

- D₃ in itself or combined with hormone treatment in preventing postmenopausal osteoporosis // *Eur. J. Clin. Invest.*—1981.—11, N 4.—P. 305—309.
9. Epstein S. New concepts in the etiology of osteoporosis // *Trans. Stud. Coll. Physicians Phila.*—1985.—7, N 3.—P. 177—187.
 10. Gallagher J. C., Riggs B. L., DeLuca H. F. Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.*—1980.—51, N 6.—P. 1359—1364.
 11. Hart J. P., Shearer M. J., Klenerman L. et al. Electrochemical detection of depressed circulating levels of vitamin K₁ in osteoporosis // *Ibid.*—1985.—60, N 6.—P. 1268—1269.
 12. Hasling C., Nielsen H. E., Melsen F., Mosekilde L. Safety of osteoporosis treatment with sodium fluoride, calcium phosphate, and vitamin D // *Minerva Electrolyte Metabol.*—1987.—13, N 2.—P. 96—103.
 13. Ismail F., Epstein S., Fallon M. D. et al. Serum bone Gla protein and the vitamin D endocrine system in the oophorectomized rat // *Endocrinology.*—1988.—122, N 2.—P. 624—630.
 14. Lindholm T. S., Nilsson O. S., Elmstedt E. et al. Changes in bone histomorphometry and bone mineral during treatment of osteoporosis with 1 α -hydroxyvitamin D₃ and calcium // *Acta vitaminol. enzymol.*—1981.—3.—P. 170—176.
 15. Lindsay R., Hart D. M., Clark D. M. The minimum effective dose of oestrogen for prevention of postmenopausal bone loss // *Obstet. and Gynecol.*—1984.—65.—P. 759—763.
 16. Need A. G., Horowitz M., Philcox J. C., Nordin B. E. C. Biochemical effects of a calcium supplement in osteoporotic postmenopausal women with normal absorption and malabsorption of calcium // *Minerva Electrolyte Metabol.*—1987.—13, N 2.—P. 112—116.
 17. Riis B. J., Thomsen K., Christiansen C. Does 24R, 25(OH)₂-vitamin D₃ prevent postmenopausal bone loss? // *Calcified Tissue Res.*—1986.—39, N 3.—P. 128—132.
 18. Saville P. D. Changes in skeletal mass and fragility with castration in the rat: a model of osteoporosis // *J. Amer. Geriatr. Soc.*—1969.—17.—P. 155—166.
 19. Shiraki M., Orimo H., Ito H. et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with active vitamin D₃, 1 α -hydroxycholecalciferol (1 α -OH D₃) and 1,24-dihydroxycholecalciferol (1,24(OH)₂D₃) // *Endocrinol. Jap.*—1985.—32, N 2.—P. 305—315.
 20. Sorensen O. H., Lund B. I., Saltin B. et al. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 α -hydroxycholecalciferol and calcium // *Clin. sci.*—1979.—56.—P. 157—162.
 21. Tabuchi C., Simmons D. I., Fausto A. et al. Bone deficit in ovariectomized rats. Functional contribution of the marrow stromal cell population and the effect of oral dihydrotachysterol treatment // *J. Clin. Invest.*—1986.—78, N 3.—P. 637—642.

Ин-т питания АМН СССР, Москва

Материал поступил
в редакцию 21.03.90

УДК 612.111.17+612.741

И. Ю. Сергеев, О. С. Тарасова, Н. А. Медведева

Анализ компонентов гиперосмотического вазомоторного эффекта

Судини задньої половини тіла щура перфузували фізіологічним розчином в умовах постійної витрати перфузату. Вивчали ефективність констрикторних впливів на судини стимуляції симпатичних нервів і короткочасного введення екзогенного норадреналіну при підвищенні осмотичного тиску перфузійного розчину. Гіперосмолярність пригнічувала обидві констрикторні реакції, але з різною швидкістю і в різній мірі. Порівняння осмотичних ефектів на максимально розширених судинах та судинах, які мали виділити декілька фаз реакції. Можна припустити, що при підвищенні осмолярності припливаючої до органу крові спочатку знижується чутливість стінки судини до дії норадреналіну, а потім зменшується викид медіатора з нервових закінчень. Співвідношення цих двох компонентів і зумовлює механізм вазомоторної відповіді на підвищення осмолярності в кожний конкретний момент часу.

© И. Ю. СЕРГЕЕВ, О. С. ТАРАСОВА, Н. А. МЕДВЕДЕВА, 1992

Введение

При интенсивной физической нагрузке вовлечено большое число осмотического давления эффект отмечается таких как геморрагическая проницаемость является эффективную специфическую двухфазной) сосудов многих органов.

Изучение механизмов сосудов позволило установить осмотического фактора. происходит дегидратация лиевой гиперполяризации электрических контактов и другим процессам сосуда. Кроме того, пока не уменьшается выборо также может быть при какой из двух возможных на тонус сосудов окончаний или снижении душм, остается открытым.

Цель нашей работы — анализ компонентов в механизме

Методика

Эксперименты проводили на животных наркотизированных для предотвращения тремора (внутримышечно). Перфузия неазирванным раствором постоянным расходом 10 мл/мин и каудальную полу перитока и оттока перфузоровали с помощью перфузионного сопротивления сосудов в сосудистую систему, с помощью осмотического датчика («Statham» N 3031-1). раздражение симпатического норадреналина. Перфузионных цепочек раздражали 10 В — максимальная длительность 10 с. Норадреналином мощностью автоматического введения 15 с. Конечная концентрация составляла 1·10⁻⁷—2·10⁻⁷ М. Для увеличения перфузионного раствора использовали (Германия). Эффективно как отношение максимальной времени констрикторного давления. Эффективным раствором принимали эффекты, наблюдаемые в перфузионном растворе. Статистический анализ с использованием критерия

ent in preventing postmenopausal osteoporosis // P. 305—309.

ect of estrogen on calcium absorption in postmenopausal osteoporosis // J. Clin. Endocrinol. 1984.

Electrochemical detection of depressed bone metabolism // Ibid.—1985.—60, N 6.—P. 1268—

L. Safety of osteoporosis treatment with vitamin D // Minerva Electrolyte Metabol. 1987.—13, N 2.—

bone Gla protein and the vitamin D receptor // Endocrinology.—1988.—122, N 2.—

d. Changes in bone histomorphometry in postmenopausal osteoporosis with 1 α -hydroxyvitamin D₃ and 1,25(OH)₂D₃ // Ibid.—1985.—60, N 6.—P. 1268—

imum effective dose of oestrogen for postmenopausal osteoporosis // Obstet. and Gynecol.—1984.—65.—

B. E. C. Biochemical effects of oestrogen on bone metabolism in postmenopausal women with normal absorption // Electrolyte Metabol.—1987.—13, N 2.—

R. 25(OH)₂-vitamin D₃ prevent postmenopausal osteoporosis // Ibid.—1986.—39, N 3.—P. 128—132.

agility with castration in the rat: a comparison of 1 α -hydroxyvitamin D₃ and 1,25(OH)₂D₃ // Ibid.—1969.—17.—P. 155—166.

reatment of postmenopausal osteoporosis with 1 α -hydroxyvitamin D₃ // J. Endocrinol. Jap.—1985.—32, N 2.—

pathy in bone loss of ageing: improvement with 1 α -hydroxyvitamin D₃ and calcium // Clin. sci.—1979.—

deficit in ovariectomized rats. Functional significance and the effect of oral 1 α -hydroxyvitamin D₃ // Ibid.—1986.—78, N 3.—P. 637—642.

Матеріал поступив
в редакцію 21.03.90

Результаты

Вивчали ефективність кон-
сипації симпатичних нервів і корот-
міну при підвищенні осмо-
роосмолярності пригнічувала
швидкість і в різній мірі.
ально розширених судинах
з реакції. Можна припусти-
ливаючої до органу крові
дини до дії норадреналіну,
вових закінчень. Співвідно-
ханізм вазомоторної відпо-
конкретний момент часу.

Введение

При интенсивной физической нагрузке, когда в работу одновременно вовлечено большое число скелетных мышц, наблюдается увеличение осмотического давления (осмолярности) артериальной крови [2]. Этот эффект отмечается также при некоторых патологических состояниях, таких как геморрагическая гипотензия [8] и диабет [1, 10]. Гиперосмолярность является эффективным вазомоторным фактором, вызывающим специфическую двухфазную реакцию (дilatация сменяется констрикцией) сосудов многих органов и тканей [5,6].

Изучение механизма реализации осмотических влияний на тонус сосудов позволило установить некоторые точки приложения действия осмотического фактора. Установлено, что в гиперосмолярной среде происходит дегидратация гладкомышечных клеток, приводящая к ка-левовой гиперполяризации мембраны [7, 12], нарушению межклеточных электрических контактов [4,11], разобщению возбуждения и сокращения и другим процессам [4, 7, 12], которые влияют на реактивность сосуда. Кроме того, показано, что в гиперосмолярной среде значительно уменьшается выброс норадреналина из нервных окончаний, что также может быть причиной dilatации сосудов [9]. Вопрос о том, какой из двух возможных путей реализации гиперосмотических влияний на тонус сосудов: уменьшение выброса медиатора из нервных окончаний или снижение реактивности гладкой мышцы, является ведущим, остается открытым.

Цель нашей работы — оценка вклада нейрогенного и миогенного компонентов в механизм гиперосмотического вазомоторного эффекта.

Методика

Эксперименты проводили на беспородных крысах массой 150—200 г. Животных наркотизировали нембуталом (50 мг/кг внутривенно), для предотвращения тромбообразования вводили гепарин (1000 Ед/кг внутримышечно). Перфузию сосудов задней части тела осуществляли неазрированным раствором Тироде, термостатированным при 37°C, с постоянным расходом 10—15 мл·мин⁻¹·100 г⁻¹. В брюшной отдел аорты и каудальную полую вену вставляли полиэтиленовые канюли для притока и оттока перфузата. Объемную скорость перфузии стабилизировали с помощью перистальтического насоса («LKB», Швеция). О сопротивлении сосудов судили по перфузионному давлению на входе в сосудистую систему, которое измеряли с помощью электроманометрического датчика («Statham P23 AA», США) и регистрировали на самописце Н 3031-1. Исследовали вазоконстрикторные реакции на раздражение симпатических нервов и на введение в перфузат экзогенного норадреналина. Периферические концы перерезанных симпатических почечных раздвигали на уровне 5—6 поясничных сегментов (10 В — максимальная интенсивность стимуляции, 10 имп/с, 0,5 мс) в течение 10 с. Норадреналин вводили в перфузионную систему с помощью автоматического шприца (Sage Instrum. M. 341, США) в течение 15 с. Конечная концентрация норадреналина в сосудистом русле составляла 1·10⁻⁷—2·10⁻⁷ г/мл. Общее время перфузии не превышало 25 мин. Для увеличения осмотического давления на 10, 20 и 40 мОсм/л в перфузионный раствор добавляли маннитол (фирма «Sigma», США). Осмолярность раствора измеряли на микроосмометре (фирма «Кнауер», Германия). Эффективность сосудосуживающих влияний рассчитывали как отношение максимального значения перфузионного давления во время констрикторного воздействия к исходному значению перфузионного давления. Эффективность воздействия при перфузии изоосмотическим раствором принимали за 100% и по отношению к ней рассчитывали эффекты, наблюдавшиеся при повышении осмолярности перфузионного раствора. Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты

После 5-минутной перфузии сосудов задней части тела крысы раствором Тироде перфузионное давление стабилизировалось на уровне 26,4 мм рт. ст. $\pm 1,5$ мм рт. ст. Добавление к перфузионному раствору папаверина (10^{-5} г/мл) или нитропрусида натрия (10^{-5} г/мл) не вызывало дальнейшего снижения перфузионного давления. Это свидетельствует о том, что при перфузии раствором Тироде сосуды находятся в состоянии максимальной вазодилатации, и сопротивление сосудистой системы току перфузата обусловлено исключительно ее анатомическими особенностями.

В первой серии экспериментов исследовали влияние повышенного осмотического давления на суживающие реакции, вызванные стимуляцией симпатических нервов. Раздражение симпатических цепочек

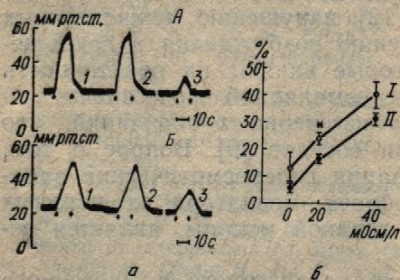


Рис. 1. Осмотическое угнетение констрикторных влияний на сосуды задней половины тела крысы в условиях перфузии с постоянным расходом перфузата ($10-15$ мл·мин $^{-1}$ · 100 г $^{-1}$, сосуды максимально расширены): а — оригинальные записи изменений перфузионного давления (мм рт. ст.) при стимуляции симпатических цепочек (А) и кратковременном введении норадреналина (Б) в изотоническом растворе (I, 2) и через 5 мин после повышения в нем осмолярности (введение маннитола показано стрелкой) на 40 мОсм/л (3); б — зависимость гиперосмотического угнетения эффектов симпатической стимуляции (I) и введения норадреналина (II) от прироста осмолярности. По оси ординат — снятие эффекта на 5-й минуте гиперосмотического воздействия, по оси абсцисс — прирост осмолярности.

приводило к кратковременному возрастанию перфузионного давления на $28,4$ мм рт. ст. $\pm 2,9$ мм рт. ст. ($P < 0,001$). Контрольные эксперименты с 5-кратной стимуляцией цепочек интервалом 5 мин показали, что в течение опыта констрикторные ответы практически не изменялись (ошибка менее 5%). При повышении осмолярности перфузионного раствора на 40 мОсм/л эффективность симпатических влияний значительно снижалась (рис. 1, а). Максимальное угнетение наблюдалось на 5-й и 10-й минутах повышения осмолярности с частичным восстановлением на 15-й и 20-й минутах. Снятие констрикторной реакции зависело от гиперосмолярности перфузионного раствора (рис. 1, б).

Во второй серии экспериментов кратковременное (в течение 15 с) введение в перфузат норадреналина вызывало повышение перфузионного давления на $34,0$ мм рт. ст. $\pm 3,5$ мм рт. ст. ($P < 0,001$). Эффект хорошо воспроизводится при пятикратном повторении воздействий с интервалами 5 мин (различия между сосудосуживающими эффектами не превышало 5%). Повышение осмолярности на 40 мОсм/л приводило к снижению суживающего эффекта норадреналина. Наиболее выраженное снижение констрикторных ответов на введение экзогенного норадреналина наблюдалось на 5-й минуте гиперосмолярного воздействия. На 15-й и 20-й минутах перфузии гиперосмолярным раствором эффект введения норадреналина уже не отличался от такового при изотонической перфузии (рис. 2). Максимальное снятие констрикторного эффекта экзогенного норадреналина (5-я минута гиперосмотической перфузии) зависело от меры повышения осмолярности перфузионного раствора (см. рис. 1, а, б; рис. 2, б).

Таким образом, увеличение осмотического давления перфузионного раствора снижало эффективность констрикторных воздействий экзогенного норадреналина на максимально расширенные сосуды задней половины тела крысы. Динамика этого процесса отражает влияние гиперосмолярности на сократительную способность гладких мышц сосудов.

При сравнении кривых реакций на введение симпатических нервов (см. рис. 1) с осмотическим фактором, вероятно, помешает способность гладких мышц к осмотическому угнетению модели существует и в реальности. Такой точкой окончания, так как из-за длины в гиперосмолярном растворе теряет способность гладких мышц к осмотическим воздействиям, т.

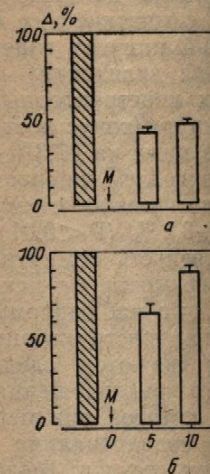


Рис. 2. Влияние гиперосмотических воздействий симпатической стимуляции (I) и введения норадреналина (II) на сосуды задней половины тела крысы в условиях перфузии с постоянным расходом перфузата. По оси абсцисс — прирост осмолярности, по оси ординат — снятие эффекта на 5-й минуте гиперосмотического воздействия.

Рис. 3. Гиперосмотическое угнетение влияния на сосуды задней половины тела крысы с постоянным расходом перфузата. По оси абсцисс — прирост осмолярности, по оси ординат — время с момента начала воздействия.

должен наблюдаться и в отношении определенных предположений о сопротивлении сосудов к тоническому напряжению. Предварительно сокращительная перфузия со скоростью $10-15$ мл·мин $^{-1}$ · 100 г $^{-1}$ приводила к стойкому повышению перфузионного давления на $3,0$ мм рт. ст. $\pm 3,0$ мм рт. ст. в условиях вазодилатации. Повышенный фазный ответ сосудов: было уменьшено, на 10 и 20-й — наблюдалось. Таким образом, при изотонической перфузии (см. рис. 2) эффект введения норадреналина (5-я минута гиперосмотической перфузии) зависело от меры повышения осмолярности перфузионного раствора (см. рис. 1, а, б; рис. 2, б).

задней части тела крысы раствору стабилизировалось на уровне перфузионного раствора натрия (10^{-5} г/мл) не перфузионного давления. Это свидетельствует о том, что сосуды находятся в состоянии спонтанной сократительной активности, и сопротивление сосудов обусловлено исключительно ее анатомическими факторами. Исследования влияния повышенного перфузионного давления на реакцию, вызванную стимуляцией симпатических цепочек

1. Осмотическое угнетение констрикторных влияний на сосуды задней половины тела крысы в условиях перфузии с постоянным расходом перфузата ($10-15$ мл·мин $^{-1}$ ·100 г $^{-1}$, сосуды максимально расширены): а — оригинальные записи изменения перфузионного давления (мм рт. ст.) при стимуляции симпатических цепочек и кратковременном введении норадреналина (б) в изотоническом растворе (2) и через 5 мин после повышения в осмотическом (введение маннитола по стрелке) на 40 мОсм/л (3); б — эффекты симпатической стимуляции (1) и осмотического (2) угнетения. По оси ординат — снятие действия, по оси абсцисс — прирост ос-

тотического давления перфузионного давления ($<0,001$). Контрольные эксперименты в интервале 5 мин показали, что ветви практически не изменялись. При повышении перфузионного давления симпатических влияний значительное угнетение наблюдалось в течение 15 с. Кратковременное (в течение 15 с) вызывало повышение перфузионного давления (P $<0,001$). Эффект повторения воздействия с сосудосуживающими эффектами на 40 мОсм/л приводило к вазодилатации. Наиболее выраженный эффект на введение экзогенного норадреналина. Наблюдение гиперосмотического воздействия гиперосмотического раствора не отличался от такового при максимальном снятии констрикторных влияний (5-я минута гиперосмотического воздействия осмотического перфузионного давления перфузионного констрикторных воздействий на расширенные сосуды заднего процесса отражает влияние способности гладких мышц со-

должен наблюдаться и при повышении осмотического давления в сосудах, уже имеющих определенное исходное тоническое напряжение. Для проверки этого предположения изучали влияние повышенной осмотического давления на сопротивление сосудов задней части тела крысы, имеющих исходное тоническое напряжение, а также влияние гиперосмотического раствора, предварительно сокращенных под влиянием норадреналина. Продолжительная перфузия сосудистого русла норадреналином ($2 \cdot 10^{-7}$ г/мл) приводила к стойкому возрастанию перфузионного давления на 24,0 мм рт. ст. $\pm 3,0$ мм рт. ст. по сравнению с таковым при максимальной вазодилатации. Повышение осмотического давления на 40 мОсм/л вызывало двухфазный ответ сосудов: на 5-й минуте сопротивление сосудистой сети было уменьшено, на 10-й — оно не отличалось от исходного, а на 15-й и 20-й — наблюдалось увеличение тонуса сосудов по сравнению с таковым при изотонической перфузии. Таким образом, и при кратковременном (см. рис. 2), и при продолжительном (рис. 3) введении экзогенного норадреналина максимальное угнетение констрикторных ответов наблюдается на 5-й минуте гиперосмотического воздействия. К 10-й минуте перфузии раствором повышенной осмотического давления выра-

При сравнении кривых зависимости меры угнетения констрикторных реакций на введение норадреналина и на раздражение симпатических нервов (см. рис. 2), обнаружено более выраженное влияние осмотического фактора на эффекты симпатической стимуляции. Поэтому, вероятно, помимо механизмов, снижающих сократительную способность гладкомышечных клеток (их действие проявилось при осмотическом угнетении эффектов экзогенного норадреналина), в этой модели существует и другая точка приложения действия гиперосмотического фактора. Такой точкой является пресинаптическая мембрана нервного окончания, так как известен эффект уменьшения выброса норадреналина в гиперосмотической среде [9]. Поскольку гиперосмотическое угнетает способность гладкой мышцы стенки сосуда отвечать на констрикторные воздействия, то можно предположить, что сходный эффект

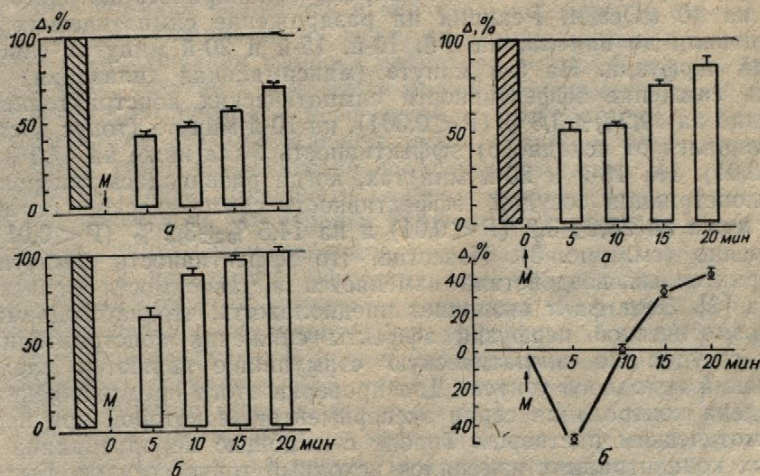


Рис. 2. Влияние гиперосмолальности (40 мОсм/л) на эффективность сосудосуживающих воздействий симпатической стимуляции (а) и экзогенного норадреналина (б) при перфузии с постоянным расходом перфузата сосудов задней половины тела крысы. По вертикали — эффективность (до начала гиперосмотического воздействия принята за 100 %) и изображена заштрихованным столбцом, по горизонтали — время с начала гиперосмотического воздействия.

Рис. 3. Гиперосмотическое угнетение (40 мОсм/л) эффективности симпатических сосудосуживающих влияний на сосуды задней половины тела крысы (а), перфузируемые с постоянным расходом перфузата и предварительно суженные норадреналином (обозначения, как на рис. 2), и изменения при этом исходного тонического напряжения сосудов (б; по оси абсцисс — отклонения от исходного тонуса, принятого за 100 %; по оси ординат — время с момента повышения осмотическости).

должен наблюдаться и при повышении осмотического давления в сосудах, уже имеющих определенное исходное тоническое напряжение. Для проверки этого предположения изучали влияние повышенной осмотического давления на сопротивление сосудов задней части тела крысы, имеющих исходное тоническое напряжение, а также влияние гиперосмотического раствора, предварительно сокращенных под влиянием норадреналина. Продолжительная перфузия сосудистого русла норадреналином ($2 \cdot 10^{-7}$ г/мл) приводила к стойкому возрастанию перфузионного давления на 24,0 мм рт. ст. $\pm 3,0$ мм рт. ст. по сравнению с таковым при максимальной вазодилатации. Повышение осмотического давления на 40 мОсм/л вызывало двухфазный ответ сосудов: на 5-й минуте сопротивление сосудистой сети было уменьшено, на 10-й — оно не отличалось от исходного, а на 15-й и 20-й — наблюдалось увеличение тонуса сосудов по сравнению с таковым при изотонической перфузии. Таким образом, и при кратковременном (см. рис. 2), и при продолжительном (рис. 3) введении экзогенного норадреналина максимальное угнетение констрикторных ответов наблюдается на 5-й минуте гиперосмотического воздействия. К 10-й минуте перфузии раствором повышенной осмотического давления выра-

В описанных выше опытах перед раздражением симпатических нервов сосуды были полностью расслаблены. Чтобы понять, сохраняются ли закономерности изменения эффективности симпатических влияний, выявленные нами ранее в этих опытах, при колебаниях сосудистого тонуса, вызванных гиперосмотической перфузией, были проведены следующие эксперименты. Как и в предыдущей серии опытов тонус сосудов создавали добавлением в перфузат норадреналина ($2 \cdot 10^{-7}$ г/мл). Сначала сосудистое русло перфузировали изотоническим раствором, а затем — раствором, осмолярность которого увеличена на 40 мОсм/л. Реакции на раздражение симпатических нервов исследовали до начала, на 5-й, 10-й, 15-й и 20-й минутах гиперосмолярной перфузии. На 5-й минуте (максимальная дилатация) наблюдалось снижение эффективности симпатических констрикторных воздействий на $49,2\% \pm 3,8\%$ ($P < 0,001$), на 10-й минуте (тонус достоверно не отличался от исходного) эффективность была ниже на $47,3\% \pm 2,0\%$ ($P < 0,01$). На 15-й и 20-й минутах, когда развивалась гиперосмолярная констрикция сосудов, эффективность симпатической стимуляции была ниже на $25,0 \pm 3,2$ ($P < 0,01$) и на $14,5\% \pm 3,2\%$ ($P < 0,01$) соответственно (см. рис. 3). Известно, что эффективность симпатических констрикторных воздействий изменяется в зависимости от исходного тонуса [3]. Этот факт позволяет предположить, что наблюдаемые при гиперосмотической перфузии эффекты снижения констрикторных ответов сосудов на симпатическую стимуляцию являются следствием изменений исходного тонуса. Для проверки этого предположения была проведена контрольная серия экспериментов, в которой при перфузии изотоническим раствором Тироде с помощью норадреналина в различных концентрациях изменялся исходный тонус сосудов. Была дана оценка эффективности симпатических констрикторных воздействий на максимально расширенные сосуды, на сосуды, тонус которых соответствовал приросту перфузионного давления на 30,1 мм рт. ст. $\pm 2,5$ мм рт. ст. (перфузионное давление, на котором работали в предыдущей серии экспериментов) и на 45,3 мм рт. ст. $\pm 3,2$ мм рт. ст. (перфузионное давление, которое достигается при гиперосмотической констрикции на 15–20-минуте перфузии). Эффективность симпатической констрикции максимально расширенных сосудов была на $5,1\% \pm 1,1\%$ ниже, чем в состоянии тонуса, соответствующем приросту перфузионного давления на 30,1 мм рт. ст. $\pm 2,5$ мм рт. ст. ($P < 0,05$) и на $15,6\% \pm 1,5\%$ ниже, чем в состоянии тонуса, которому соответствует повышение перфузионного давления на 45,3 мм рт. ст. $\pm 3,2$ мм рт. ст. ($P < 0,01$).

Обсуждение

40

полностью или в значительной мере восстанавливается. Можно полагать, что такое введение норадреналина и его действие, созданного с помощью пор-

яд раздражением симпатических нервов ослаблены. Чтобы понять, сохраняются ли эффективность симпатических нервов в опытах, при колебаниях сосудистой перфузией, были проведены в предыдущей серии опытов, в перфузат норадреналина, в котором перфузировали изотоническим раствором, осмолярность которого увеличена в 15-й и 20-й минутах гиперосмотического действия (максимальная дилатация) наблюдалась в симпатических констрикторных вазоконстрикции на 10-й минуте (тонус достоверно ниже на $47,3\% \pm 2,0\%$), когда развивалась гиперосмотическая стимуляция на $14,5\% \pm 3,2\%$ ($P < 0,01$) соотношения эффективности симпатических нервов в зависимости от исходного тонуса, что наблюдаемые при снижении констрикторных влияний являются следствием перфузии этого предположения была проверена, в которой при перфузии норадреналина в разном тонусе сосудов. Была дана констрикторных воздействий на сосуды, тонус которых соответствовал на $30,1$ мм рт. ст. $\pm 2,5$ мм рт. ст. работали в предыдущей перфузии на $3,2$ мм рт. ст. (перфузионно-гиперосмотической констрикции симпатической констрикции была на $5,1\% \pm 1,1\%$ ниже, чем приросту перфузионного давления $< 0,05$) и на $15,6\% \pm 1,5\%$ ниже, что свидетельствует о повышении перфузионного тонуса ($P < 0,01$).

и, наблюдаемой на 5-й минуте гиперосмотического действия, достоверно сокращенных норадреналина эффективность симпатических нервов на 40% (см. рис. 3), из чего видно, что исходного тонуса тоническим на 15—20-й минутах гиперосмотического действия эффективность симпатических нервов на $10—20\%$ (см. рис. 3), она уже возросла на 15% по сравнению с исходным тонусом, что является причиной снижения констрикторных воздействий, хотя и

можно выдвинуть ряд предположений о вазомоторного эффекта вазомоторного сокращенных

норадреналином, под действием продолжительного повышения осмолярности (см. рис. 3) позволяет выделить три фазы реакции: дилаторную (5 мин), переходную (10 мин) и констрикторную (15, 20 мин).

Дилаторная фаза характеризуется максимальным угнетением симпатических констрикторных реакций (более чем на 40%). При сравнении суживающих эффектов, вызванных симпатической стимуляцией и экзогенным норадреналином, максимально расширенных сосудов на 5-й минуте гиперосмотического воздействия (см. рис. 2) не обнаружено достоверных различий между ними. Следовательно, эндогенный и экзогенный норадреналин вызывает эффекты, которые в одинаковой мере угнетаются при повышении осмолярности. Это дает основание предположить, что в наших экспериментах на 5-й минуте гиперосмотического воздействия эффективность симпатических констрикторных влияний снижается в значительной мере за счет прямого действия гиперосмолярности на гладкую мышцу сосуда, а механизмы, связанные с уменьшением выброса медиатора, ведущей роли не играют. Это, возможно, связано с тем, что в нашей экспериментальной модели осмолярность повышается в перфузионном растворе, т. е. внутри сосуда, в то время как окружающие ткани остаются изотоническими. По-видимому, такой осмотический градиент определяет то, что первой «страдает» от гиперосмолярности гладкая мышца сосуда, а лежащие дальше от просвета сосуда нервные окончания «страдают» меньше.

На 10-й минуте гиперосмотического воздействия тонус сосудов возвращается к исходному. Эффективность симпатических констрикторных влияний при этом значительно снижена по сравнению с исходной, но достоверно не отличается от эффективности на 5-й минуте гиперосмотической перфузии. В модельных экспериментах на максимально расширенных сосудах к 10-й минуте повышения осмолярности эффективность констрикции, вызванной экзогенным норадреналином, только на $10,7\% \pm 3,0\%$ меньше эффективности при изотонической перфузии ($P < 0,05$), в то время как эффективность симпатической стимуляции снижена на $52\% \pm 0,9\%$ ($P < 0,01$). Можно предположить, что в эту фазу реакции ведущая роль в снижении эффективности симпатических констрикторных воздействий начинает принадлежать механизмам, связанным с уменьшением выброса норадреналина. Чувствительность стенки сосуда к его действию остается сниженной, но существенно меньше, чем на 5-й минуте гиперосмотического воздействия.

На 15-й и 20-й минутах гиперосмотической перфузии (констрикторная фаза) происходит рост тонуса сосудов под действием гиперосмолярности (см. рис. 3). В это время эффективность симпатических констрикторных воздействий остается сниженной. Модельные эксперименты на максимально расширенных сосудах показали, что эффекты экзогенного норадреналина на 15—20-й минуте гиперосмотического воздействия не отличаются от эффектов в изотонической среде ($P > 0,05$), а эффекты симпатической стимуляции остаются сниженными (см. рис. 2). По-видимому, к этому времени чувствительность стенки сосудов к норадреналину полностью восстанавливается, и все снижение эффективности симпатической стимуляции обусловлено уменьшением выброса норадреналина из симпатических нервных окончаний. Следует учитывать, что эти реакции осуществляются на фоне возрастания исходного тонуса, что уже само по себе оказывает влияние на эффективность констрикторного ответа. Согласно результатам контрольных экспериментов, регистрируемое в наших опытах на 15—20-й минуте гиперосмотического возрастания тонуса сосудов должно приводить к повышению эффективности примерно на 15% . Очевидно, эффект блокады выброса норадреналина так велик, что его достаточно, чтобы компенсировать повышение эффективности, связанное с возрастанием тонуса, и снизить эффективность по сравнению с контрольной.

Анализ компонентов осмотического вазомоторного эффекта приложим к анализу механизмов только тех физиологических, патологических и экспериментальных реакций в организме, при которых наблю-

дается повышение осмолярности крови в сосудах, а окружающие ткани, по крайней мере в начальный момент, остаются изотоническими. Такая ситуация складывается, например, когда при интенсивной мышечной работе повышается осмолярность артериальной крови, и гиперосмолярная артериальная кровь поступает в неработающие органы и ткани [2]. Аналогичная осмотическая ситуация складывается при геморрагии [1, 8] и остром диабете. Можно полагать, что в тех случаях, когда гиперосмолярной будет ткань, а кровь будет иметь более низкую осмолярность, например, при рабочей гиперемии, первой «точкой приложения» осмотического фактора станут нервные окончания, а эффекты, связанные с действием непосредственно на гладкую мышцу стенки сосуда, будут иметь значение главным образом в более поздние фазы реакции.

I. Yu. Sergeev, O. S. Tarasova, N. A. Medvedeva

ANALYSIS OF THE HYPEROSMOTIC VASOMOTOR EFFECT COMPONENTS

The vessels of the rats hindlimbs were perfused by the Tyrode solution with the constant outflow. The efficacy of vasoconstrictor effects produced by short-time infusion of exogenous norepinephrine or by the electrostimulation of sympathetic chain while increasing osmotic pressure of the perfusion solution was studied. The hyperosmolarity suppressed both vasoconstrictory reactions, but in the different degree and velocity. The comparison of osmolarity effects on maximally-relaxed and precontracted vessels permitted distinguishing several phases of the reaction. It can be supposed that an increase in osmolarity of the blood flowing induced a decrease in the vascular wall sensitivity to the vasoconstrictor effects of norepinephrine followed by depression of norepinephrine secretion from nerve terminals. The relationship of these compounds determines vasomotoric response to an increase of osmolarity in different moments of time.

M. V. Lomonosov University, State Committee of People's Education of the USSR, Moscow

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Клячко В. Р., Мазовецкий А. Г., Туркина Т. П., Балабалкин М. И. Гиперосмолярная кома у больных сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии. — 1969. — 15, № 4. — С. 109.
2. Костенко Т. П., Сергеев И. Ю., Медведева Н. А. Изучение осмолярности артериальной крови при интенсивной мышечной работе // Физиол. журн. СССР. — 1984. — 70, № 6. — С. 816—821.
3. Родионов И. М., Кошелев В. Б. Окклюзия резистивных кровеносных сосудов // Усп. физиол. наук. — 1989. — 20, № 4. — С. 57—76.
4. Azuill A., Johansson B., Jinsson O. Effect of hyperosmolarity on the volume of vascular smooth muscle cells and the relation between cell volume and muscle activity // Acta physiol. scand. — 1969. — 75. — P. 484—495.
5. Friedman J. J. Hyperosmolality and transcapillary fluid and protein movement in skeletal muscle // Microvasc. Res. — 1985. — 29, N 3. — P. 340—349.
6. Gazitna S., Scott J. B., Surdail B., Haddy F. J. Resistance responses to local changes in plasma osmolality in three vascular bed // Amer. J. Physiol. — 1971. — 220, N 2. — P. 384—394.
7. Haljamae H., Johansson B., Jonsson O., Rochert H. The distributions of sodium, potassium and chloride in the smooth muscle of the rat portal vein // Acta Physiol. Scand. — 1970. — 78. — P. 255—268.
8. Jarhnel J. Osmolar control of the circulation in hemorrhagic hypotension // Acta Physiol. Scand. — 1975. — Suppl. 423. — P. 16—22.
9. McGrath M. A., Shepherd J. T. Hyperosmolality: effects on nervous and smooth muscle of cutaneous veins // Amer. J. Physiol. — 1976. — 231. — P. 141—147.
10. Sigimara K., Windelank A. J., Natarajan V. et al. Interstitial hyperosmolality may cause axis cylinder, shrinkage in streptozotocin diabetic nerve // J. Neuropathol. Exp. Neurol. — 1980. — 39. — P. 710—721.
11. Sjoblom N. Changes in norepinephrine sensitivity caused by changes of distension and extracellular osmolality // Blood vessels. — 1986. — 23, N 2. — P. 100 (abstr).
12. Tomita T. Electrical responses of smooth muscle to external stimulation in hypertonic solution // J. Physiol. — 1966. — 83. — P. 430—468.

Москов. ун-т им. М. В. Ломоносова
Гос. комитета по народ. образованию СССР

Матеріал поступил
в редакцию 24.09.90

І. М. Маньковська, А. І. Назар
Т. М. Говоруха, Н. Г. Сидоренко

Нові шляхи патогенезу гемічної гіпоксії

Установлено, що профіла та таурин оказує вплив на розвиток міоглобінової гіпоксії, промислових глобінів в крові, підвищує структуру гематопаренхіми, зменшує падіння скорості кровотоку.

Вступ

Проблема гемічної гіпоксії, анемічних станів, набуває значення постійним зростає і продуктів харчування, речовин в організмі нездатності до окислення гемоглобіну. Зокрема, окисленню гемоглобіну сприяють нітрити і нітраційні речовини [10, 16 та ін.], піддається корекції. Багато факторів, застосовуючи широкі звичайно викликають циркуляторний гіпоксії.

Все зназначене вище патогенетичних шляхів корекції ведеться в експериментальній лабораторії.

Одним із застосованих методів введення щуром іонілу. на, протипухлинна, антигемічна дія. Наші дослідження іонілу як антигемічного гіпоксії [14]. Раніше властивостями іонілу і прямої дії, що безпосередньо останнім часом деякі автори прямого експерименту приєднуються інші механізми стрес-реакції [15].

Нарешті ми намагалися профілактичне введення (таурин) не так давно по недостатці і інфаркті міокардіуму, нам відомо, не застосовували.

Методика

В експериментах на щурі іонілу (120 мг/кг) вводили внутрішньовенно, один раз на добу водний розчин нітриту натрію вводили одноразово введення NaNO_2 .

Досліджували кисневі [12], вміст метгемоглобіну

© І. М. МАНЬКОВСЬКА, А. І. НАЗАР

ISSN 0201-8489. Физиол. журн.