

1. Гаркавенко В. В., Гура Е. В., Лиманский Ю. П. Активация нейронов медиальных ядер таламуса кошки раздражением различных групп волокон тройничного нерва // Физиол. журн.—1986.—32, № 4.—С. 392—397.
2. Гаркавенко В. В., Гура Е. В., Лиманский Ю. П. Активация нейронов вентро-постеро-медиального ядра таламуса кошки раздражением различных групп волокон тройничного нерва // Там же.—1986.—32, № 6.—С. 748—752.
3. Гура Е. В., Гаркавенко В. В. Влияние стимуляции центрального серого вещества среднего мозга на ответы нейронов медиальных ядер таламуса // Нейрофизиология.—1987.—19, № 5.—С. 600—665.
4. Гура Е. В., Гаркавенко В. В. Влияние стимуляции центрального серого вещества среднего мозга на ответы нейронов вентро-постеро-медиального ядра таламуса у кошек // Там же.—1988.—20, № 5.—С. 00—00.
5. Гура Е. В., Яхница В. А., Лиманский Ю. П. Торможение рефлексов открывания рта кошки стимуляцией центрального серого вещества и ядер шва // Там же.—1984.—16, № 3.—С. 374—384.
6. Лиманский Ю. П. Структура и функции системы тройничного нерва.—Киев: Наук. думка, 1976.—255 с.
7. Робинер И. С. Кортикальная проекция ядер медиальной группы зрительного бугра и их функциональное значение // Журн. высш. нерв. деятельности.—1968.—18, № 5.—С. 886—894.
8. Серков Ф. Н., Казаков В. Н. Нейрофизиология таламуса.—Киев: Наук. думка, 1980.—260 с.
9. Alpsan D. The effect of the selective activation of different peripheral nerve fiber groups on the somatosensory evoked potentials in the cat // Electroencephalogr. and Clin. Neurophysiol.—1981.—51, N 5.—P. 589—598.
10. Alpsan D. Far-field somatosensory evoked potentials in response to selective stimulation of small diameter myelinated fibers in the cat // Exp. Brain Res.—1987.—66, N 3.—P. 664—666.
11. Berman A. L. The brain stem of the cat.—Madison etc.: The Univ. of Wisc. press, 1968.—175 p.
12. Bowsher D. Some afferent and efferent connections of the parafascicular-center medial complex // The thalamus / Eds. by D. P. Purpura, M. Yahr.—New York: Columbia Univ. press, 1966.—P. 99—127.
13. Dong W. K. Trigeminal evoked potentials: origins in the cat // Brain Res.—1982.—233, N 1.—P. 205—210.
14. Dubner R., Bennett G. J. Spinal and trigeminal mechanisms of nociception // Ann. Rev. Neurosci.—1983.—6.—P. 381—418.
15. Fields H. L. Brainstem mechanisms of pain modulation // Adv. in Pain Res. and Ther. / Eds. by L. Kruger, J. C. Liebeskind.—New York: Raven press, 1984.—6.—P. 241—252.
16. Nauta W. J. H., Whitlock D. G. An anatomical analysis of the non-specific thalamic projection system // Brain mechanisms and consciousness: A symposium.—Oxford, 1954.—P. 81—116.
17. Totibadze N. K., Moniava E. S. On the direct cortical connections of the nucleus centrum medianum thalamus // J. Comp. Neurol.—1960.—137, N 3.—P. 347—360.
18. Vyklicky L., Keller O., Brozek G., Butkhuzi S. M. Cortical potentials evoked by stimulation of tooth pulp afferents in the cat // Brain Res.—1972.—41, N 2.—P. 211—213.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила 09.11.87

УДК 612.155.12—06:512.89.014.46:615.217.24

Влияние α -адреноблокаторов на систему гемостаза

М. Г. Голубева, Т. М. Калишевская, Г. В. Башков, М. Е. Григорьева

Исследования, проведенные за последнее десятилетие, показали, что α -адренорецепторы в периферических органах и центральной нервной системе подразделяются на два типа — α_1 - и α_2 -адренорецепторы [6, 12]. В связи с тем, что ряд заболеваний, и прежде всего сердечно-сосудистая патология, сопровождаются активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы, блокаторы α -адренорецепторов широко используются для их лечения. Блокада α -адренорецепторов вызывает

дилатацию артерий и артериол со снижением периферического сопротивления, а также повышением венозного тонуса [12]. Наличие вено-тонического эффекта у α -адреноблокаторов, в частности у дигидрированных алкалоидов спорыньи — дигидроэрготоксина, дигидроэрготамина и других, позволило использовать их в сочетании с гепарином для профилактики венозных тромбозов в послеоперационный период [4].

Предыдущими исследованиями установлено, что профилактический эффект против тромбообразования, вызываемый неселективным α -адреноблокатором дигидроэрготоксином, не исчерпывается способностью улучшать венозный кровоток. Под действием блокатора наблюдаются существенные изменения системы гемостаза, проявляющиеся в увеличении антикоагулянтной и фибринолитической активности крови, обусловленные поступлением в кровоток активатора плазминогена из стенки сосудов при увеличении венозного тонуса [1, 7]. Наряду с неселективными α -адреноблокаторами α_1 -адреноблокатор — празозин нашел применение для лечения гипертонической болезни. Данных о влиянии его и других селективных α -блокаторов на состояние системы гемостаза нет. В связи с этим задачей настоящей работы было сравнительное изучение влияния селективных адреноблокаторов — празозина (α_1), йохимбина (α_2) и неселективного антагониста — дигидроэрготоксина (α_1 и α_2) на состояние системы гемостаза.

Методика

Опыты проводили на белых беспородных крысах средней массой 180—200 г. Празозин («Ogion», Финляндия, 2 мг/кг) и йохимбин («Fluka», ФРГ, 5 мг/кг) вводили через зонд в желудок. Дигидроэрготоксин («Srofa», Чехословакия, 1 мг/кг) вводили в яремную вену. В пробах крови, взятой из яремной вены с 3,8 %-ным раствором цитрата натрия (соотношение кровь:консервант составляет 9:1), определяли следующие показатели системы гемостаза: общее время свертывания [9], тромбиновое время, суммарную фибринолитическую активность (СФА) и неферментативную фибринолитическую активность (НФА) на нестабилизированных пластинах фибрина [2], ферментативную фибринолитическую активность, активность плазмина и активаторов плазминогена в эулобулиновой фракции плазмы крови на пластинах фибрина [3], концентрацию фибриногена сульфитным методом [3]. Кровяное давление регистрировали в сонной артерии крысы с помощью датчика давления фирмы «Statham» (США) с параллельной записью на самописце Н-3031-4. Результаты экспериментов обработаны статистически.

Результаты

В первой серии экспериментов проводили подбор эффективных доз антагонистов α -адренорецепторов, обеспечивающих блокаду гипертензивного и гиперкоагуляционного действия адреналина ($5 \cdot 10^{-5}$ моль/кг). Показано, что через 2 мин после внутривенной инъекции адреналина артериальное давление в среднем повышалось на (50 ± 10) мм рт. ст. ($P < 0,001$; рис. 1, а). При введении адреналина через 10 мин после инъекции дигидроэрготоксина повышения артериального давления не наблюдалось (рис. 1, б). В данных условиях эффективная доза празозина, обеспечивающая блокаду гипертензивного действия адреналина, составляла 2 мг/кг (рис. 1, в). Йохимбин даже в дозе 5 мг/кг лишь частично — на 20 % ($P < 0,1$) блокировал повышение артериального давления у крыс (рис. 1, г). Наряду с гипертензивным эффектом через 30 с после введения адреналина вызывал гиперкоагуляцию, определяемую по укорочению общего времени свертывания, на 46 % ($P < 0,001$) по сравнению с исходным значением. При введении адреналина через 10 мин после инъекции дигидроэрготоксина (1 мг/кг), празозина (2 мг/кг) и йохимбина (5 мг/кг) не наблюдалось достоверных изменений общего времени свертывания крови, что свидетельствует о полной блокаде гиперкоагуляционного действия адреналина.

Исследование механизмов, обеспечивающих антикоагулянтное действие α -адреноблокаторов, показало, что дигидроэрготоксин уже через 10 мин после введения вызывает увеличение антикоагулянтной активности плазмы, определяемой по тромбиновому времени, на 18 % ($P < 0,001$). Через 60 мин после введения неселективного α -адреноблокатора антикоагулянтная активность повысилась на 25 % ($P < 0,001$) по сравнению с исходным значением (рис. 2, а). α_1 -Адреноблокатор празозин не вызывал изменений антикоагулянтной активности плазмы в течение одного часа наблюдения. При блокаде α_2 -адренорецепторов йохимбин

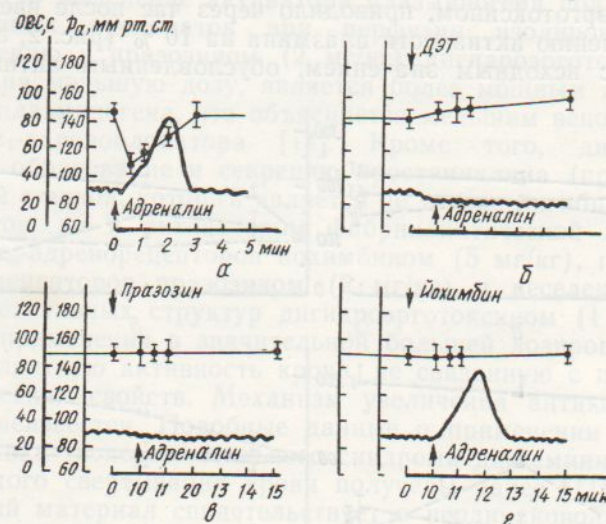


Рис. 1. Влияние α -адреноблокаторов на гипертензивный и гиперкоагуляционный эффекты $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л адреналина:

а — влияние адреналина на ОВС и p_a ($n=15$); б — влияние дигидроэрготоксина (ДЭТ) на гипертензивный эффект адреналина ($n=15$); в — влияние празозина на гиперкоагуляционный и гипертензивный эффект адреналина ($n=15$); г — влияние йохимбина на гиперкоагуляционный и гипертензивный эффект адреналина ($n=15$). По оси абсцисс — время после введения препаратов, по оси ординат — общее время свертывания крови (ОВС) и среднее артериальное давление (p_a). Стрелкой показан момент введения препаратов.

химбином через 30 мин после введения препарата обнаружено увеличение антикоагулянтной активности плазмы на 9 % ($P < 0,01$), а на 60-й минуте эксперимента антикоагулянтная активность была повышена на 14 % ($P < 0,01$) по сравнению с исходным значением.

Таким образом, неселективная блокада α_1 - и α_2 -адренорецепторов и блокада α_2 -адренореактивных структур приводят к увеличению антикоагулянтной активности крови, при этом блокирование α_1 -адренорецепторов не оказывает существенного влияния на данный показатель. Поскольку ранее установлено [1], что одним из механизмов гипокоагуляционного действия дигидроэрготоксина является способность повышать фибринолитическую активность крови, исследовали влияние α -адреноблокаторов на показатели, характеризующие фибринолиз.

Установлено (рис. 2, б), что дигидроэрготоксин уже на 10-й минуте после введения повышает фибринолитическую активность эуглобулиновой фракции крови на 88 % ($P < 0,01$). Даже через 1 ч после инъекции фибринолитическая активность продолжала повышаться и превосходила исходную на 124 % ($P < 0,01$). Под влиянием празозина лишь на 30-й минуте эксперимента наблюдалось повышение фибринолитической активности на 49 % ($P < 0,001$), а к концу 1-го часа она возвращалась к исходной. Йохимбин не оказывал влияния на уровень фибринолитической активности.

Анализ изменений фибринолитической активности показал, что ее повышение под действием дигидроэрготоксина связано с увеличением содержания активаторов плазминогена (рис. 2, в). На 10-й минуте

после введения неселективного α -адреноблокатора активность активаторов плазминогена была повышена более чем в 4 раза по сравнению с исходной ($P < 0,01$) и оставалась увеличенной на протяжении всего периода наблюдения. При блокаде α_1 -адренорецепторов празозином к 30-й минуте эксперимента содержание активаторов плазминогена повышалось почти вдвое ($P < 0,01$) и возвращалось к исходному значению в конце первого часа. Йохимбин не оказывал влияния на содержание активаторов плазминогена в крови.

Резкое увеличение содержания активаторов плазминогена, вызываемое дигидроэрготоксином, приводило через час после введения препарата к увеличению активности плазмينا на 10 % (рис. 2, г; $P = 0,05$) по сравнению с исходным значением, обусловленным активацией пе-

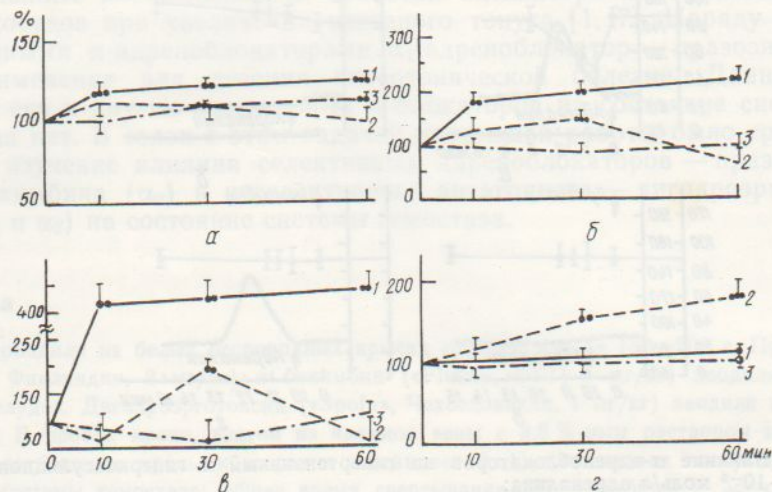


Рис. 2. Изменение антикоагулянтной и фибринолитической активности крови (%) под действием α -адреноблокаторов ($M \pm m$).

По оси абсцисс — время после введения препаратов, по оси ординат — изменение: а — тромбинового времени, б — фибринолитической активности эуглобулиновой крови, в — фибринолитической активности активаторов плазминогена, г — фибринолитической активности плазмينا (1 — введение дигидроэрготоксина, 2 — введение празозина, 3 — введение йохимбина). За 100 % приняты значения показателей до введения препаратов. Экспериментальные группы состояли из 15–20 животных. — $P \leq 0,05$; .. — $P \leq 0,01$; ... — $P \leq 0,001$.

рехода плазминогена в плазмин. Обнаружено, что блокада α_1 -адренорецепторов празозином сопровождается возрастанием активности плазмينا, начиная с 30-й минуты эксперимента. Через 30 мин после введения препарата активность плазмينا была повышена на 54 % ($P < 0,02$), а через 60 мин — на 83 % ($P < 0,001$). Йохимбин не оказывал влияния на содержание плазмينا в крови.

Определение СФА и НФА эуглобулинов плазмы свидетельствует о том, что вызываемое дигидроэрготоксином и празозином усиление фибринолитических свойств крови обусловлено, в основном, повышением активности ключевых ферментов фибринолиза — активаторов плазминогена и плазмينا. НФА, связанная с действием комплексных соединений гепарина на нестабилизированный фибрин, также увеличивалась (в среднем на 60–70 %) по сравнению с уровнем неферментативного фибринолиза в норме, принятым за 100 %.

Следует отметить, что лишь под влиянием неселективного α -адреноблокатора дигидроэрготоксина, значительно повышающего фибринолитическую активность крови, наблюдалось мало выраженное — на 5–7 % ($0,05 > P > 0,01$) снижение концентрации фибриногена, регистрируемое на 30–60-й минуте эксперимента. Селективная блокада α_1 - и α_2 -адренорецепторов не приводила к изменению концентрации фибриногена плазмы.

Обсуждение

Анализ результатов эксперимента показал, что гипокоагуляционный эффект, вызываемый неселективным блокаторм α -адренорецепторов — дигидроэрготоксином, и α_1 -адреноблокаторм празозином, обусловлен усилением фибринолиза. Повышение венозного тонуса приводит к освобождению и выходу в кровяное русло активатора плазминогена, основное количество которого содержится в эндотелии вен [5, 8], а также активации фибринолиза, что согласуется с данными Nakajima [10], обнаружившего выделение активатора плазминогена под действием ряда гипотензивных препаратов при перфузии изолированного органа. По сравнению с празозином (2 мг/кг) дигидроэрготоксин (1 мг/кг), несмотря на меньшую дозу, является более мощным либератором активатора плазминогена, что объясняется меньшим венотоническим действием α_1 -адреноблокаторм [14]. Кроме того, дигидроэрготоксин усиливает образование и секрецию простаглицлина (простаглицдин I_2) сосудистой стенкой, который является не только ингибиторм агрегации тромбоцитов, но и активатором фибринолитической активности [13]. Блокада α_2 -адренорецепторов йохимбином (5 мг/кг), подобно блокаде α_1 -адренорецепторов празозином (2 мг/кг) и неселективной блокаде α -адренореактивных структур дигидроэрготоксином (1 мг/кг), при условии их применения в значительной большей дозировке, увеличивает антикоагулянтную активность крови, не связанную с изменением фибринолитических свойств. Механизм увеличения антикоагулянтной активности неизвестен. Подобные данные о применении йохимбина для профилактики экспериментального синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови получены ранее [11]. Наш экспериментальный материал свидетельствует о неодинаковой роли α_1 и α_2 -адренорецепторов в физиологической регуляции системы гемостаза, в частности, о ведущей роли α_1 -адренорецепторов в освобождении активатора плазминогена стенкой сосудов.

EFFECT OF THE α -ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS ON THE HAEMOSTASE SYSTEM

M. G. Golubeva, T. M. Kalishevskaya, G. V. Bashkov, M. E. Grigorieva

The influence of α -adrenoreceptor antagonists on the haemostase system was studied in the experiments on white rats. Nonselective α -adrenoreceptor antagonist dihydroergotoxin intensified fibrinolysis due to the liberation of vascular plasminogen activator and thus increased plasma anticoagulant activity. α_1 -Adrenoreceptor antagonist prazosin induced the similar (but less pronounced) effects. Blockade of α_2 -adrenoreceptors by yohimbine promoted an increase of blood anticoagulant activity independent of the fibrinolysis alteration. α_1 Adrenoreceptors of the vascular wall play the principal role in the regulation of the vascular plasminogen activator liberation.

M. V. Lomonosov University, Ministry of Higher and Secondary Special Education of the USSR, Moscow

1. Калишевская Т. М., Голубева М. Г., Андрианов В. В., Башков Г. В. Роль адренорецепции в осуществлении защитной реакции на плазмин в организме млекопитающих // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1986. — № 4. — С. 56—60.
2. Кудряшов Б. А., Ляпина Л. А. Комплекс адреналин — гепарин как гуморальный агент противосвертывающей системы // Вопр. мед. химии. — 1971. — 17, № 1. — С. 46—53.
3. Методы исследования фибринолитической системы крови. — М.: Изд-во Моск. ун-та. — 1981. — 132 с.
4. Di Serio F. J., Sasahara A. A. United states trial of dihydroergotamine and heparin prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT) // Amer. J. Surg. — 1985. — 8. — P. 25—32.
5. Fracasso J. F., Rothschild A. M. Alpha and beta-adrenergic blockerresistant release of fibrinolytic activity from rat venal cavae by epinephrin in vitro // Thromb. and Haemostasis. — 1983. — 49, N 1. — P. 42—53.
6. de Jonge J. C. A., van Meel A., Wiljfer B. et al. α -Adrenoceptors in the cardiovascular system // Progress in Pharmacology. — Stuttgart; New York: Gustav Fischer Verlag. — 1986. — Vol. 6/2. — P. 5—35.