

Чувствительность аорты крыс к папаверину, дротаверину, кофеину и нитропруссиду натрия при ранней гипокинезии

А.В. Байков

Кафедра фармакологии ЕрГМУ им. М. Гераци

375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: гипокинезия, крысы, папаверин, дротаверин, кофеин, нитропруссид натрия, изолированные сосуды, аорта

Развитие современной цивилизации характеризуется стремительным увеличением темпов научно-технического прогресса, механизации и автоматизации производства и быта, что, наряду с несомненными преимуществами, приводит к значительному сокращению подвижности и мышечной активности – гипокинезии (ГК) и ставит организм человека в необычные для него условия жизни. На рубеже третьего тысячелетия представления медицинских и биологических наук о патогенезе возникающих при ГК и адаптивных реакций неоднозначны, а порой и противоречивы, что осложняет разработку принципов профилактики и лечения последствий ГК [10–12, 18]. В связи с этим изучение механизмов гипокинетических расстройств, разработка методов и средств профилактики и лечения являются одной из задач современной медицины.

Фармакологические аспекты ГК включают два основных направления: с одной стороны, это изучение особенностей действия широко применяемых в клинической практике лекарственных средств, а с другой – выяснение возможности фармакокоррекции гипокинетических сдвигов [9,14]. Весьма важным и интригующим фактом является то обстоятельство, что имеющиеся данные относятся к ограниченному кругу фармпрепаратов и зачастую противоречивы [2,7, 13–15, 17].

Неоспоримым и общепринятым является утверждение о том, что ограничение двигательной активности является важнейшим фактором риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [1, 10]. В связи с этим выяснение особенностей действия вазоактивных лекарственных средств имеет не только теоретическое значение, но и, бесспорно, приобретает очевидное прикладное значение.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния папаверина, дротаверина, кофеина и нитропруссид натрия на сократимость изолированных сосудов крыс в условиях ГК.

Материал и методы

В эксперименте использовались белые беспородные крысы обоих полов массой 170–220г (n=24). Лабораторные животные были произвольно распределены на 2 группы. Контрольная группа животных содержалась в обычных условиях вивария, а крысы экспериментальной группы – в индивидуальных тесных клетках из плексигласа для моделирования ГК в течение 15 суток [5]. Нами был использован метод изолированных органов для изучения сократимости сосудов *in vitro* по Блаттнеру [4]. В эксперименте использовались изолированные кольца из брюшной и грудной части аорты крыс толщиной 2 мм, соединенные платиновыми скобами. Исходная нагрузка на препарат составляла 0,6–0,8 г. В качестве перфузионного раствора использовался аэрируемый карбогеном буферный раствор Кребса-Хенселейта при t 36,5–37,0°C и pH 7,38–7,42 следующего состава: NaCl – 6,89 г, KCl – 335 мг, CaCl₂ – 277 мг, MgSO₄·7H₂O – 246 мг, KH₂PO₄ – 136 мг, NaHCO₃ – 2,1 г, глюкоза – 1,08 г (в 1 л раствора). Регистрация изотонических сокращений изолированных аортальных колец проведена аппаратом Isotonische Messeinrichtung, Германия. Оценивалось уменьшение амплитуды фенилэфрин-индуцированных сокращений под влиянием папаверина, дротаверина, кофеина и нитропруссид натрия. Фенилэфрин использовался в концентрации 10⁻⁷ М, папаверин – 10⁻⁵ М, кофеин – 10⁻⁴ М, дротаверин – 10⁻⁶ М. Дилататоры добавлялись на вершине фенилэфринового сокращения. Статистическая обработка данных проведена t-тестом Стьюдента (двухвыборочной разновидностью с неравными дисперсиями) с использованием Microsoft Excel 2000 [6].

Результаты и обсуждение

В группе животных с ограничением двигательной активности отмечается достоверное снижение выраженности дилаторного ответа изолированных аор-

тальных колец на добавление в буферный раствор папаверина, дротаверина и кофеина в тех же концентрациях (рис. и таб.). Однако в условиях ГК продолжительностью 15 суток изменение величины дилата-

торного ответа изолированного препарата аорты лабораторных крыс на добавление нитропрусида натрия имеет противоположную направленность – отмечается тенденция к увеличению.

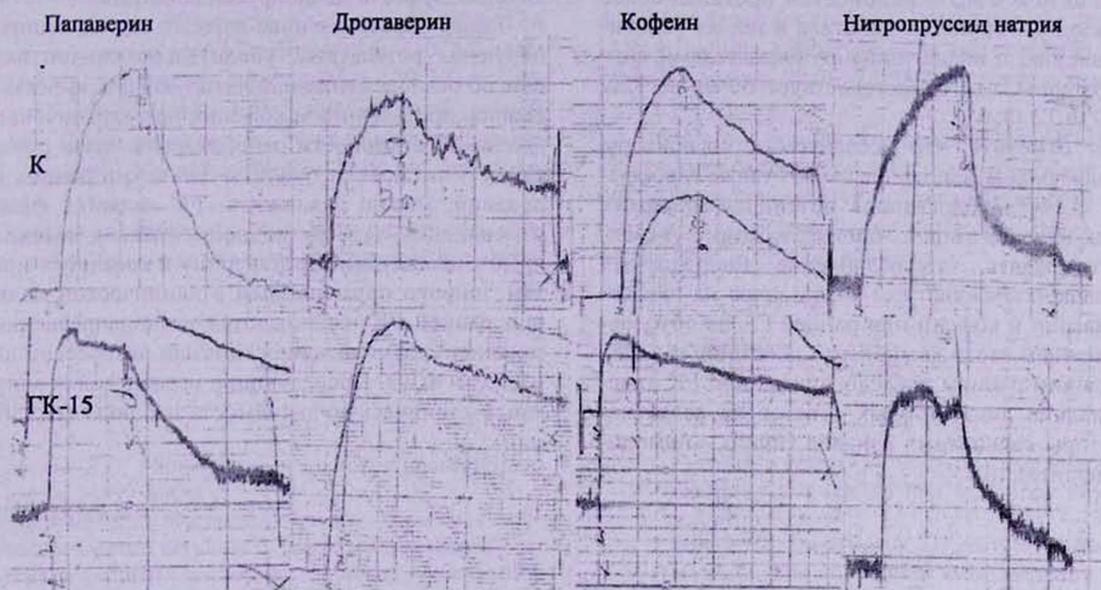


Рис. Амплитуда фенилэфрин-индуцированных сокращений под влиянием папаверина, дротаверина, кофеина и нитропрусида натрия в условиях гипокинезии

Таблица

Уменьшение амплитуды фенилэфрин-индуцированных сокращений под влиянием папаверина, дротаверина, кофеина и нитропрусида натрия в условиях гипокинезии

Группа	Папаверин	Дротаверин	Кофеин	Нитропруссид натрия
Контроль	101,30 ± 6,98% (n=9)	49,97 ± 15,83% (n=9)	38,47 ± 11,19% (n=10)	79,40 ± 11,28% (n=10)
ГК 15 суток	87,04 ± 11,29%* (n=12)	29,78 ± 7,33%* (n=12)	22,90 ± 7,01%* (n=11)	91,56 ± 3,05% (n=12)

* $p < 0,05$ в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы

Каковы же возможные объяснения обнаруженных сдвигов? Считаем необходимым отметить, что выбор фармакологических агентов не случаен – имеется очевидное сходство мишеней их действия. Основным механизмом дилататорного действия папаверина, дротаверина и кофеина, как известно, является угнетение фосфодиэстераз (ФДЭ) циклических нуклеотидов. Притом папаверин и кофеин ингибируют практически все изоферменты семейства ФДЭ циклических нуклеотидов, тогда как дротаверин является селективным ингибитором ФДЭ IV. Как известно, нитропруссид натрия является донатором оксида азота. По нашему

мнению, обнаруженные в ходе данного исследования сдвиги свидетельствуют о разнонаправленном изменении активности и/или экспрессии изоферментов ФДЭ циклических нуклеотидов. Очевидно снижение активности и/или экспрессии цАМФ ФДЭ в условиях ГК, т.к. селективный ингибитор цАМФ ФДЭ – дротаверин и неселективные ФДЭ ингибиторы – папаверин и кофеин в экспериментальной группе животных проявляли достоверно более слабое действие против контроля, что, возможно, может быть следствием увеличения содержания внутриклеточного Ca^{2+} при ГК [1]. Ca^{2+} угнетает аденилатциклазу [16], что, по нашему мне-

нию, опосредованно может привести к down-регуляции цАМФ ФДЭ. Весьма интересно отметить, что, согласно нашим ранним исследованиям в экспериментах с аналогичным протоколом селективный ингибитор цГМФ ФДЭ – винпоцетин проявлял более сильное вазодилатирующее действие в тех же условиях по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы, что свидетельствует об up-регуляции цГМФ ФДЭ [3, 8].

Следует отметить, что исследуемые ингибиторы ФДЭ циклических нуклеотидов имеют также слабо выраженные свойства блокаторов потенциалзависимых кальциевых каналов типа L, однако, можно с уверенностью утверждать, что ослабление дилататорных ответов гладкой мускулатуры аорты крыс на папаверин, дротаверин и кофеин при ранней ГК не обусловлено изменением этого компонента действия, так как, согласно нашим ранним исследованиям, при ГК отмечается усиление дилататорных ответов на селективные блокаторы кальциевых каналов типа L – нимодипин и циннаризин [8].

Вероятно, снижение цАМФ может быть ответственным за повышение уровня активности и/или экспрессии растворимой гуанилатциклазы при ГК, что можно рассматривать как возможный механизм увеличения эффекта нитропруссиды натрия.

Таким образом, в ходе данного исследования были получены результаты, убедительно свидетельствующие об ослаблении вазодилатирующего эффекта папаверина, дротаверина и кофеина при ограничении двигательной активности лабораторных крыс сроком 15 суток. Учитывая результаты данного и ранних исследований, можно заключить: ГК является фактором, изменяющим чувствительность гладких мышц аорты крыс к папаверину, дротаверину и кофеину – препаратам, широко применяемым в клинической медицине; при ранней ГК наблюдаются разнонаправленные изменения уровня активности и/или экспрессии цАМФ и цГМФ ФДЭ. Последующие исследования могут выявить клиническую значимость наблюдаемых изменений.

Поступила 28.11.05

Աճեցողության մեկուսացված աորտայի զգայունությունը պապավերինի, դրոտավերինի, կոֆեինի եւ նատրիումի նիտրոպրուսիդի նկատմամբ վաղ սակավաշարժության ժամանակ

Ա.Վ. Բայկով

Հետազոտության նպատակն էր պարզել վաղ սակավաշարժության ազդեցությունը պապավերինի, դրոտավերինի, կոֆեինի և նատրիումի նիտրոպրուսիդի նկատմամբ առնետների անոթների զգայունության վրա:

Հետազոտությունները կատարվել են երկու սեռի 170-200 գ. կշռով 24 լաբորատոր առնետների վրա: Առնետների ստուգիչ խումբը պահվում էր սովորական կենդանանոցային պայմաններում, իսկ փորձարարականը՝ անհատական մեղ պլեբսիզասե վանդակներում 15 օրվա ընթացքում՝ սակավաշարժության մոդելավորման համար: Գնահատվում էր պապավերինի / 10^{-3} Մ/, դրոտավերինի / 10^{-6} Մ/, կոֆեինի / 10^{-4} Մ/ և նատրիումի նիտրոպրուսիդի / 10^{-8} Մ/ ազդեցության մերքո մեկուսացված աորտայի օղերի /ՄՍՕ/ ֆենիլէֆրին-մակացված / 10^{-7} Մ/ կծկման ամպլիտուդի նվազեցման աստիճանը:

Վաղ սակավաշարժության ժամանակ դիտվում է

ՄՍՕ զգայունության նվազում պապավերինի, դրոտավերինի, կոֆեինի նկատմամբ: Ֆենիլէֆրին-մակացված կծկման ամպլիտուդի նվազումը վաղ սակավաշարժության ժամանակ կազմեց պապավերինի համար՝ $87,041 \pm 1,29\%$ (ստուգիչ խմբում՝ $101,31 \pm 6,98\%$), դրոտավերինի համար $22,90 \pm 7,01\%$ (ստուգիչ խմբում՝ $49,47 \pm 15,83\%$), կոֆեինի համար $22,90 \pm 7,01\%$ (ստուգիչ խմբում՝ $38,471 \pm 1,19\%$; $p < 0,05$): Ի հակառակը՝ նատրիումի նիտրոպրուսիդի համոդեպ զգայունությունը դրսևորում է աճի միտում սակավաշարժության այս շրջանում:

Հաշվի առնելով այս և մախկին հետազոտությունների արդյունքները, կարելի է եզրակացնել, որ սակավաշարժությունը հանդիսանում է առնետների մեկուսացված աորտայի հարթ մկանների պապավերինի, դրոտավերինի, կոֆեինի նկատմամբ զգայունության փոփոխության գործոն:

The sensitivity of rat isolated aorta to papaverine, drotaverine, caffeine and sodium nitroprusside in conditions of early hypokinesia

A.V. Baykov

The aim of this study was to reveal the influence of early hypokinesia on rat vessels' sensitivity to papaverine,

drotaverine, caffeine and sodium nitroprusside.

The experiments were performed on 24 mongrel rats of both sexes weighing 170-200 g. The control group of rats was placed under ordinary vivarium conditions and the experimental group – in individual narrow plexiglas cages for simulation of hypokinesia during 15 days. The ability of papaverine (10^{-3} M), drotaverine (10^{-6} M), caffeine (10^{-4} M) and sodium nitroprusside (10^{-8} M) to decrease the isotonic contractions' amplitude of isolated aortic rings (IAR), precontracted by adding phenylephrine (10^{-7} M) to Krebs-Henseleit buffer solution, has been estimated.

A decrease in sensitivity of IAR to papaverine, drotaverine and caffeine was observed during early hypokinesia.

The decrease in the amplitude of phenylephrine-induced contraction appears to be $87.04 \pm 11.29\%$ against $101.31 \pm 6.98\%$ in control group for papaverine, $29.78 \pm 7.33\%$ against $49.47 \pm 15.83\%$ in control group for drotaverine, $22.90 \pm 7.01\%$ ($p < 0.05$) against $38.47 \pm 11.19\%$ in control group for caffeine. In contrast, the sensitivity of IAR to sodium nitroprusside is increased ($91.56 \pm 3.05\%$ ($p > 0.05$) against $79.40 \pm 11.28\%$ in control group) during early hypokinesia.

Taking into account the results of the current and previous works, we can conclude that hypokinesia is a factor that changes the sensitivity of rat aortic smooth muscles to papaverine, drotaverine and caffeine – drugs which are widely used in clinical medicine.

Литература

1. Акопян В.П. Гипокинезия и мозговое кровообращение. М., 1999, 240 с.
2. Ахапкина В.И. Фармакологическая коррекция циркадного ритма активности симпатoadренальной системы в условиях антиортостатической гипокинезии. Тез. докл. конф. "Гипокинезия. Медицинские и психологические проблемы". М., 1997, с. 7.
3. Байков А.В., Джуга А., Баласанян Г.А., Саядян А.Г. Изменение сократительных реакций изолированных сосудов крыс при ранней гипокинезии. Мат. IV Международной научно-практической конференции "Студенческая медицинская наука XXI века". Витебск, Республика Беларусь, октябрь, 2004, с. 17.
4. Блаттнер Р., Классен Х., Денерт Х., Деринг Х. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц. 1983, 208 с.
5. Грицук А.И., Данилова И.Г. Клетка для моделирования длительной гипокинезии у крыс. Косм. биол. авиакосм. мед. 1986, 5, с. 51.
6. Ланац С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев, 2000, 320 с.
7. Alekseev E.I. Morphofunctional changes in the adenohipophysis in suspended rats under the effects of support loads and retabolil. Aviakosm. Ekolog. Med., 2002, vol. 36, 4, p. 47.
8. Baykov A.V., Harutyunyan A.S. About the influence of vinpocetine, nimodipine and cinnarizine on rat isolated vessels in condition of hypokinesia, 19th IMSSC, Istanbul, Turkey, 2004: Abstract book, p. 136.
9. Booth F.W., Gordon S.E., Carlson C.J., Hamilton M.T. Waging war on modern chronic diseases: primary prevention through exercise biology, J. Appl. Physiol., 2000, vol. 88, p. 774.
10. Edgerton V.R., Roy R.R. Invited review: Gravitational biology of the neuromotor systems: a perspective to the next era, J. Appl. Physiol., 2000, vol. 89, p. 1224.
11. Fitts R.H., Riley D.R., Widrick J.J. Invited review: Microgravity and skeletal muscle, J. Appl. Physiol., 2000, vol. 89, p. 823.
12. Genton L., Dupertuis Y., Maillat A., Beaufre B., Di Nardo P., Elia M., Pichard C. Microgravity and weightlessness: experimental model accelerates nutritional pathology, Rev. Med. Suisse Romande, 2002, vol. 122, 7, p. 339.
13. Khakimov Z.Z., Mavlianov B.R., Rakhmanov A.Kh., Mavlianov I.R. The effect of phytin, benzonal and their combination administered prophylactically on the pharmacodynamics of drugs metabolized in the liver in hypokinesia, Eksp. Klin. Farmakol., 1992, vol. 55, 6, p. 58.
14. Mikhailov V.M. Hypokinesia as a risk factor in extreme conditions, Aviakosm. Ekolog. Med., 2001, vol. 35, 2, p. 26.
15. Noskov V.B., Goncharov I.V., Kovachevich I.V., Repenkova L.G., Kodratenko S.N., Starodubtsev A.K. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of furosemide during ordinary life activities and during head-down tilt hypokinesia in a healthy subject, Eksp. Klin. Farmakol., 1998, vol. 61, 4, p. 29.
16. Papapetropoulos A., Marczin N., Mora G., Milici A., Murad F., Catravas J. D. Regulation of vascular smooth muscle soluble guanylate cyclase activity, mRNA, and protein levels by cAMP-elevating agents, Hypertension, 1995, vol. 26, p. 696.
17. Shashko V.S., Modin A.Iu., Il'ina S.L., Sabaev V.V., Shashkov A.V., Potapov M.G. The pharmacological correction of hemodynamics during the simulation of the early period of adaptation to weightlessness, Aviakosm. Ekolog. Med., 1999, vol. 33, 3, p. 3.
18. Zhang L.F. Vascular adaptation to microgravity: what have we learned? J. Appl. Physiol., 2001, vol. 91, p. 2415.