

К. С. ТУМАСЯН

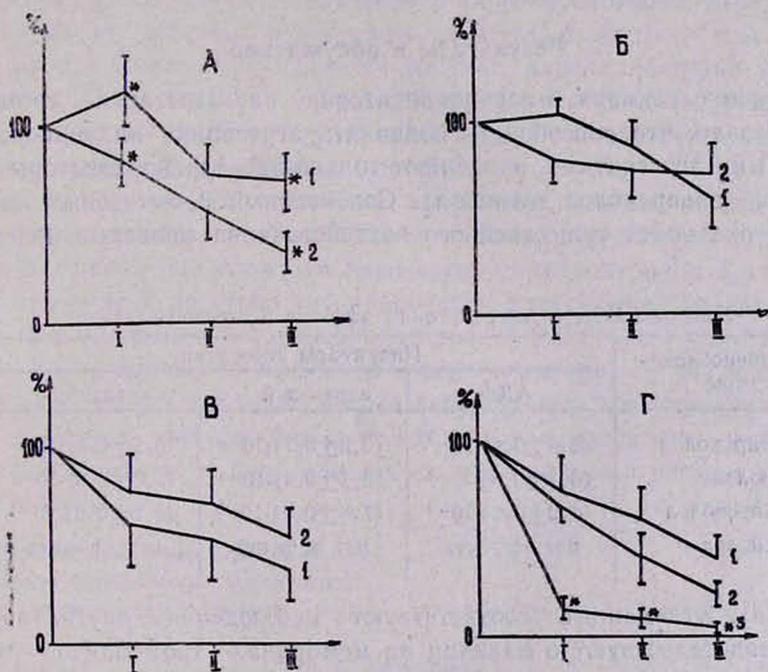
β-АДРЕНЕРГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ АНТИАГРЕГАНТНОЙ АКТИВНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

Установлено, что β-адреноблокаторы, в частности пропранолол, обладают способностью подавлять агрегацию тромбоцитов, индуцируемую различными агрегантами, и повышать антиагрегантную активность сосудистой стенки.

Известно, что антиагрегантная активность сосудистой стенки является одним из важнейших рычагов обеспечения кровообращения и обусловлена выработкой эндотелиальными клетками сосудов и другими структурными элементами сосудистой стенки простаглицина и других эйкозаноидов. Исследования β-адреноблокаторов в терапии нарушений кровообращения в настоящее время связываются не только с их способностью влиять на состояние сердца и сосудистый тонус, но и тромбоцитарно-сосудистые взаимоотношения. Задачей настоящей работы явилось изучение влияния β-адренергических средств на антиагрегантную активность сосудистой стенки (ААСС).

Материал и методы

Исследование проведено на крови здоровых доноров. Богатую тромбоцитами плазму (БТП) получали центрифугированием крови при



Изменение ААСС при перфузии: А. 1—пропранолола в концентрации 10^{-5} М, 2—контроль; Б. 1—атенолола в концентрации 10^{-4} М, 2—контроль; В. 1—изадрина в концентрации 10^{-4} М, 2—контроль; Г. 1—контроль, 2—пропранолола в концентрации 10^{-6} М и адреналина в концентрации 10^{-6} М, 3—адреналина в концентрации 10^{-8} М. По оси абсцисс—изменение ААСС в процентах, по оси ординат—номер перфузируемой фракции. *—данные с достоверностью $P < 0,05$.

200 г×10 мин. Агрегация тромбоцитов изучалась по методу Вопп [3] на агрегометре «Payton» (США) с использованием в качестве агрегантов АДФ ($2 \cdot 10^{-4}$ М), адреналина ($1 \cdot 10^{-4}$ М), коллагена (2 мг/мл). Исследуемые β -адреноблокаторы использовались в концентрациях 10^{-3} — 10^{-6} М.

Изучение ААСС проводилось на общей сонной артерии кошек. Удалялся отрезок артерии длиной 2,5—3 см с обеих сторон, через один из них 4-кратно перфузировали физиологический раствор, после каждой фракции которого пропускали БТП и исследовали ее на агрегометре. Через другую артерию перфузировали в I фракции физиологический раствор, а во II, III и IV — исследуемое вещество. Сосуд между ними обязательно промывали, чтобы исключить влияние вещества непосредственно на тромбоциты плазмы, и после промывки перфузировали БТП, которую также исследовали на агрегометре. Таким образом, для исследования ААСС мы применяли не просто метод однократной оценки, а динамический метод, позволяющий наблюдать более или менее плавное снижение ААСС (рисунок). Это явление свидетельствует об уменьшении способности сосудистой стенки синтезировать простаглицлин либо о повреждении эндотелия под действием тромбоцитов и факторов плазмы. Преимуществом этого метода оценки ААСС является приближение условий эксперимента к реалиям кровотока, моделирование ситуаций, которые могут возникнуть при стрессе, атеросклерозе и т. д.

Результаты и обсуждение

Изучение влияния β -адреноблокаторов на агрегацию тромбоцитов показало, что способность подавлять агрегацию, индуцированную различными агрегантами, проявляют только $\beta_1\beta_2$ -адреноблокаторы (пропранолол, альпренолол, тимолол). Селективный β_1 -антагонист (атенолол) не оказывает существенного воздействия на кровяные пластинки.

Величина EC_{50} антиагрегантного эффекта β -адреноблокаторов

β -адреноблокаторы	Индукторы агрегации		
	АДФ	адреналин	коллаген
Пропранолол	$(2,6 \pm 0,4) \cdot 10^{-4}$	$(6,9 \pm 0,7) \cdot 10^{-5}$	$(8,9 \pm 0,5) \cdot 10^{-5}$
Тимолол	$(3,7 \pm 0,8) \cdot 10^{-3}$	$(6,1 \pm 0,4) \cdot 10^{-4}$	$(5,5 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$
Альпренолол	$(4,2 \pm 0,6) \cdot 10^{-4}$	$(7,8 \pm 0,5) \cdot 10^{-5}$	$(6,6 \pm 0,6) \cdot 10^{-4}$
Атенолол	нет эффекта	нет эффекта	нет эффекта

(таблица). Эти данные соответствуют наблюдениям других авторов [4] и свидетельствуют о наличии на мембранах тромбоцитов только β_2 -подтипа адренорецепторов.

Однако данные о влиянии препаратов на агрегацию тромбоцитов еще не позволяют полностью охарактеризовать их терапевтическое значение, поскольку модулирующие функции крови в целом организме во многом зависят от взаимодействия с сосудистой интимой. Что касается модуляторов β -адренорецепторов, то их влияние на ААСС еще не уста-

новлено. Поэтому для выявления их терапевтической ценности на втором этапе исследования мы проанализировали влияние ряда агонистов и антагонистов β -адренорецепторов на ААСС, выявив достаточно сложную картину. Пропранолол ($\beta_1\beta_2$ -антагонист) обладает выраженной способностью увеличивать ААСС, причем, что особенно важно, относительно высокий уровень ААСС сохраняется даже в III—IV фракциях плазмы. Атенолол (β_1 -антагонист) не обладает таким эффектом, и хотя в I—II фракциях наблюдается некоторое увеличение ААСС, оно быстро снижается. Возможно, это связано с тем, что, как и на тромбоцитах, популяция β -адренорецепторов в эндотелии, ответственная за синтез простагличлина и других антиагрегантов, в основном представлена β_2 -подтипом. Некоторый эффект атенолола, который может считаться отражением его неспецифического воздействия, вероятно, связан с мембраностабилизирующей способностью. Изадрин ($\beta_1\beta_2$ -агонист) в отличие от пропранолола не только не уменьшает, но и, наоборот, ускоряет истощение ААСС на 30—40% начиная с I фракции (рисунок).

Полученные данные показывают, что активация β -адренорецепторов является фактором, обуславливающим развитие дисфункции сосудистого эндотелия с понижением его антиагрегантной активности. Известно, что катехоламины обладают такой способностью [1, 2]. Исходя из вышесказанного эффекта изадрина, можно допустить, что активация катехоламинов связана как с их влиянием на α -, так и на β -адренорецепторы. Чтобы уточнить значение β -адренорецепторов, было проведено сравнение действия адреналина на ААСС в контроле и в присутствии пропранолола. Как видно на рисунке, адреналин резко ускоряет истощение ААСС начиная с I фракции, и практически со II фракции она близка к нулю. В присутствии пропранолола это воздействие адреналина значительно ослабевает, хотя и не исчезает.

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что функциональное состояние системы тромбоцит-сосудистая стенка находится под сложным адренергическим контролем и катехоламины приводят к расстройству равновесия между тромбоцитами и сосудом при активации β -адренорецепторов. Отсюда ясно, что благоприятный терапевтический эффект β -адреноблокаторов, в частности пропранолола, при сердечно-сосудистых заболеваниях, для которых характерна глубокая дисфункция тромбоцитарно-сосудистых взаимодействий, в какой-то мере определяется их влиянием на агрегацию тромбоцитов и ААСС.

НИИ фармакологии кровообращения
при кафедре фармакологии Ереванского
медицинского института

Поступила 10/1 1988 г.

Կ. Ս. ՔՈՒՄԱՍՅԱՆ

ԱՆՈՒԻ ՊԱՏԻ ՀԱԿԱԱԳՐԵԳՄԱՏՅՈՒՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԳԱՎՈՐՄԱՆ
 β -ԱԴՐԵՆԵՐԳԻԿ ՄԵԽԱՆԻԶՄԸ

Հետազոտությունները ցույց տվեցին, որ β ռոմբոցիտների ագրեգացիան
ընկճելու հատկությունով օժտված են միայն $\beta_1\beta_2$ -ադրենոլիտիկ դեղամիջոց-

ները: Մյուս կողմից $\beta_1\beta_2$ -ադրենոլիտիկները զգալիորեն բարձրացնում են անոթի պատի հակաագրեգատային ակտիվությունը:

Համաձայն ստացված տվյալների β -ադրենոլիտիկների β երապակտիկ արդյունավետությունը սիրտ-անոթային հիվանդությունների ժամանակ որոշակիորեն պայմանավորված է նրանց անոթի պատի հակաագրեգատային ակտիվության բարձրացմամբ և β րոմբոցիտների կաշիւիւթյան նվազմամբ:

K. S. TOUMASSIAN

β -ADRENERGIC MECHANISM OF REGULATION OF THE VASCULAR WALL'S ANTIAGREGATIVE ACTIVITY

It is established that the favourable therapeutic effect of β -adrenergic blocking agents, particularly propranolol at cardiovascular diseases, is due to their influence upon the aggregation of thrombocytes and on the antiagregative activity of the vascular wall.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В. П., Лакин К. М., Лукьянова Т. Н. и др. Фармакол. и токсикол., 1980, XLIII, 1, с. 381.
2. Габриелян Э. С., Айвазян А. Г. Фармакол. и токсикол., 1986, XLIX, 1, с. 56.
3. Born G. V. R. Nature, 1952, 194, 9, 927.
4. Nesat R., Jancinova V., Petricova M. Gen. Physiol. and Biophysic., 1983, 2, 353.

УДК 612.112.94

Н. М. БАСМАДЖЯН, А. В. ЗИЛЬФЯН, Р. С. БАБЛОЯН,
М. С. ПЕТРОСЯН, Р. А. ДОВЛАТЯН

ВЛИЯНИЕ ПРОДУКТОВ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ ТИМУСА НА СОСТОЯНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ТКАНЕВОГО КРОВотоКА

Методом радиоизотопной индикации изучено влияние продуктов жизнедеятельности лимфоцитов (ПЖЛ) тимуса интактных крыс на состояние периферического тканевого кровотока. Показано, что однократное внутривенное введение общего пула ПЖЛ и его отдельных фракций сопровождается более быстрым выведением радиоизотопной метки из мышечного депо и ускорением локального тканевого кровотока.

Выявлена принципиально новая точка зрения о биологической роли ПЖЛ тимуса в реализации обменных процессов на уровне конечного звена сосудистой системы — микроциркуляторного русла.

В настоящее время продуцируемые лимфоцитами вилочковой железы медиаторы и гормоноподобные факторы рассматриваются в качестве биологически активных веществ (БАВ), предназначенных для «внутреннего» пользования, т. е. спектр их действия распространяется исключительно на иммунную систему [6, 9]. Однако не исключено, что действие вырабатываемых тимусом БАВ прямо или косвенно распространяется на другие интегративные системы организма, в том числе и на сердечно-сосудистую. В настоящее время влияние вилочковой железы на различные компоненты сердечно-сосудистой системы изучено срав-