

Сравнительная оценка действия ингибиторов простаноидов на сократительную функцию матки

Фармакологическая регуляция биосинтеза простаноидов в организме человека и животных в настоящее время занимает одно из ведущих мест при лечении различных патологических состояний [1, 2]. Особую актуальность приобретает регуляция обмена простаноидов в акушерской практике, так как от количественных соотношений простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов зависит исход беременности и родов [6, 9]. В практическом отношении наиболее важной является регуляция сократительной деятельности матки (СДМ) целенаправленным воздействием на обмен простаноидов.

Цель нашего исследования — сравнительная оценка действия ингибиторов циклооксигеназного и липооксигеназного путей превращения арахидоновой кислоты — индометацина и BW-755C на СДМ и особенности их взаимодействия с простагландинами (ПГ) и окситоцином.

Методика

Опыты проведены на изолированных полосках миометрии 42 белых крыс на 20-е сутки беременности. Изучено 89 гладкомышечных препаратов. Полоски миометрии тщательно препарировали и помещали в двустенный сосуд, в котором находился аэрированный раствор Кребса (37°C , pH — 7,4). Температуру раствора поддерживали с помощью ультратермостата UT2-84 (ПНР), а его подачу осуществляли посредством перистальтического насоса PPI-05 (ПНР), pH контролировали с помощью pH-Ammonia Meter (ВНР). Сократительную активность миометрии изучали в изометрическом режиме, используя механотрон 6МХ1С, и регистрировали на ленте потенциометра КСП-4.

Математическую обработку гистерограмм проводили по ранее разработанному методу [3]. На гистерограмме непосредственно измеряли: продолжительность фаз сокращения (t_1), расслабления (t_2), интервал между сокращениями (t_3) и максимальную амплитуду ($X_{\max}$). Затем по специально разработанной программе для микрокалькулятора «Электроника МК-54» вычисляли: продолжительность сокращения (λ) и время сократительного цикла (l), частоту сокращений (r), индекс ритма (i), коэффициент асимметрии (τ) и работу (A), выполняемую мышцей при сокращении. Кроме этого отдельно для фаз сокращения и расслабления по той же программе вычисляли: площадь, соответствующую отдельным фазам (S_1 и S_2), импульс силы (I_1 и I_2), среднюю силу (F_1 и F_2) и скорость этих фаз (v_1 и v_2). Таким образом получали 20 параметров гистерограмм, на основании которых создавали «фазовые портреты» в виде секторальных диаграмм для каждого из испытуемых веществ. При этом все параметры разделяли на две группы — временные и «энергетические».

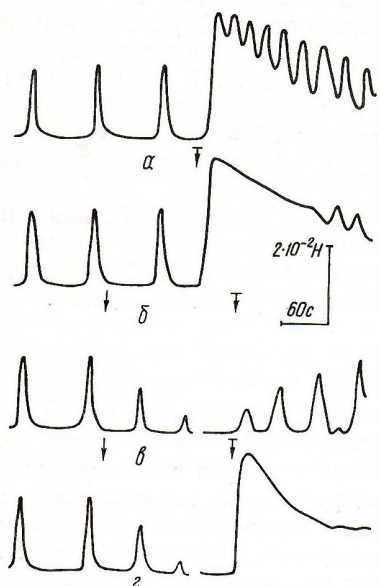
Для получения цельного представления о значении многопараметрического анализа действия испытуемых веществ на СДМ дальнейшую обработку результатов проводили на ЭВМ СМ-3 с использованием программы ортогонального разложения Карунена — Лоэва, относящегося к методам теории распознавания образов [4]. Статистическую обработку результатов проводили по методу прямых разностей [5].

В качестве ингибитора циклооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты использовали индометацин (Метиндол, «Polfa», ПНР), липооксигеназного — синтезированный в Институте органической химии АН УССР BW-755C. Изучение взаимодействия данных антагонистов простаноидов проводили с ПГ F_2 α (Prostin F_2 Upjohn, США) и окситоцином (Gedeon Richter, ВНР).

Результаты и их обсуждение

Препараты из неисчерченного миометрии белых крыс на 20-е сутки беременности обладают спонтанной сократительной активностью. На добавление в раствор Кребса $\text{ПГ}F_{2\alpha}$ ($2,84 \cdot 10^{-9}$ моль/л) миометрий

реагировал усилением сократительной активности: в первые 2—3 мин зубчатым тетанусом, который в последующем переходил в регулярные периодические сокращения на фоне повышенного тонуса (рис. 1, а). В отличие от ПГФ_{2α}, на добавление в раствор Кребса окситоцина (8,3 МЕ/л) миометрий реагировал слитным тетанусом, который продолжался до 5 мин, а затем переходил в периодические сокращения на фоне повышенного тонуса (рис. 1, б). При введении в среду инкубации индометацина ($3,6 \cdot 10^{-4}$ моль/л) наблюдалось постепенное



угнетение сокращений матки вплоть до полного их прекращения через 3—5 мин. При введении в среду на этом фоне ПГФ_{2α} через 15 мин от начала действия индометацина реакция миометрия значительно отличалась от таковой в контрольных опытах (рис. 1, в). Под влиянием ПГФ_{2α} усиление сокращений развивалось постепенно, они носили периодический характер. Тонус матки при этом не повышался. При действии окситоцина в аналогичных опытах реакция миометрия на введение этого антагониста практически не изменялась по сравнению с таковой контрольных эксперимен-

Рис. 1. Влияние ПГ F_{2α} ($2,84 \cdot 10^{-9}$ моль/л; а) и окситоцина (8,3 МЕ/л; б) на СДМ крыс, извращение сократительного ответа миометрия на введение ПГ F_{2α} при действии индометацина ($3,6 \cdot 10^{-4}$ моль/л; в) и сохранение его при действии окситоцина (г). ↓ — введение антагониста, ↑ — введение агониста.

тов (рис. 1, г). При увеличении концентрации индометацина на один порядок миометрий практически не реагировал на введение в инкубационную среду ПГФ_{2α} в той же концентрации, а на введение того же количества окситоцина реакция матки была менее выраженной, чем в контрольных опытах.

На основании этих результатов можно полагать, что ингибирование индометацином циклооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты приводит не только к снижению сократительной активности миометрия за счет угнетения эндогенного биосинтеза ПГ, что соответствует данным литературы [1, 2], но и к снижению контрактильных эффектов экзогенных ПГ. Это обстоятельство можно объяснить тем, что экзогенные ПГ хотя и проявляют антагонизм к индометацину, их эффект непродолжителен и связан, по-видимому, с постепенной инактивацией экзогенных ПГ индометацином. Не исключена возможность, что сам индометацин, являющийся производным индолуксусной кислоты, обладает ингибирующим влиянием на СДМ за счет наличия в своей структуре молекулы индола, а также ацильной, хлорбензольной и метоксильной группировок. Возможно, что эти группировки проявляют конкуренцию за места связывания с ПГ-рецепторами, но не с окситоциновыми, так как выраженного антагонизма окситоцина к индометацину в исследуемых концентрациях не наблюдалось. Такое предположение подкрепляется литературными данными о том, что наличие в структуре производных индола диметил- или диэтиламинных группировок может привести к усилению СДМ, в то время как другие заместители вызывают обратный эффект [7].

Поскольку СДМ во многом зависит от каскада превращений арахидоновой кислоты, то естественно предположить, что на эту функцию влияет не только циклооксигеназный, но и липооксигеназный путь. В связи с этим в следующей серии экспериментов изучено влияние

селективного ингибитора липооксигеназы — вещества BW-755C на СДМ и эффекты $\text{PGF}_{2\alpha}$ и окситоцина.

Из рис. 2 следует, что BW-755C ($2,3 \cdot 10^{-5}$ моль/л) оказывает фазное действие на сокращение миометрия — вначале происходит кратковременное угнетение, затем непродолжительное усиление СДМ, после чего наступает полное угнетение сократительной функции матки. При

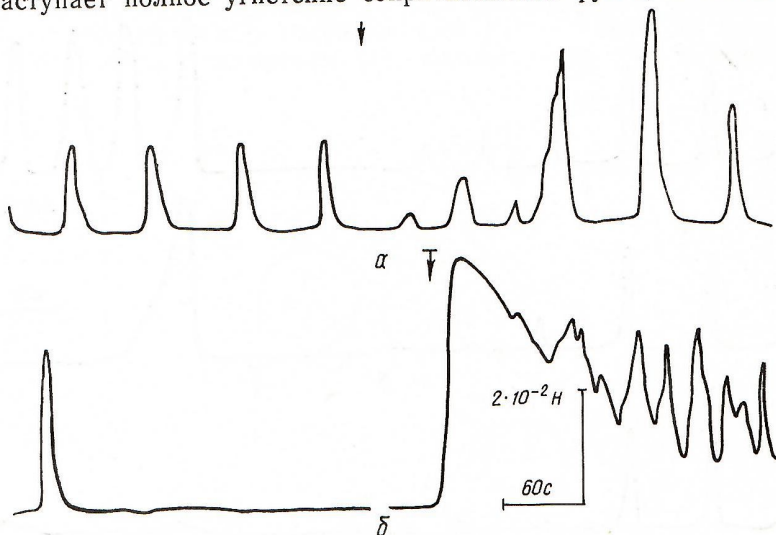


Рис. 2. Влияние BW-755C ($2,3 \cdot 10^{-5}$ моль/л) на СДМ крысы в первые 10 мин от начала введения (а) и сократительный ответ миометрия на окситоцин (8,3 МЕ/л) через 15 мин от начала введения антагониста (б). Обозначения те же, что и на рис. 1.

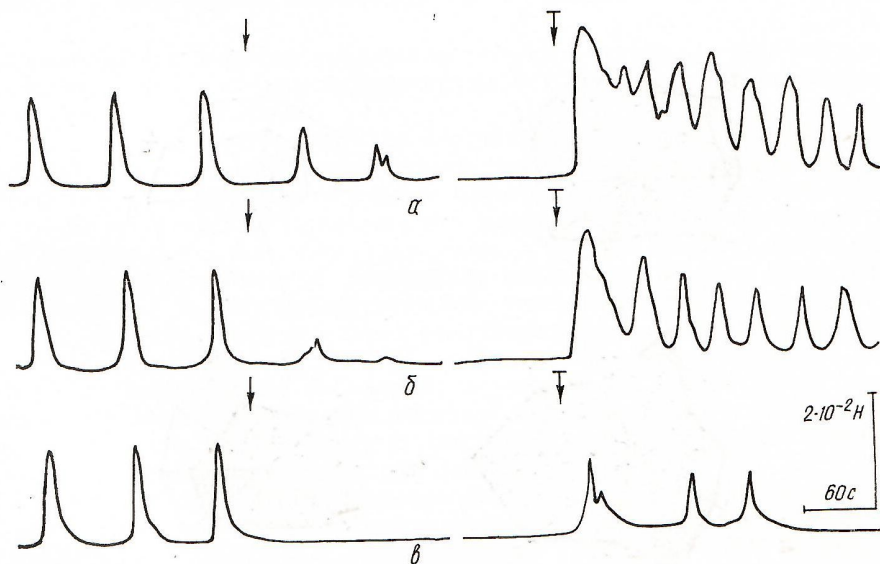


Рис. 3. Влияние BW-755C ($4,6 \cdot 10^{-5}$; $1,2 \cdot 10^{-4}$; $7,4 \cdot 10^{-4}$ моль/л — а, б, в соответственно и окситоцина — 8,3 МЕ/л) на СДМ крыс. Обозначения те же, что и на рис. 1.

этом реакция на введение окситоцина существенно не отличалась от таковой контрольных опытов.

Повышение концентрации BW-755C в среде приводит к закономерному усилению угнетающего действия антагониста и в соответствии с этим снижению реакции миометрия на одинаковые концентрации окситоцина (рис. 3).

При изучении влияния $\text{PGF}_{2\alpha}$ на фоне действия ингибитора липооксигеназы на матку установлено, что с повышением ингибирующего

действия BW-755C снижается реакция миометрия на ПГ $F_{2\alpha}$, причем значительно больше, чем при действии индометацина (рис. 4).

Следует отметить, что вещество BW-755C в исследуемых концентрациях является антагонистом ПГ $F_{2\alpha}$ и окситоцина. Действительно, сравнение реакции миометрия на окситоцин на фоне действия индоме-

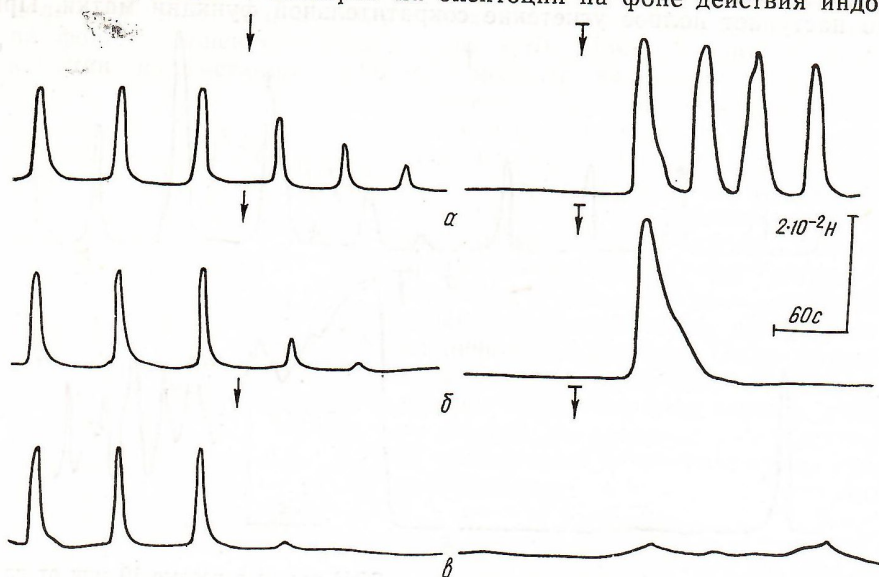


Рис. 4. Влияние BW-755C и ПГ $F_{2\alpha}$ ($2,84 \cdot 10^{-9}$ моль/л) на СДМ крыс. Концентрации BW-755C те же, что и на рис. 3. Обозначения те же, что и на рис. 1.

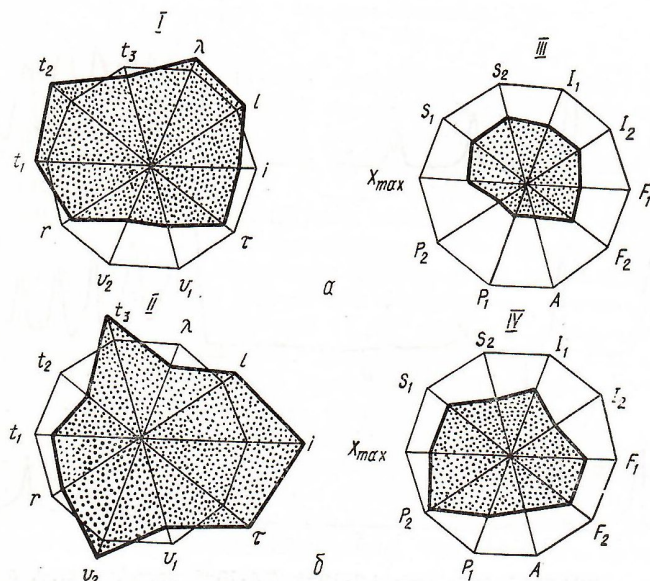


Рис. 5. «Фазовые портреты» СДМ при действии индометацина ($3,6 \cdot 10^{-4}$ моль/л; а) и BW-755C ($4,6 \cdot 10^{-4}$ моль/л; б):

I, II — временные, III, IV — «энергетические» показатели СДМ. Правильные многоугольники соответствуют параметрам СДМ до введения ингибиторов, заштрихованные — на 2–3-й минутах их действия. Расшифровка показателей приведена в тексте.

татаина и на порядок меньшей концентрации BW-755C показало значительно большее ее угнетение в последнем случае. В связи с этим можно полагать, что в механизме действия окситоцина определенную роль играет липоксигеназный путь превращения арахидоновой кислоты.

Об особенностях угнетающего действия индометацина и BW-755C

на отдельные фазы сокращения — расслабления миомерия свидетельствуют результаты, представленные на рис. 5. Под влиянием индометацина и BW-755C «энергетические» показатели закономерно уменьшаются. Наряду с этим временные параметры при действии данных антагонистов значительно отличаются. Из рис. 5 следует, что такие показатели, как продолжительность фаз сокращения и расслабления (t_1 и t_2), интервал между сокращениями (t_3), а также их производные — длительность сокращения (λ), индекс ритма (i), коэффициент

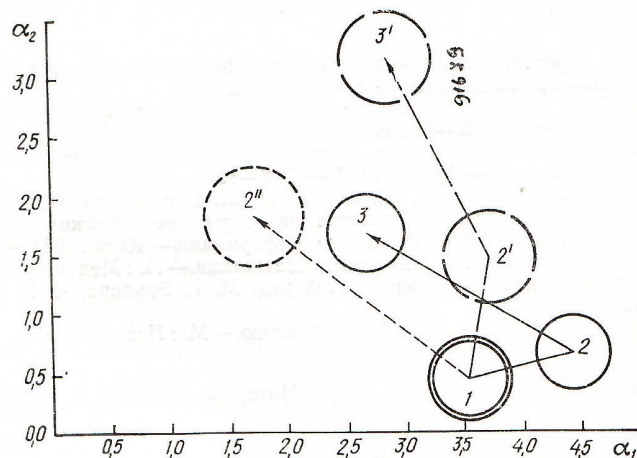


Рис. 6. Графическое изображение расположения локусов в координатах α_1 — α_2 , отражающее влияние ингибиторов простаноидов на СДМ крыс: 1 — до введения ингибиторов; 2, 3 и 2', 3' — после введения BW-755C ($2,3 \cdot 10^{-5}$ и $4,6 \cdot 10^{-5}$ моль/л соответственно); 2'' — после введения индометацина ($3,6 \cdot 10^{-4}$ моль/л).

асимметрии (τ), а также показатели скорости отдельных фаз (v_1 и v_2) изменяются при действии индометацина и BW-755C разнонаправленно по сравнению с фоновыми.

Подтверждением результатов многопараметрического анализа СДМ при действии изучаемых ингибиторов служат данные математической обработки гистерограмм на основе ортогонального разложения Карунена—Лоэва (рис. 6). Показано, что миграция локусов, соответствующая действию исследуемых блокаторов в разных концентрациях, неодинакова. Одновременное уменьшение коэффициента α_1 и увеличение коэффициента α_2 свидетельствуют об угнетении действия испытуемых веществ. Наряду с этим кратковременное увеличение коэффициента α_1 при действии BW-755C малых концентраций отражает фазность его действия на миомерий, а увеличение концентрации нивелирует эту фазность. Различия расположения локусов, соответствующих индометацину и BW-755C, могут свидетельствовать о разных нюансах механизма действия на миомерий данных антагонистов.

Таким образом, ингибирование циклооксигеназного и липооксигеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты соответствующими ингибиторами приводит к закономерному угнетению СДМ и антагонизму к простагландинам, а действие окситоцина больше зависит от липооксигеназного, чем от циклооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты.

COMPARATIVE ESTIMATION OF THE EFFECT OF PROSTANOID INHIBITORS ON THE CONTRACTILE UTERUS FUNCTION

L. M. Zaitsev, A. G. Kulchitsky, A. P. Makarovsky

Indometacin and substance BW-755C in experiments on isolated myometrium striae of pregnant white rats exert an inhibiting effect on the contractile uterus function due to inhibition of cyclooxygenase or lipooxygenase ways of the arachidonic acid transforma-

tion. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ is sensitive to functioning of the cyclooxygenase and lipoxygenase ways of the arachidonic acid transformation, while oxytocin — only lipoxygenase one. Conclusions rest on results from multiparametric analysis of the contractile uterus function suggested by authors and confirmed by the pattern recognition method — the Karunen-Loev orthogonal decomposition.

Institute of Organic Chemistry Academy of Sciences
of the Ukrainian SSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ажгихин И. С. Простагландины — новый класс биологически активных веществ // Простагландины. — М.: Медицина, 1978. — С. 6—83.
2. Варфоломеев С. Д., Мевх А. Т. Простагландины — молекулярные биорегуляторы. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1985. — 308 с.
3. Зайцев Л. М. Методы регистрации и математической обработки гистерограмм // Акушерство и гинекология. — 1985. — № 5. — С. 8—12.
4. Макаровский А. П., Карпенко А. П., Зайцев Л. М. Использование разложения Карунена — Лозва для анализа результатов некоторых медицинских исследований // V Всесоюз. шк. по оптической обработке информации. — Киев: 1984. — С. 305—306.
5. Мерков А. М., Поляков Л. Е. Санитарная статистика. — Л.: Медицина, 1974. — 384 с.
6. Преждевременные роды: Пер. с англ. / Под ред. М. Г. Эльдера, Ч. Х. Хендрикса. — М.: Медицина, 1984. — 304 с.
7. Барлоу Р. Введение в химическую фармакологию. — М.: Изд-во иностр. лит., 1959. — 483 с.

Ин-т орган. химии
АН УССР, Киев

Материал поступил в редакцию 10.09.88