

Сократительная активность аорты крыс с паратиреопривной гипокальциемией

А. В. Минасян, А. К. Гамбарян, К. Г. Дилбарян,
Д. Н. Худавердян

*Кафедра нормальной физиологии ЕГМУ им. М. Гераци
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: паратиреоидный гормон, паратиреоидэктомия, гипокальциемия, аорта, гладко-мышечные клетки, адреналин, папаверин, сокращение, расслабление

В последнее время особое внимание уделяется нарушению кальциевого обмена, рассматриваемого в качестве фактора риска в патогенезе различных заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых. Накопилось немало данных, свидетельствующих о различных гемодинамических сдвигах в условиях гипо- и гиперкальциемических состояний, вызванных нарушением в гормональной системе регуляции кальциевого метаболизма. Так, установлено, что паратиреоидный гормон (ПТГ) – один из основных регуляторов кальциевого обмена, влияет на различные гемодинамические показатели, в частности, на характер работы сердца, периферическое сопротивление, величину артериального давления [2,9,12,14]. Под влиянием ПТГ происходит усиление и учащение сердечной деятельности [2], расширение периферических сосудов, понижение артериального давления [9,14]. В противоположность этому есть данные, свидетельствующие о стойком повышении артериального давления у гиперпаратиреоидных лиц [8,10], которое снижалось после удаления околощитовидных желез [6]. Отмечены также отклонения в сердечной деятельности при гипопаратиреозе, проявляющиеся в виде желудочковой аритмии, изменениях со стороны ЭКГ [3,7]. Эти данные, свидетельствующие о взаимосвязи в деятельности кальцийрегулирующей и сердечно-сосудистой систем, не позволяют судить о сократительной активности сосудов и механизмах, лежащих в ее основе в условиях различных функциональных состояний гормональной системы регуляции кальциевого метаболизма. Между тем именно состоянием сосудистой системы и, в частности, ее миогенного звена функционирования определяется характер конечных системных гемодинамических реакций в тех или иных условиях. Исходя из этого, а также ключевой роли ионов кальция в процессе электромеханического сопряжения,

лежащего в основе сокращения и расслабления мышц, мы задались целью исследовать состояние сократительной активности изолированной аорты в условиях специфического нарушения кальций- фосфорного метаболизма, вызванного удалением околотитовидных желез (ОЩЖ).

Материал и методы

Исследования проводились на белых беспородных крысах-самцах массой 200-250 г, которые были разделены на контрольную ($n=15$) и опытную ($n=15$) группы. Опытную группу составляли животные, подвергшиеся под уретановым наркозом (1.15г/кг, в/б) удалению ОЩЖ. Животных брали в опыт через 5-7 дней после операции на фоне появления двигательных нарушений и обязательного понижения уровня кальция в крови. Под эфирным наркозом крыс обеих групп декапитировали и под контролем уровня общего ионизированного кальция и фосфора в крови в условиях *in vitro* изучали сократительную активность изолированных колец аорты методом изолированных сосудов [1]. Аорту, взятую из грудных и абдоминальных частей, после изолирования и очистки от окружающих тканей делили на кольца шириной 2 мм. В исследованиях использовались шесть изолированных колец, соединенных платиновыми скобами. Длина исследуемых колец аорты составляла около 1.2 см, а исходная нагрузка на препарат – 0.6 – 0.8г. В качестве перфузионного раствора использовался аэрированный карбогеном нормокальциемический буферный раствор Кребса-Хенселейта, имеющий при $t=37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ и $\text{pH}=7.38-7.42$ следующий состав: $\text{NaCl}-6.89$ г, $\text{KCl}-335$ мг, CaCl_2-277 мг, $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}-246$ мг, $\text{KH}_2\text{PO}_4-136$ мг, $\text{NaHCO}_3-2.1$ г, глюкоза-1.08 г (в 1 л aqua dist.).



Рис. 1. Кривые сокращения и расслабления изолированных колец аорты у контрольной (А) и партитиреопривной (Б) крыс в ответ на введение адреналина (10^{-5} M) и папаверина (10^{-4} M)

У крыс контрольной и опытной групп (рис.1) регистрировалась изотоническая сократительная активность изолированных аортальных

колец (на приборе "Isotoniche Messeinrichtung", Germany), индуцированная адреналином (10^{-5} М) и папаверином (10^{-4} М), в пересчете на инкубационную среду. Выбор доз этих веществ определялся имеющимися литературными данными, в которых они использовались. Амплитуда (сила) сокращения препаратов, в ответ на введение адреналина, оценивалась в абсолютных величинах (см) от исходного нулевого уровня, а эффект расслабляющего действия папаверина – по выраженному в процентах уменьшению амплитуды вызванного адреналином максимального сокращения, принимаемого за 100%. Длительность сокращения и расслабления оценивалась в минутах [1], при скорости протяжки ленты самописца 0.75 см/мин. Полученные данные представлены в виде $M \pm m$ (Standard Error). Статистическая достоверность данных оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Исследования показали, что у животных с удаленными ОЩЖ на фоне значительного понижения уровня ионизированного кальция (0.06 ± 0.015 ммоль/л против 0.32 ± 0.055 ммоль/л в контроле) и повышения уровня фосфора (3.6 ± 0.37 ммоль/л против 1.51 ± 0.18 ммоль/л в контроле) в крови наблюдается достоверное снижение индуцированной адреналином сократительной активности колец аорты по сравнению с интактными животными. Так, если в контроле амплитуда сокращения в среднем составляла 14.87 ± 1.1 см, то у опытной группы животных она уменьшалась до 9.2 ± 1.9 см ($p < 0.05$) (рис.2).

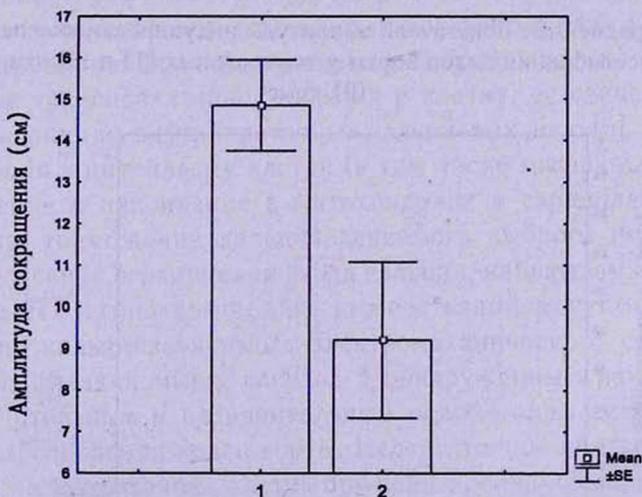


Рис. 2. Усредненные показатели амплитуды индуцированного адреналином (10^{-5} М) сокращения колец аорты у контрольных (1) и паратиреопривных (2) крыс

Как уже отмечалось, в ходе опыта производилась также регистрация индуцированного папаверином расслабления сосуда по амплитуде и длительности. Результаты опытов свидетельствуют о том, что у животных опытной группы незначительно снижается амплитуда расслабления (84.36 ± 4.61 % против 84.77 ± 3.21 % в контроле, $p > 0.05$) (рис.3). Вместе с тем наблюдалось удлинение сократительных и расслабительных (рис.4) эффектов изолированных колец аорты в ответ на введение адреналина и папаверина соответственно до 23 ± 3.8 мин против 13 ± 1.36 мин в контроле ($p < 0.05$) и 24 ± 3.5 мин против 18.3 ± 1.4 мин в контроле ($p > 0.05$).

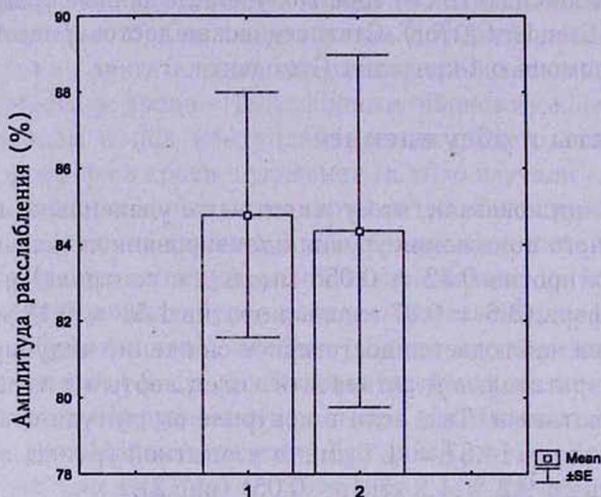


Рис. 3. Усредненные показатели амплитуды индуцированного папаверином (10^{-4} М) расслабления колец аорты у контрольных (1) и паратиреопривных (2) крыс

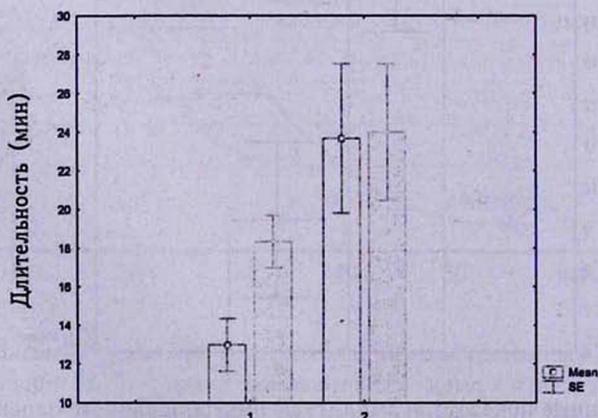


Рис. 4. Усредненные показатели длительности индуцированного адреналином (10^{-5} М) сокращения (светлые столбики) и папаверином (10^{-4} М) расслабления (темные столбики) изолированных колец аорты у контрольных (1) и паратиреопривных (2) крыс

Таким образом, в условиях специфической гипокальциемии, вызванной удалением ОЩЖ, происходит снижение как сократительной способности аорты, так и эффекта ее расслабления (незначительно), в ответ на введение адреналина и папаверина. Эти данные в определенной мере соответствуют исследованиям и других авторов, указывающих на прямую взаимосвязь между функциональной активностью сосудистой стенки и уровнем кальция в крови [13]. Обнаруженные нами эффекты могут быть интерпретированы с позиций тех процессов, которые развиваются в организме и тканях животных после удаления ОЩЖ. К таковым в первую очередь относятся дефицит ПТГ, гипокальциемия с гиперфосфатемией, а также системные метаболические нарушения. Данные литературы относительно влияния ПТГ на сердечно-сосудистую систему достаточно противоречивы, хотя большинство исследователей склоняется к мысли, что ПТГ вызывает расслабление гладких мышц сосудов, падение периферического сопротивления току крови, а соответственно и понижение кровяного давления [2,9,14]. Исходя из этого, надо полагать, что в условиях дефицита ПТГ, вызванного удалением ОЩЖ, должны наблюдаться противоположные эффекты, что не нашло подтверждения в наших исследованиях. Причиной подобного расхождения данных, как мы полагаем, может явиться то, что в условиях гипопаратиреоза и дефицита ПТГ в организме развивается комплекс вышеотмеченных нарушений, каждое из которых в отдельности и в системном взаимодействии может вызвать противоположные действию ПТГ эффекты. Как известно, наиболее ранним и специфичным нарушением при недостаточности ОЩЖ является гипокальциемия, анализ воздействия которой является, как мы полагаем, существенным в выявленных нами сосудистых реакциях. Как показано в ряде исследований [4], паратиреопривная гипокальциемия сопровождается нарушением механизмов транспорта ионов кальция в клетку, ее секвестрирования и высвобождения из внутриклеточных кальциевых депо [5]. Уменьшение входа кальция в цитоплазму клеток (в том числе мышечных), его перераспределение и накопление в митохондриях и саркоплазматическом ретикулуме, торможение кальцийзависимого выброса ионов кальция из депо в условиях ограничения входа кальция, наблюдаемые в условиях недостатка ПТГ и гипокальциемических состояний, могут быть причиной торможения кальцийзависимого электромеханического сопряжения и сокращения гладких мышц сосудов с обнаруженным нами соответственно значительным и незначительным ослаблением эффектов сокращения и расслабления колец аорты. Недостаточное поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки при паратиреоидной недостаточности может привести к подавлению торможения основного механизма, обеспечивающего электромеханическое сопряжение, торможению взаимодействия актиновых и миозиновых нитей и, в конечном счете, наруше-

нию процессов сокращения и расслабления мышц. Это находит свое подтверждение в исследованиях [11], где показано, что кальций, поступая в гладкомышечную клетку и образуя комплекс с кальмодулином, активирует киназу легких цепей миозина, их фосфорилирование, образование поперечных мостиков между актином и миозином, а соответственно и сокращение гладкомышечных волокон сосудов.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что реактивность гладкомышечных элементов стенки аорты (а возможно, и других сосудов) у паратиреопривных животных понижается, что проявляется ее относительно слабой ответной реакцией на действие адреналина и папаверина. Дальнейшие исследования позволят выяснить характер ответных реакций сосудистой системы животных с паратиреопривной гипокальциемией в условиях целостного воздействия на них указанных гуморальных факторов, что даст возможность определить, насколько сердечно-сосудистая система человека с подобным статусом подвержена гипо- или гиперергическим реакциям в ответ на эндо- и экзогенные воздействия.

Поступила 13.11.09

Աորտայի կծկողական ակտիվությունը հարվահանազերծված հիպոկալցեմիկ առնետների մոտ

Ա.Վ. Մինասյան, Հ.Կ. Ղամբարյան, Կ.Հ. Դիլբարյան,
Դ.Ն. Խուրազբերդյան

In vitro պայմաններում, օգտագործելով մեկուսացված անոթների մեթոդը, հետազոտվել է ստուգիչ և հարվահանազերծված առնետների աորտայի օղակների կծկողական ակտիվությունը: Արդյունքների վերլուծությունը ցույց տվեց, որ ի պատասխան ինկուբացիոն միջավայր՝ ադրենալինի (10^{-5} M) և պապավերինի (10^{-4} M) ներմուծման, փորձարարական առնետների աորտայի օղակներում տեղի է ունենում համապատասխանաբար կծկման հավաստի և թուլացման էֆեկտների անցանց նվազում, ինչպես նաև նրանց տևողության զգալի մեծացում:

Զննարկվում են բացահայտված էֆեկտների հնարավոր մեխանիզմները՝ նրանց կալցիումական փոխանակության հորմոնալ համակարգի կարգավորման խանգարման դեպքում դիտվող հիպո- և հիպերկալցեմիկ վիճակների համար ունեցած կլինիկական նշանակության առումով:

Aorta contractile activity in parathyroidectomized hypocalcemic rats

A.V. Minasyan, H.K. Ghambaryan, K.H. Dilbaryan, D.N. Khudaverdyan

With the usage of isolated vessels method, a comparative examination of contractile activity of isolated aorta rings *in vitro* was performed on control and parathyroidectomized rats. The analysis of contractile effects and relaxation of isolated aorta rings in response to addition of epinephrine (10^{-5} M) and papaverine (10^{-4} M) to the incubation medium revealed a correspondingly reliable decrease of contraction effects and insignificant reduction of relaxation effects, as well as evident prolongation of both effects.

The possible mechanisms of the revealed effects are discussed, which can be used in the clinical practice concerning hormonal disregulation of the calcium homeostasis observed in hypo- and hypercalcemic conditions.

Литература

1. *Блаттнер Р., Классен Х., Денерт Х., Деринг Х.* Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц. М., 1983, с. 158-161.
2. *Allen Nichols.* Actions of Parathyroid Hormone in the Cardiovascular System. *Galveston J. Blood Vessels*, 1987, vol. 24, p. 120-124.
3. *Basil M., Ru.* Dusky ECG abnormalities associated with hypocalcemia. *J. Chest*, 2001, vol. 119, p. 668-669.
4. *Boulebda N., Gairard A.* Characterization of endothelium-derived relaxing factor involvement in the potentiating effect of parathyroidectomy on norepinephrine-induced rat aortic contraction. *J. Fundam. Clin. Pharmacol.*, 1994, vol. 1, p. 43-53.
5. *Christopher B. Overgaard, Vladimir Dzavik* Inotropes and Vasopressors. Review of Physiology and Clinical Use in Cardiovascular Disease. *J. Circulation*, 2008, vol. 118, p. 1047-1056.
6. *Heyliger A., S., Sharma J., Weber C., Tangpricha V.* Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients. *J. Investigative Medicine*, 2009, vol. 57, p. 258-300.
7. *H. Singh, P. Muthaiah.* Idiopathic hypoparathyroidism. *Indian J. Radiol. Imaging*, 2001, vol. 11, p. 222-223.
8. *Jorde R. Svartberg, Sundsfjord J.* Serum parathyroid hormone as a predictor of increase in systolic blood pressure in males. *J. Hypertens.*, 2005, vol. 23, p. 1639-1644.
9. *Klaus-Dieter Schluter, Hans Michael Piper* Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Oxford J.*, 1998, vol. 37, p. 34-41.
10. *Patrik Anderson, Erik Rydberg, Ronnie Willenheimer* Primary hyperparathyroidism and heart disease—a review. *European Heart Journal*, 2004, vol. 25, p. 1776-1787.
11. *Rob H. P., Hilgers, Clinton R. Webb* Molecular aspects of arterial smooth muscle contraction: Focus on Rho. *J. Experimental Biology and Medicine*, 2005, vol. 230, p. 829-835.
12. *Roca-Cusachs A., DiPette DJ., Nickols GA.* Regional and systemic hemodynamic effects of parathyroid hormone: preservation of cardiac function and coronary and renal flow with reduced blood pressure. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1991, vol. 1, p. 110-118.
13. *Simonetti G, Mohaupt M.* Calcium and blood pressure. *J. Ther. Umsch.*, 2007, vol. 5, p. 249-252.
14. *Saglikes Y., Massry S.G., Iseki K., Nadler J. L., Campese V. M.* Effect of PTH on blood pressure and response to vasoconstrictor agonists. *Am. J. Physiol., Renal. Physiol.*, 1985, vol. 248, p. 674-681.