

Влияние паратиреоидного гормона на сократительную способность изолированной аорты крыс

А.В. Минасян

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

Ключевые слова: паратиреоидный гормон, гиперкальциемия, аорта, гладкомышечные клетки, адреналин, папаверин, сокращение, расслабление

В последние годы особое внимание привлекают нарушения 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 [3]. Согласно имеющимся данным [9, 11], паратиреоидный гормон (ПТГ) – один из основных регуляторов кальций - фосфорного обмена – влияет на характер работы сердца, периферическое сопротивление сосудов, величину артериального давления. Показано, что под влиянием ПТГ происходит усиление и учащение сердечной деятельности [5], расширение периферических сосудов и понижение артериального давления [8]. Однако имеются противоречивые данные о том, что гиперпаратиреоз ассоциируется с артериальной гипертензией и ПТГ включается в патогенетические механизмы развития гипертензии [7]. Эти исследования, 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 способности изолированной аорты под действием ПТГ.

Материал и методы

Исследования проводились на 34 белых беспородных крысах-самцах, массой 150-200 г. Под эфирным наркозом крыс декапитировали и под контролем уровня общего, ионизированного кальция и фосфора в крови в условиях *in vitro* изучали сократительную способность изолированных колец аорты методом изолированных органов [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 - 0.8 г. 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: NaCl–6.89 г, KCl–335 мг, CaCl_2 –277 мг, $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ –246 мг, KH_2PO_4 –136 мг, NaHCO_3 –2.1 г, глюкоза –1.08 г (в 1 л *aqua dest.*).

Регистрировалась изотоническая сократительная способность изолированных аортальных колец, полученных от животных контрольной группы ($n=17$) на приборе "Isotonische Messeinrichtung" (Germany). Сокращения изолированных колец аорты вызывали адреналином (10^{-5}M), для расслабления использовали папаверин (10^{-4}M), в пересчете на инкубационную среду. Выбор доз этих веществ определялся имеющимися литературными данными, в которых они использовались. Препараты, полученные от опытной группы крыс ($n=17$) изучались под действием тех же препаратов после предварительного добавления в инкубационную среду ПТГ (10^{-10}M). 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. Сравнивались

показатели сократительной и расслабляющей способности аортальных колец, взятых у здоровых крыс без и с добавлением в среду ПТГ. 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 на фоне добавления ПТГ (10^{-10} М) наблюдается достоверное снижение индуцированной адреналином сократительной способности колец аорты по сравнению с интактными животными. Так, если в контроле амплитуда сокращения в среднем составляла 15.6 ± 0.74 см, то у животных под действием ПТГ она уменьшалась до 4.65 ± 0.57 см ($p < 0.05$) (рис.1).

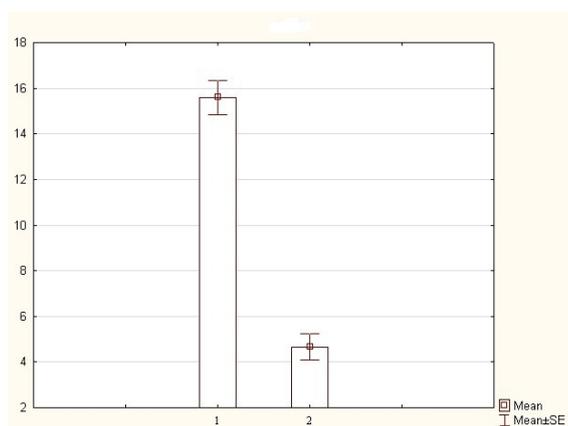


Рис. 1. Усредненные показатели амплитуды индуцированного адреналином (10^{-5} М) сокращения аортальных колец интактных крыс до (1) и после (2) добавления в инкубационную среду ПТГ (10^{-10} М)

Как уже отмечалось, в ходе опыта производилась также регистрация индуцированного папаверином расслабления сосуда по амплитуде и длительности. Результаты опытов свидетельствуют о том, что под действием ПТГ эффект расслабления аортальных колец, индуцированный папаверином, более выражен. Амплитуда расслабления сосуда на фоне ПТГ составляла 89 ± 7 % против 76 ± 4 % в контроле, $p < 0.05$ (рис.2).

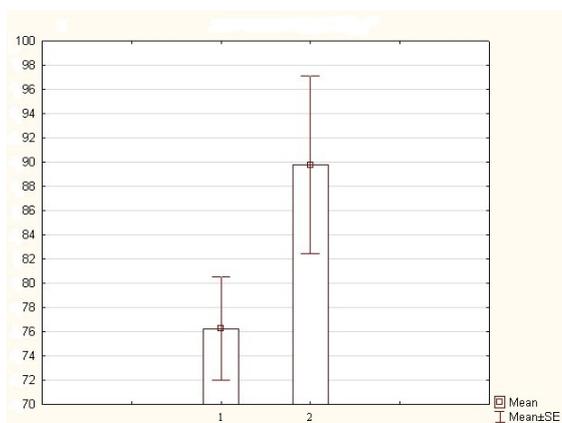


Рис. 2. Усредненные показатели амплитуды индуцированного папаверином (10^{-4} M) расслабления аортальных колец у intactных крыс до (1) и после (2) добавления в инкубационную среду ПТГ (10^{-10} M)

Вместе с тем наблюдалось удлинение сократительных эффектов изолированных колец аорты в ответ на введение адреналина до 15.88 ± 1.23 мин против 13.8 ± 1.58 мин в контроле ($p > 0.05$) и укорочение расслабительных эффектов изолированных колец аорты в ответ на введение папаверина до 14.12 ± 1.15 мин против 16.76 ± 1.35 мин в контроле ($p < 0.05$) (рис. 3).

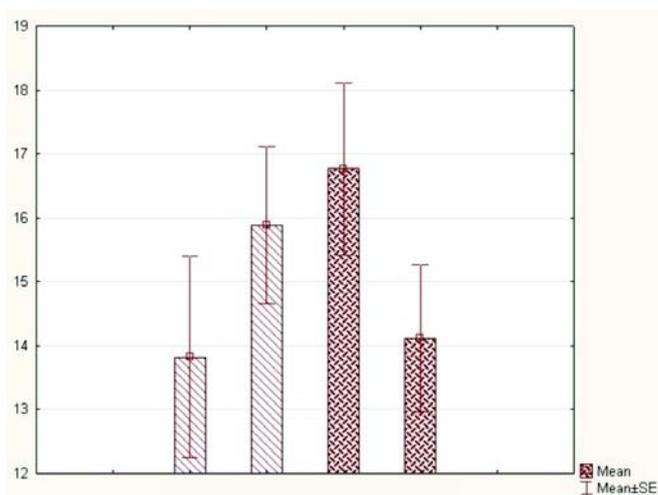


Рис. 3. Усредненные показатели длительности индуцированного адреналином (10^{-5} M) сокращения (светлые столбики) и папаверином (10^{-4} M) расслабления

(темные столбики) изолированных аортальных колец у интактных крыс до (1) и после (2) добавления в среду ПТГ (10^{-10} М)

Таким образом, на фоне добавления ПТГ в перфузионный раствор наблюдается снижение сократительной способности колец аорты и повышение эффекта расслабления в ответ на введение адреналина и папаверина. Взаимосвязь между функциональной активностью сосудистой стенки и уровнем кальция очевидна и доказана многими исследователями [3, 11]. Ранее Д. Н. Худавердяном и Ю. Я. Чурсиной [3] было установлено, что в условиях функционирования целостного организма эндогенный ПТГ выполняет роль специфического модулятора сосудистого тонуса и предохраняет сосуд от чрезмерных вазоконстрикторных реакций в ответ на действие избыточных концентраций вазоактивных агентов (например, при стрессе) [2]. Результаты наших исследований созвучны данным и других авторов, где показано понижение сократительной активности изолированного сосудистого сегмента, вызванной рядом сократительных агентов (КСI, норадреналин, аргинин-вазопрессин), под влиянием надпороговых концентраций ПТГ [10].

Установленный нами эффект, по-видимому, связан с тем, что в условиях изолированного сосуда ПТГ действует на специфические рецепторы в стенке сосудов (ПТГр-1 и ПТГр-2), которые связаны с G-протеином (как с Gq, так и Gs), поэтому, в зависимости от концентраций ПТГ может вызывать противоположные эффекты – вазоконстрикцию или вазодилатацию.

Воздействуя на ПТГр-2, которые связаны с Gs-протеином, ПТГ увеличивает содержание цАМФ в гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов, тем самым способствуя блокированию входа кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа [8]. Этим, возможно, и объясняется установленное нами понижение сократительной способности аорты. То есть ПТГ при его экзогенном применении может привести к закрытию части каналов L-типа, ответственных за формирование исходного сосудистого тонуса, и тем самым – к расслаблению сосуда или ограничению степени сократительной вазомоторной реакции в ответ на действие адреналина. Каков механизм этого феномена – на данном этапе исследования трудно сказать. Возможно, вазорелаксация связана с блокированием ПТГ-зависимых хеморецепторов повышенными концентрациями ПТГ, так как существует мнение, что часть медленных кальциевых каналов (как и быстрых) находится под двойным контролем – и мембранного потенциала, и хеморецепторов [4].

Есть также данные о том, что ПТГ усиливает продукцию сосудорасширяющего вещества – NO (активирует NO синтазу, NOS). И вполне допустимо, что при добавлении ПТГ в перфузионный раствор, сократительные эффекты лоскута аорты подавляются, а расслабляющие – становятся более выраженными [6].

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что реактивность гладкомышечных элементов стенки аорты (а возможно, и других сосудов) под действием ПТГ изменяется, что проявляется ее относительно слабой сократительной и более выраженной расслабительной реакцией в ответ на действие адреналина и папаверина соответственно. Дальнейшие исследования с применением фармакологического (блокаторного) анализа позволят выяснить характер ответных реакций сосудистой системы животных при гиперпаратиреозе, что даст возможность определить, насколько эти процессы являются кальцийзависимыми.

Поступила 25.01.12

Պարաթիրեոիդ հորմոնի ազդեցությունը առնետների մեկուսացված աորտայի կծկողական ակտիվության վրա

Ա.Վ. Մինասյան

Օգտագործելով մեկուսացված օրգանների մեթոդը *in vitro* պայմաններում հետազոտվել է առնետների մեկուսացված աորտայի օղակների կծկողական ակտիվությունը մինչև և պարաթիրեոիդ հորմոն (ՊԹՀ) ավելացնելուց հետո: Արդյունքների վերլուծությունը ցույց տվեց, որ, ի պատասխան ինկուբացիոն միջավայր ադրենալինի ($10^{-5}M$) և պապավերինի ($10^{-4}M$) ներմուծման, ՊԹՀ ավելացնելուց հետո առնետների աորտայի օղակներում տեղի է ունենում կծկման էֆեկտների հավաստի նվազում, թուլացման էֆեկտների զգալի արտահայտվածություն, ինչպես նաև, համապատասխանաբար, կծկման և թուլացման տևողության կարճացում և երկարեցում՝ ի համեմատ մինչև ՊԹՀ ավելացնելը: Քննարկվում են բացահայտված էֆեկտների հնարավոր մեխանիզմները՝ հետազայում նախատեսելով կատարել ֆարմակոլոգիական վերլուծություն կալցիում շրջափակիչների կիրառմամբ:

The parathyroid hormone influence on the contractile activity of the isolated rat aorta

A.V. Minasyan

The contractile ability of the isolated rat aorta was studied in vitro before and after PTH application using the isolated organs method. Results show that in incubation media with addition of adrenaline (10^{-5} M) and papaverin (10^{-4} M) after PTH application in rat aorta take place the following: weakening of contractions and pronounced relaxation periods as well as increase in contractions duration and shortened relaxation, in comparison with the control media without PTH addition. The possible mechanisms of discovered effects are discussed.

Литература

1. Блаттнер Р., Классен Х., Денерт Х., Деринг Х. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц. М., 1983, с. 158-161.
2. Слепушкин В. Д., Лишманов Ю. Б., Золотов Г. К., Прум И. А. Современные представления о некоторых нетрадиционных нейроэндокринных механизмах стресса. Успехи физиол. наук, 1985, 16 (4), с. 106-118.
3. Худавердян Д. Н., Чурсина Ю. Я. Паратиреоидный гормон – эндогенный модулятор функциональной активности сосуда. Физиол. журн. им. И. М. Сеченова, 1996, 82 (4), с. 102-107.
4. Шуба М.ф. Пути и механизмы трансмембранного входа в гладкомышечные клетки ионов кальция, участвующих в активации сокращения. Физиол. журн. СССР, 1981, 27 (4), с. 533-541.
5. Allen Nichols Actions of Parathyroid Hormone in the Cardiovascular System. Galveston J. Blood Vessels, 1987, vol. 24, p. 120-124.
6. Boulebda N., Gairard A. Characterization of endothelium-derived relaxing factor involvement in the potentiating effect of parathyroidectomy on norepinephrine-induced rat aortic contraction. France, J. Fundam. Clin. Pharmacol., 1994, vol. 1, p. 43-53.
7. Brickman A.S., Nyby M.D. Parathyroid disease and hypertension. In: Laragh J.H., Brenner B.M. editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 1985, p.2263- 2279.
8. Klaus-Dieter Schluter and Hans Michael Piper Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. Oxford J., 1998, vol. 37, p. 34-41.
9. Rolf Jorde, Johan Sundsfjord, Egil Haug, Kaare H. Bonaa Relation between low calcium intake, parathyroid hormone and blood pressure. J. Hypertension, 2000, 35, p. 151-154.
10. Pang P. K. T., Yang M. C. M., Shew R., Tenner T. I. The vasorelaxant action of parathyroid hormone fragments of isolated rat tail artery. Blood Vessels, 1985, 22 (1), p. 57-64..
11. Simonetti G., Mohaupt M. Calcium and blood pressure. J. Ther. Umsch., 2007, vol. 5, p. 249-252.