20,3 | -24,6 | -21,3 | -14,3 |
| | | | САД | 114,1±3,8 | -5,6* | -13,6 | -13,6 | -9,9* |
| ПГ ₂ после введения атропина (100 мкг/кг в/в) | 0,01 | 6 | РКС | 116,3±4,0 | -9,7* | -15 | -10,3 | -4,9* |
| | | | САД | 112±4,5 | -0,1* | -3,3* | -2,4* | -1,7* |
| ПГ ₂ после введения пропранолола (50 мкг/кг в/в) | 0,01 | 5 | РКС | 123,4±5,0 | -8,5* | -14,4 | -11,5 | -6,8* |
| | | | САД | 118±4,3 | 0 | -2,5* | -3,8* | -2,2* |
| 6-кето-ПГФ _{1α} | 3 | 7 | РКС | 114,2±3,5 | -0,9* | -0,4* | +0,1* | — |
| | | | САД | 109,8±3,4 | 0 | 0 | 0 | — |

*=P>0,05 (все остальные изменения статистически достоверны, —P<0,05). Приведены изменения в процентах от контроля.

внутривенно), ни пропранолол (50 $\mu\text{г}/\text{кг}$ внутривенно) не проявляют способности изменять эффекты ПГІ₂ на коронарные сосуды. Во всех

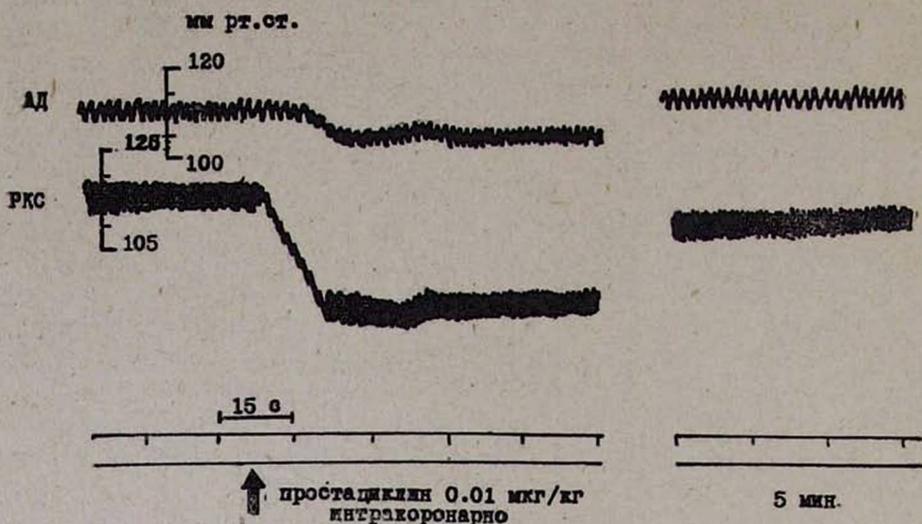


Рис. 1. Влияние ПГІ₂ (0,01 $\mu\text{г}/\text{кг}$ интракоронарно) на резистентность коронарных сосудов (РКС) и системное артериальное давление (АД).

опытах ПГІ₂ проявил также и способность понижать системное артериальное давление. Это действие ПГІ₂ усиливается с увеличением вводимой дозы (рис. 2).

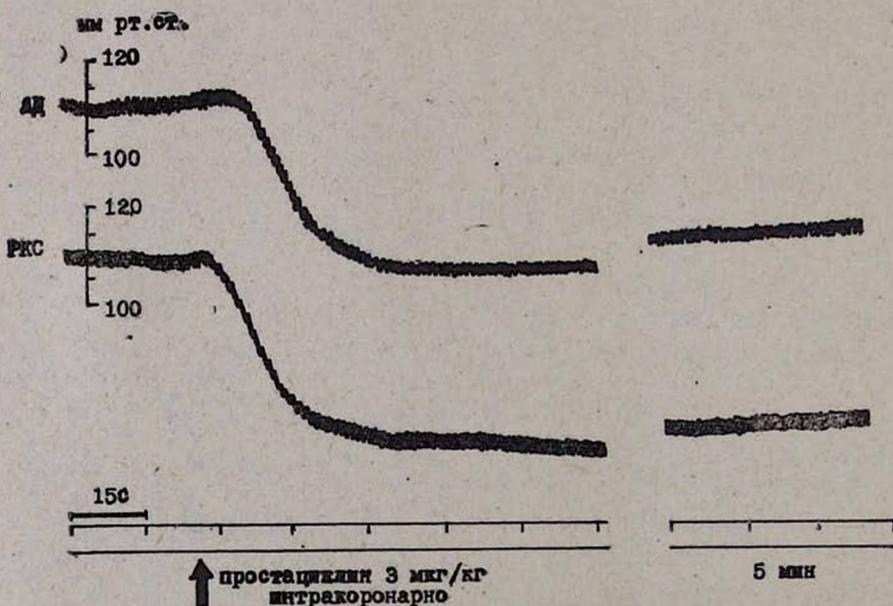


Рис. 2. Влияние ПГІ₂ (3 $\mu\text{г}/\text{кг}$ интракоронарно) на резистентность коронарных сосудов (РКС) и системное артериальное давление (АД).

В отличие от простаглицина 6-кето-ПГФ_{1α} во всех опытах даже в больших дозах (3 мкг/кг) оказался неактивным и в отношении коронарных сосудов, и в отношении системного артериального давления (рис. 3).

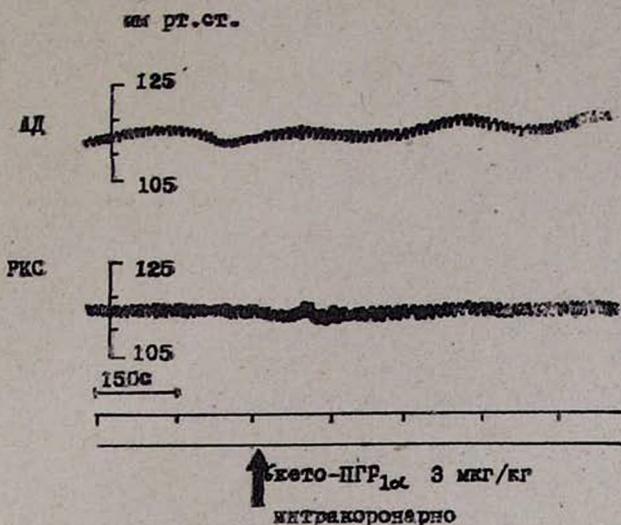


Рис. 3. Влияние 6-кето-ПГФ_{1α} (3 мкг/кг интракоронарно) на резистентность коронарных сосудов (РКС) и системное артериальное давление (АД).

При сравнении действия простаглицина на коронарные сосуды с эффектами ПГЕ₁ [1] выявлено, что простаглицин примерно в 10 раз более активен, чем ПГЕ₁ (сравнение на молярной основе).

Исключительно выраженная способность простаглицина вызывать понижение резистентности коронарных сосудов дает основание предположить участие вещества, синтезируемого в миокарде, в процессах приспособительной регуляции коронарного кровообращения.

Кафедра фармакологии
Ереванского медицинского института

Поступила 12/IV 1978 г.

Ռ. Ղ. ԲՈՐՈՅԱՆ

ՊՐՈՍՏԱՑԻԿԼԻՆԻ ԵՎ 6-ԿԵՏՐՈ-ՊԳՖ_{1α}-Ի ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՊՍԱԿԱԶԵՎ ԱՆՈՒՆԵՐԻ ԴԻՄԱԴՐՈՂԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Շնեքի վրա կատարված փորձերում հայտնաբերված է, որ պրոստացիկլինը (0,01 և 0,05 մկգ/կգ) առաջացնում է պսակաձև անոթների դիմադրողականության խիստ արտահայտված իջեցում, միաժամանակ իջեցնելով արյան ճնշումը: Այս էֆեկտները չեն փոփոխվում ատրոպինի կամ պրոպրանոլոլի ազդեցության ներքո: 6-կետո-ՊԳՖ_{1α} (0,1 և 3 մկգ/կգ) չի ցուցաբերում որևէ ազդեցություն պսակաձև անոթների կամ արյան ճնշման վրա:

Ստացված տվյալները թույլ են տալիս եզրակացնելու, որ պրոստացիկլինը էական դեր է կատարում պսակային շրջանառության կարգավորման պրոցեսներում փոփոխելով պսակաձև անոթների դիմադրողականությունը:

R. G. BOROYAN

EFFECTS OF PROSTACYCLIN (PGI₂) AND 6-KETO-PGF_{1α} ON THE RESISTANCE OF CORONARY VESSELS

Effects of prostacyclin (PGI₂) and 6-keto-PGF_{1α} on cardiovascular resistance in intracoronary administration were studied in anaesthetized dogs. Prostacyclin in doses of 0,01 and 0,05 μg/kg produced potent and direct decrease of resistance of the coronary vessels and in systemic arterial pressure, 6-keto-PGF_{1α} (0,1 μg/kg and 3 μg/kg) do not show any influence on the coronary vessels and arterial pressure. It is supposed, that prostacyclin can take an active part in regulation of coronary circulation through alteration of resistivity of the coronary vessels.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бороян Р. Г. Труды Ереванского медицинского института, 1974, XV, кн. II, стр. 165.
2. Каверина Н. В. Фармакология коронарного кровообращения. М., 1963.
3. Хаятин В. М. Физiol. журнал СССР, 1958, 7, стр. 645.
4. DeDeckere E. A., Nugteren D. H., Ten Hoor F. Nature, 1977, 268, 160.
5. Dusting G. J., Moncada S., Vane J. R. Prostaglandins, 1977, 13, 3.
6. Dusting G. J., Latimer N., Moncada S., Vane J. R. Br. J. Pharmacol., 1977, 59, 443.
7. Gryglewski R. In: Prostaglandins and Cardiovascular System. Second International Symposium. Halle (Saale), 1977, 3.
8. Moncada S., Gryglewski R., Bunting S., Vane J. R. Nature (Lond.), 1976, 263, 663.
9. Moncada S., Higgs E. A., Vane J. R. Lancet, 1977, 1, 18.
10. Weeks J. R. In: Prostaglandins and Cardiovascular System. Second International Symposium. Halle (Saale), 1977, 4.