

С. Б. ШИШКИН, А. Г. БАРАНОВ

РОЛЬ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ В МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ ПАПАВЕРИНА НА ИЗОЛИРОВАННЫЕ КОРОНАРНЫЕ АРТЕРИИ

Длительный опыт клинического и экспериментального изучения эффектов папаверина убеждает в том, что данный препарат является одним из лучших миотропных спазмолитиков, применяемых в современной медицине [6, 9, 12, 17, 18, 21, 22, 25—27]. Однако до сих пор остается мало изученным влияние папаверина на вне- и внутриклеточные фракции ионов кальция, при фармакомеханическом действии его на коронарные артерии [10, 13, 16, 24]. Учитывая это, мы решили исследовать вопрос о том, на какие именно фракции ионов кальция действует папаверин, проявляя свою фармакомеханическую активность в отношении гладкой мускулатуры коронарных артерий и связан ли данный процесс с изменением уровня цАМФ в мышечных клетках.

Методика. Опыты проводились на кольцеобразных отрезках, которые вырезались из крупных коронарных артерий собак, имеющих диаметр около 1,5 и ширину 1 мм. Сосудистый препарат закреплялся в ванночке с циркулирующим раствором Кребса, аэрирующимся 95% O₂ и 5% CO₂ и имеющим постоянную температуру 38°C и рН=7,4. Механическая активность сосудистой гладкой мускулатуры изучалась в изометрическом режиме при помощи механотрона типа 6МХС. Начальная нагрузка на сосудистый препарат составляла 1 г. Запись механограммы проводилась на самописце Н-39 со скоростью движения ленты 10 мм/мин. Эффекты папаверина в дозе 4·10⁻⁵ М изучались в гиперкалиевых растворах Кребса, содержащих 60 и 120 мМ КСl. Использовались растворы с нормальным содержанием ионов кальция и бескальциевые растворы с добавлением 1 мМ хелатона и 20 мМ хлористого марганца. Ионы марганца вводились в питательный раствор для блокады кальциевой проницаемости мембран гладкомышечных клеток [1, 5, 20]. Для активации фосфодиэстеразы гладкомышечных клеток использовали растворы Кребса, содержащие 10 мМ имидазола [3, 4, 8]. На 28 препаратах было произведено 224 замера.

Результаты. Под воздействием гиперкалиевых растворов гладкомышечные клетки коронарных артерий развивают определенное напряжение. В динамике роста напряжения можно выделить две компоненты: начальную—быструю и последующую—медленную (рис. 1 А). Повышение концентрации ионов калия в омывающем растворе от 60 до 120 мМ вызывает увеличение напряжения сосудистого препарата. Следует отметить, что прирост напряжения осуществляется в основном за счет начальной быстрой компоненты, время развития которой укорачивается. В бескальциевых растворах, содержащих ионы марганца, развитие напряжения значительно отличается от роста напряжения в нормальном растворе Кребса и характеризуется отсутствием быстрой фа-

зы и меньшей величиной (рис. 1 Б). Во всех примененных в опытах растворах папаверин вызывал статистически достоверно не отличающиеся по величине дилататорные реакции (табл. 1). Добавление в раствор Кребса имидазола потенцирует рост напряжения, развиваемого гладкомышечными клетками в ответ на гиперкалиевые воздействия (рис. 2). В среднем прирост напряжения составлял $156 \pm 19,4$ мг. Величина падения напряжения под влиянием папаверина составила в растворе Кребс+60 мМ КСl— $232 \pm 23,7$ мг, в растворе Кребс+60 мМ КСl+10 мМ имидазола— $336 \pm 25,8$ мг.

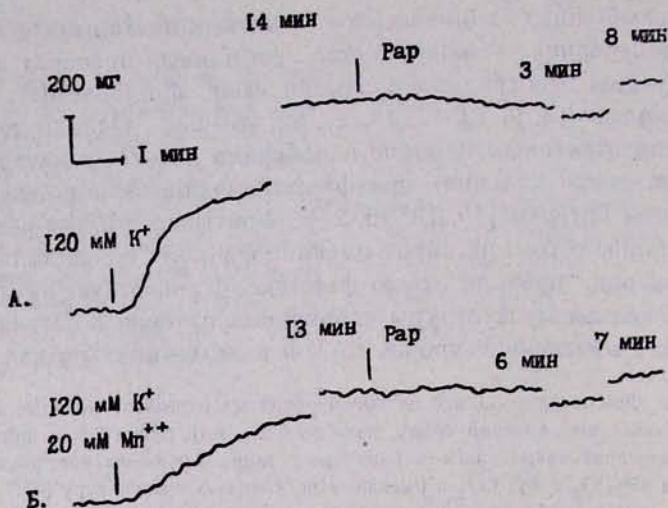


Рис. 1. Влияние папаверина на деполяризованную ионами калия гладкую мускулатуру коронарных артерий. А—эффект папаверина в гиперкалиевом растворе Кребс+120 мМ КСl; Б—эффект папаверина в гиперкалиевом растворе (120 мМ КСl) Кребс— Ca^{++} +20 мМ Mn^{++} ; Pap—папаверин в концентрации $4 \cdot 10^{-5}$ М. Стрелками обозначено введение в питательный раствор испытуемых веществ. В мин—время остановки движения ленты самописца. K^{+} —хлористый калий. Mn^{++} —хлористый марганец.

Обсуждение результатов. Полученные данные свидетельствуют о том, что деполяризация клеточных мембран гиперкалиевыми растворами является одним из путей активации сократительного аппарата исследованных гладкомышечных клеток. Наличие в динамике развития напряжения быстрой и медленной компонент, по-видимому, обусловлено существованием различно расположенных по отношению к продольной оси сосуда мышечных слоев. Согласно этому предположению, быстрая компонента вызывается циркулярно расположенными гладкомышечными клетками, а медленная—спирально расположенными [2]. Учитывая, что папаверин вызывает дилатацию деполяризационной гладкой мускулатуры, мы пришли к выводу, что данный препарат может оказывать действие на коронарные артерии минуя электрические процессы на мембране клеток, т. е. фармакомеханическим путем.

Для решения вопроса о том, на какие именно фракции ионов каль-

ция (вне- или внутриклеточные) действует папаверин, проявляя свою фармакомеханическую активность, были проведены эксперименты с использованием бескальциевых растворов, содержащих ионы марганца. В этих растворах рост напряжения в ответ на гиперкалиевые воздействия осуществляется при использовании лишь внутриклеточных фракций ионов кальция [1, 10]. Так как дилатация, вызываемая папаверином в гиперкалиевом растворе Кребс— $\text{Ca}^{++} \pm 20 \text{ мМ}$ MnCl_2 практически не отличается от дилатации в гиперкалиевом растворе Кребса, мы предположили, что папаверин проявляет свою фармакомеханическую активность, действуя в основном на внутриклеточные фракции ионов кальция. Такая точка зрения согласуется с данными о том, что папаверин, не влияя на вход ионов кальция в гладкомышечную клетку во время возбуждения мембраны, нарушает последующие этапы его внутриклеточной ионизации и взаимодействия с сократительным аппаратом [11, 19, 23].

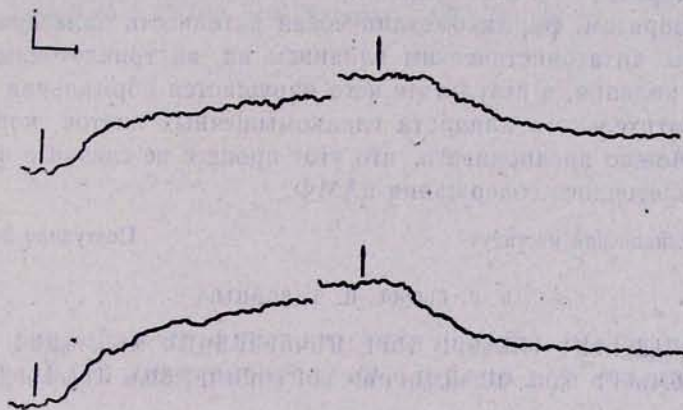


Рис. 2. Действие папаверина на гладкую мускулатуру коронарных артерий в присутствии имидазола. Верхняя запись—эффект папаверина в растворе Кребс+60 мМ КСl. Нижняя запись—эффект папаверина в растворе Кребс+60 мМ КСl+10 мМ имидазола. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

Согласно фосфодиэстеразной концепции папаверин ингибирует циклонуклеотид-фосфодиэстеразу и способствует внутриклеточному накоплению 3,5-АМФ, что способствует активации метаболизма, обеспечивающего энергией внутриклеточную транслокацию кальция и его изъятие из сократительных структур. Однако в последнее время появились данные, согласно которым в деполяризованной КСl гладкой мускулатуре, папаверин оказывает спазмолитическое действие, которое не связано с влиянием на уровень цАМФ [14, 15]. В. Н. Тихоновым было установлено, что процессы энергообеспечения не являются существенно необходимыми для расслабляющего действия папаверина на деполяризованную гладкую мускулатуру. Проведенные нами опыты с имидазолом показали, что дилататорные эффекты папаверина не умень-

Таблица 1

Влияние папаверина на изометрическое напряжение гладкомышечных клеток коронарных артерий

Питательные растворы	Прирост напряжения (в мг) при действии ионов калия		Падение напряжения (в мг) вызываемое папаверином ($4 \cdot 10^{-5}$ М)	
	60 мМ КСl	120 мМ КСl	60 мМ КСl	120 мМ КСl
Раствор Кребса	$432 \pm 32,6$	$611 \pm 34,2$	112 ± 21	$110,4 \pm 15,1$
Раствор Кребса— Ca^{++} +20 мМ Mg^{++}	$173,4 \pm 22$	$480 \pm 65,1$	$79,4 \pm 14,3$	$114,2 \pm 17,6$

шаются, а даже несколько увеличиваются при активации фосфодиэстеразы. Исходя из этого, можно предполагать, что фармакомеханическое действие папаверина, по-видимому, не связано с ингибированием фосфодиэстеразы, а, следовательно, и с влиянием на уровень цАМФ.

Таким образом, фармакомеханическая активность папаверина обусловлена его антагонистическим влиянием на внутриклеточные фракции ионов кальция, в результате чего нарушается нормальная деятельность сократительного аппарата гладкомышечных клеток коронарных артерий. Можно предполагать, что этот процесс не связан с изменением внутриклеточного содержания цАМФ.

Ижевский медицинский институт

Поступило 24/X 1977 г.

Ս. Բ. ՇԻՇԿԻՆ, Ա. Գ. ԲԱՐԱՆՈՎ

ԿԱԼՑԻՈՒՄԻ ԻՈՆՆԵՐԻ ԴԵՐԸ ՄԵԿՈՒՍԱՑՎԱԾ ՊԱՍԿԱԶԵՎ
ԶԱՐԿԵՐԱՎԵՆՐԻ ՎՐԱ ՊԱՊԱՎԵՐԻՆԻ ՆԵՐԳՈՐՈՒԹՅԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ցույց է տրված, որ պապավերինի ֆարմակոմեխանիկական ակտիվությունը պայմանավորված է նրա անտագոնիստական ազդեցությամբ կալցիումի իոնների ներքալցին մասերի վրա:

S. B. SHISHKIN, A. G. BARANOV

THE ROLE OF CALCIUM IONS IN THE EFFECT OF PAPAVERINE
ON THE ISOLATED CORONARY ARTERIES

S u m m a r y

The pharmacomechanical activity of papaverine is conditioned by its antagonistic effect on intracellular fractions of calcium ions.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Азин А. Л., Васильев А. Г., Плеханов И. П. Физиол. ж. СССР, 1974, 60, 5, 770.
2. Васильев А. Г. Тезисы VIII Уральской конференции физиологов, Уфа, 1977, 1, 82.
3. Григоревич Ю. А. Успехи биологической химии. М., Наука, 1976, 17, 102.
4. Луц В. Я. Бюлл. экспер. биол. и медицины, 1976, 82, 9, 1055.
5. Орлов Р. С.,

- Азин А. Л., Бразговский В. А., Игнатенко А. С., Плеханов И. П. Физиол. ж. СССР, 1975, 61, 10, 1458. 6. Тихонов В. Н. Фармакол. и токсикол., 1973, 36, 4, 421. 7. Тихонов В. Н. Фармакол. и токсикол., 1973, 36, 5, 557. 8. Ткачук В. А., Ритов В. Б., Северин С. Е. Биохимия, 1976, 41, 1704. 9. Трошина А. Е., Петров В. К., Тишкин В. С., Гулкин А. В. Науч. труды Рязанского мед. ин-та, 1976, 57, 117. 10. Шишкин С. Б., Баранов А. Г. Тезисы VIII Уральской конференции физиологов. Уфа, 1977, 1, 125.
11. Banerjee A. Arch. int. pharmacodyn. et ther., 1974, 207, 148. 12. Benigni R. Boll. Soc. It. Biol. Sper., 1934, 62, 9. 13. Burnstock G., Holman M., Prosser C. Physiol. Rev., 1963, 43, 482. 14. Demesy F., Stoclet C. Eur. J. Pharmacol., 1975, 31, 185. 15. Diamond J., Holmes G. Can. J. Physiol. and Pharmacol., 1975, 53, 1059. 16. Evans D., Schild H., Thesleff S. J. Physiol. (London), 1958, 143, 474. 17. Ferrari M. J. Pharm. Pharmacol., 1964, 62, 16. 18. Ferrari M., Gaspa U. Arch. int. Pharmacodyn., 1965, 216, 155. 19. Ferrari M. Pharm. res. comm., 1974, 6, 97. 20. Keene J., Seidel C., Bohr D. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1972, 139, 1083. 21. Kukovets W., Pösch G.-N.-Sch. Arch. pharmacol., 1970, 267, 189. 22. Miesel P., Rohde M., Rönfanz M., Teichmann H., Fermum R. Pharmazie, 1976, 31, 417. 23. Peiper V., Grebel L., Wende W. Pflüger. Arch., 1971, 330, 74. 24. Sperelakis N. Am. J. Physiol., 1962, 202, 731. 25. Takagi K., Takayanagi J., Kubota K., Toga F. Jap. J. Pharmacol., 1970, 398, 20. 26. Tashiro N., Tomita T. Brit. J. Pharmacol., 1970, 608, 39. 27. Tomiyama A., Takayanagi J., Takagi K. J. Pharm. and Pharmacol., 1973, 25, 65.