

13. Rubanyi G., Ligeti A., Koller A., Kovach A. G. Possible role of nickel ions in the pathogenesis of ischemic coronary vasoconstriction in the dog heart // J. Mol. and Cell. Cardiol.—1984.—16, N 4.—P. 533—546.
14. Vanhoutte P. M., Shimokawa Hiroaki. Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm // Circulation.—1989.—80, N 1.—P. 1—9.

Київ. наук.-дослід. ін-т кардіології
ім. акад. Н. Д. Стражеско
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 16.01.91

УДК 612.13+611.018.74+612.73

В. Ф. Сагач, М. М. Ткаченко, О. В. Базиліук

Роль ендотелію у судинних ефектах вінтоперолу

В експериментах на сосудах задньої кінечності наркотизованих собак і ізолюваних судинних полосках легочної артерії, порожниці вени і грудної аорти крыс досліджували ефекти внутріартеріального введення нового вазоактивного препарату вінтоперолу в дозах 0,01; 0,1 і 0,3 мг·кг⁻¹·мін⁻¹ в течение 10 мин і в концентрації 10⁻⁴ моль/л. Показано, що дезендотелізація судинного русла з допомогою сапоніну (0,1 мг/мл в течение 5 мин) і механічне видалення ендотелію полосок зменшували реакції вазодилатації і релаксації полосок на 50—60 % ісходних. При інфузії вінтоперолу (0,3 мг·кг⁻¹·мін⁻¹) в дезендотелізоване русло кінечності кровотоку зростає на 18 % ± 5 % проти 47 % ± 3,9 % ісходних значень. Блокада гуанілатциклази метиленовим синім зменшувала приріст кровотоку при дії вінтоперолу до 24 % ± 3,5 %. Сходині результати отримані в експериментах *in vitro*. Після дезендотелізації легочної артерії амплітуда розслаблення активованих гладких м'язів складала 21 % ± 3,7 % ісходного тону (в контролі 56 % ± 5,3 %). Угнетення реакції розслаблення судинних гладких м'язів під впливом вінтоперолу відмічено також після обробки препаратом госсіполом (2·10⁻⁵ моль/л) і метиленовим синім (5·10⁻⁵ моль/л), інгібуєть ефект котрих (50—100 %) залежав від тривалості їх дії. Таким чином, в реалізацію вазодилаторного ефекту вінтоперолу залучен ендотелію, дієвість котрого опосередкована ендотеліальним фактором розслаблення.

Вступ

Новий вазоактивний препарат вінтоперол має виразні вазодилаторні властивості [9]. Показано, що вазодилаторні ефекти багатьох ендогенних біологічно активних речовин та фармакологічних препаратів реалізуються за участю ендотелію [1]. Таке залучення ендотелію у розвиток дилаторних реакцій зумовлено виділенням ендотеліальними клітинами фактору розслаблення, ідентифікованого останнім часом як оксид азоту [3, 6]. Його дія на гладенькі м'язи (ГМ) пов'язана з активацією у їх цитоплазмі розчинної фракції гуанілатциклази та збільшенням вмісту циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) [7].

У зв'язку з цим мета даної роботи полягала в тому, щоб з'ясувати можливість залучення ендотелію у розвиток вазодилаторних ефектів вінтоперолу.

© В. Ф. САГАЧ, М. М. ТКАЧЕНКО, О. В. БАЗИЛІУК, 1992

Методика

Досліди виконані на ралозо-уретановим (венно) та ізолюваних ефекти вінтоперолу. При цьому реєстрували зміни кровотоку в порожниці ПК-2 та (фірма «Siemens» Електронних судин. Вінтоперолу (фірма «Serva» ×кг⁻¹·хв⁻¹) у стегнових судин. Витрати (хімічне руйнування) гуанілатциклази на ендотелізацію здійснювали вводити у систему на 5 хв, що руйнування залежне розслаблення русла контролювали ендотеліального вазодилатора папаверину гуанілатциклази здійснювали розчину метиленазоту. У досліді *in vivo* легеневої артерії, порожниці Kyoto.

Після декапітації вали. Потім з них нарізали до 2 мг з урахуванням (тобто під кутом прирізали у термостатовану (37 °С) такого соляного склянки 16,3; NaH₂PO₄ — 1,38 (фірма «Serva», Німеччина). Далі препарати (вена), 5—10 мН (артерія) ГМ реєстрували електричного перетворення КСП 4. Активували клітинного калію до концентрації 10⁻⁴ моль/л синтезу ендотеліального СРСР; 2·10⁻⁵ моль/л «Serva», Німеччина; нічно — легким прокорму паперу [1]. Це одержано не пошкоджується функціональність за відсутності ма «Merck», Німеччина судинних ГМ нарізали для оцінки їх

Відносну зміну тиску вували у відсотках втрати (тури), яка приймала іаційної статистики.

G. Possible role of nickel ions in the pa-
tion in the dog heart // J. Mol. and Cell.

helium-derived relaxing factor and coro-
— P. 1—9.

Матеріал надійшов
до редакції 16.01.91

ичности наркотизированных со-
сках легочной артерии, полый
и эффекты внутриартериального
та винтоперола в дозах 0,01; 0,1
и в концентрации 10^{-4} моль/л.
того русла с помощью сапонина
еское удаление эндотелия поло-
и релаксации полосок на 50—
ола ($0,3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$) в деэндо-
ток возрастал на $18 \pm 5 \%$ про-
блокада гуанилатциклазы мети-
вотока при действии винтоперо-
ты получены в экспериментах
ной артерии амплитуда расслаб-
оставила $21 \pm 3,7 \%$ исходного
тение реакции расслабления со-
винтоперола отмечено также
м ($2 \cdot 10^{-5}$ моль/л) или метиле-
рующий эффект которых (50—
их действия. Таким образом, в
а винтоперола вовлечен эндоте-
эндотелиальным фактором рас-

ол має виразні вазодилаторні
таторні ефекти багатьох ендоген-
рмакологічних препаратів реалі-
залучення ендотелію у розвиток
енням ендотеліальними клітина-
аного останнім часом як оксид
ви (ГМ) пов'язана з активацією
уанілатциклази та збільшенням
у (цГМФ) [7].

полягала в тому, щоб з'ясувати
виток вазодилаторних ефектів

Методика

Досліди виконані на 15 безпородних собаках масою 17—27 кг під хло-
ралозо-уретановим наркозом (0,05 та 0,5 г/кг відповідно, внутрішньо-
венно) та ізольованих судинних препаратах щурів. В дослідях на соба-
ках ефекти вінтоперолу вивчали у судинному руслі стегнової артерії.
При цьому реєстрували перфузійний тиск та кровоток у стегновій арте-
рії. Зміни кровотоку визначали за допомогою електромагнітного витра-
томіра крові РК-2 та реєстрували на полікардіографі «Мингограф-82»
(фірма «Siemens Elema», Німеччина—Швеція). Розраховували опір
стегнових судин. Вінтоперол розчиняли у 20 %-ному розчині тартарової
кислоти (фірма «Serva», Німеччина) та вводили (0,01; 0,1 та $0,3 \text{ мг} \times$
 $\times \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$) у стегнову артерію шляхом інфузії за допомогою насосу
на протязі 10 хв. У тварин I групи досліджували вплив деендотелізації
(хімічне руйнування ендотелію), у тварин II групи — вплив блокади
гуанілатциклази на судинну реакцію після введення вінтоперолу. Де-
ендотелізацію здійснювали за допомогою розчину сапоніну (0,1 мг/мл),
який вводили у систему стегнових судин в умовах припинення крово-
току на 5 хв, що руйнує ендотеліальні клітини та пригнічує ендотелій-
залежне розслаблення [8]. Деендотелізацію досліджуваного судинного
русла контролювали морфологічно та за реакцією на введення ендотелій-
залежного вазодилатора ацетилхоліну (10 мкг), а функціональ-
ний стан ГМ — за реакцією на введення ендотелійнезалежного вазо-
дилатора папаверину (4 мг у 1,0 мл фізіологічного розчину). Блокаду
гуанілатциклази здійснювали за допомогою внутрішньоартеріального
введення розчину метиленового синього (10 мг/кг).

У дослідях *in vitro* були використані ізольовані судинні препарати
легеневої артерії, порожнистої вени та грудної аорти щурів лінії Wis-
tar-Kyoto.

Після декапітації тварин судини видобували та ретельно препару-
вали. Потім з них нарізали сегменти завширшки 2—2,5 мм та масою
до 2 мг з урахуванням циркуляторної орієнтації гладком'язевого шару
(тобто під кутом приблизно 45°). Досліджуваний препарат вміщували
у термостатовану ($35\text{—}36^\circ\text{C}$) камеру з проточним розчином Кребса
такого соляного складу (ммоль/л): NaCl — 133; KCl — 4,7; NaHCO_3 —
16,3; NaH_2PO_4 — 1,38; CaCl_2 — 2,5; MgCl_2 — 1,05; глюкоза — 7,8; Tris
(фірма «Serva», Німеччина) — 10; pH — 7,3.

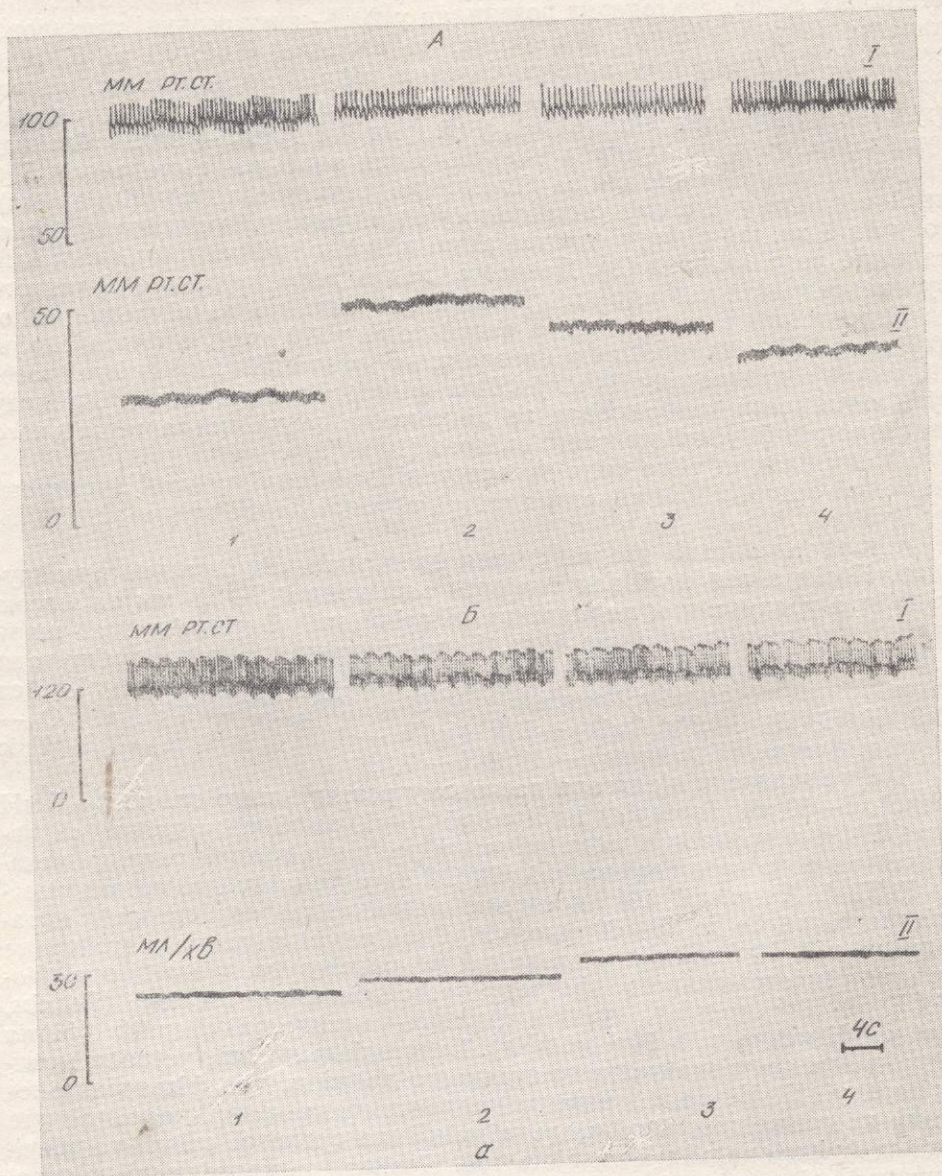
Далі препарати підлягали пасивному розтягуванню силою 3—5 мН
(вена), 5—10 мН (артерія) на протязі 30—60 хв. Скорочувальну актив-
ність ГМ реєстрували в ізометричному режимі з використанням меха-
ноелектричного перетворювача 6 МХ ЗС та автоматичного потенціомет-
ру КСП 4. Активації ГМ досягали підвищенням концентрації поза-
клітинного калію до 30—60 ммоль/л. Досліджували вплив вінтоперолу
концентрації 10^{-4} моль/л. У дослідях використовували інгібітори біо-
синтезу ендотеліального фактору розслаблення — госіпол (Реахім,
СРСР; $2 \cdot 10^{-5}$ моль/л), гуанілатциклази — метиленовий синій (фірма
«Serva», Німеччина; $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л). Ендотеліальний шар усували меха-
нічно — легким прокачуванням судинного препарату по фільтровально-
му паперу [1]. Це один з найменш травматичних методів, оскільки при
цьому не пошкоджується базальна мембрана судинної стінки та збері-
гається функціональна активність ГМ. Повноту деендотелізації контро-
лювали за відсутністю розслаблення судинних ГМ на ацетилхолін (фір-
ма «Merck», Німеччина, 10^{-4} моль/л). Ендотелійнезалежне розслаблен-
ня судинних ГМ на папаверин (Реахім, СРСР, 10^{-4} моль/л) використо-
вували для оцінки їх функціонального стану після усунення ендотелію.

Відносну зміну тонічної напруги ГМ досліджуваних судин розрахо-
вували у відсотках від заданої активації ГМ (плато калієвої контрак-
тури), яка приймалася за 100 %. Одержані дані оброблені методом ва-
ріаційної статистики.

Результати та їх обговорення

При інфузії вінтоперолу у дозі $0,01 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ до 3-ї хвилини кровотоку у стегновій артерії максимально збільшився на $4,8 \text{ мл/хв} \pm 1,1 \text{ мл/хв}$, або на $15\% \pm 3\%$ відносно початкового кровотоку ($32 \text{ мл/хв} \pm 2,5 \text{ мл/хв}$). До 5-ї хвилини інфузії кровоток трохи зменшився, однак був все ж більше початкового на $7\% \pm 1\%$. Збільшення кровотоку спостерігалось на протязі 4–6 хв після закінчення інфузії препарату.

При інфузії вінтоперолу у дозі $0,1 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ до 3-ї хвилини кро-



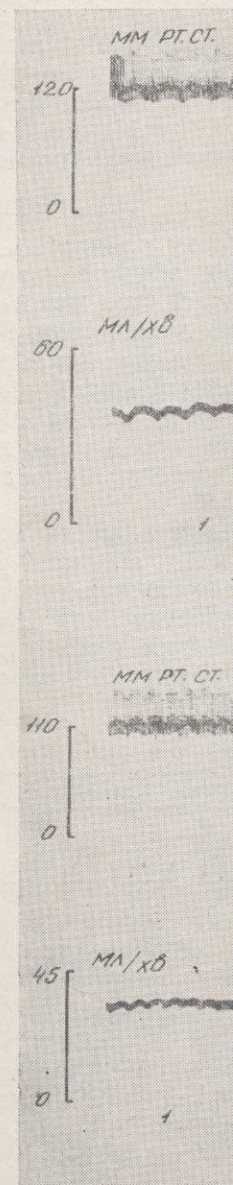
Мал. 1. Зміни перфузійного тиску (I) та кровотоку у стегновій артерії (II) під час і після інфузії вінтоперолу ($0,3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$) у контролі (A) та після впливу (Б) сапоніну (а) і метиленового синього (б): 1—початковий тиск та кровоток, 2—3-я хвилина інфузії вінтоперолу, 3—кінець інфузії, 4—1-а хвилина після закінчення інфузії (див. також с. 35).

воток у стегновій артерії максимально збільшився на $14,1 \text{ мл/хв} \pm 4 \text{ мл/хв}$, або на $44\% \pm 5,7\%$ відносно початкового кровотоку. До 8–10-ї хвилини — кровоток у стегновій артерії був більше на $19\% \pm$

$\pm 3\%$. Такий його річчєння інфузії вінтоперолу.

При інфузії вінтоперолу до 3-ї хвилини кровотоку у стегновій артерії складало $21 \text{ мл/хв} \pm 3 \text{ мл/хв}$. До 8–10-ї хвилини інфузії кровоток збільшився на $47\% \pm 3,9\%$ після закінчення інфузії препарату.

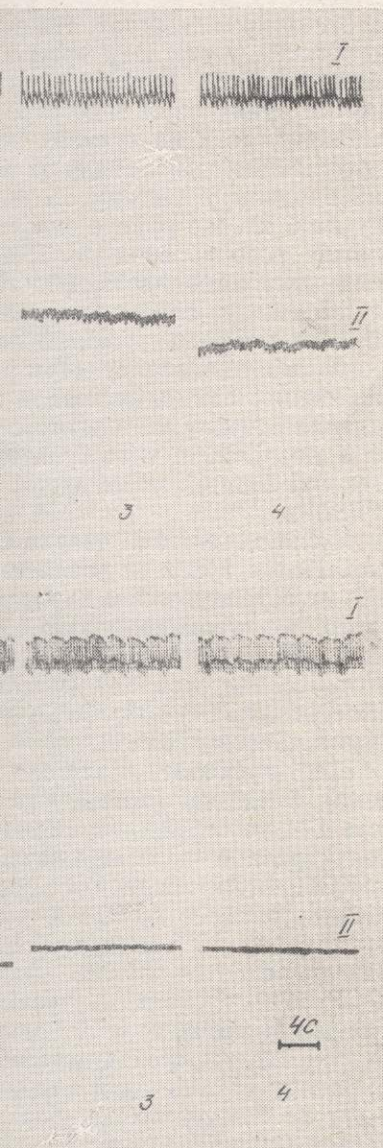
Деєндотелізація стегновій артерії на



Мал. 1. Закінчення

лиця, мал. 1, а). За обробки сапоніном зберігалися, а ендоте-

кг⁻¹·хв⁻¹ до 3-ї хвилини крово-
 шився на 4,8 мл/хв±1,1 мл/хв,
 ового кровотоку (32 мл/хв±
 оток трохи зменшився, однак
 1 %. Збільшення кровотоку спо-
 кінчення інфузії препарату.
 г·кг⁻¹·хв⁻¹ до 3-ї хвилини кро-



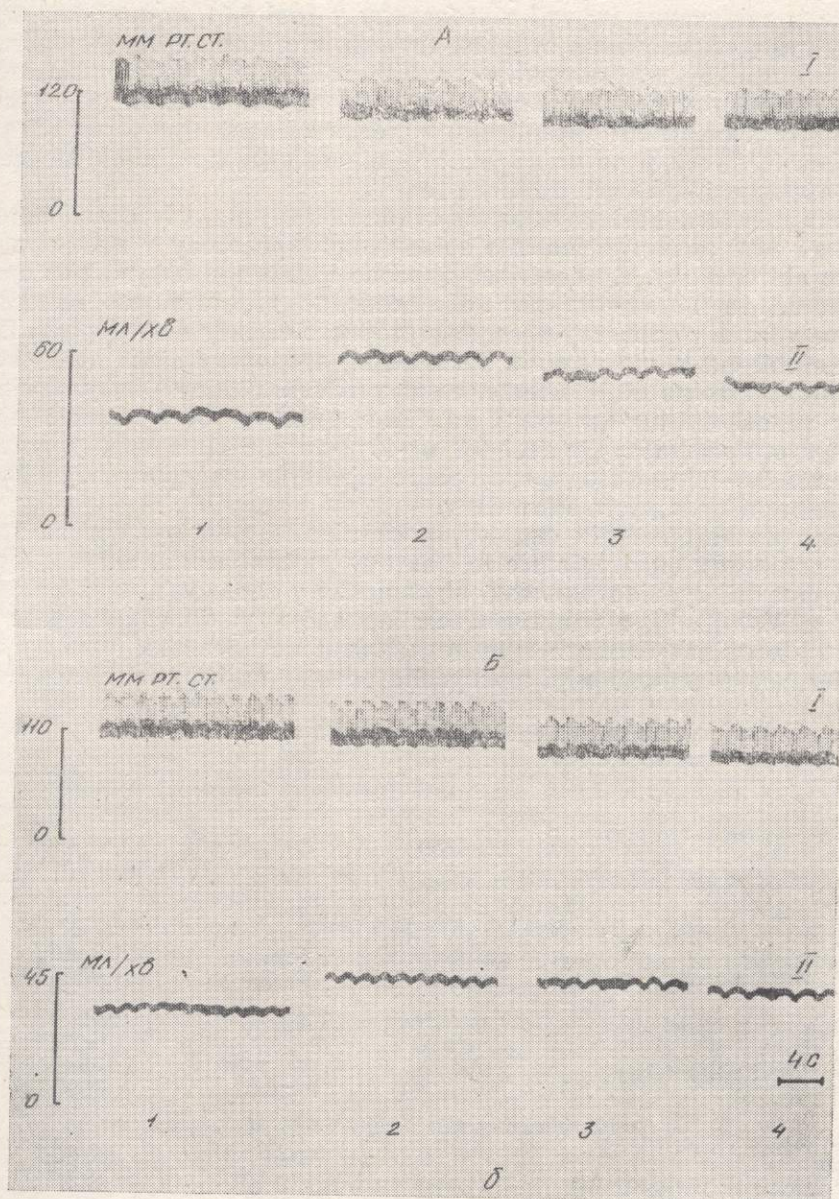
оку у стегновій артерії (II) під час і
 контролі (А) та після впливу (Б) са-
 початковий тиск та кровоток, 2—3-я,
 4—1-а хвилина після закінчення ін-

збільшився на 14,1 мл/хв±
 початкового кровотоку. До 8—
 артерії був більше на 19 % ±

±3 %. Такий його рівень спостерігався на протязі 6—9 хв після закін-
 чення інфузії вінтоперолу.

При інфузії вінтоперолу у дозі 0,3 мг·кг⁻¹·хв⁻¹ максимальне збіль-
 шення кровотоку у стегновій артерії спостерігалось через 4—5 хв. Воно
 складало 21 мл/хв±4,7 мл/хв, або 65 % ±8 % відносно початкового
 кровотоку. До 8—10-ї хвилини інфузії препарату кровоток збільшився
 на 47 % ±3,9 % початкового кровотоку. Реакція збільшення кровотоку
 після закінчення інфузії вінтоперолу у дозі 0,3 мг·кг⁻¹·хв⁻¹ продовжу-
 валася на протязі 12—15 хв (мал. 1, а).

Деєндотелізація за допомогою сапоніну зменшувала кровоток у
 стегновій артерії на 30 % ±4 % відносно початкового кровотоку (таб-



Мал. 1. Закінчення

лиця, мал. 1, а). За результатами морфологічного дослідження, після
 обробки сапоніном субендотеліальний шар та гладком'язеві клітини
 зберігалися, а ендотеліальні клітини були зруйновані.

Реакція збільшення кровотоку у стегновій артерії у відповідь на введення ацетилхоліну, вплив якого реалізується за участю ендотелію, після деендотелізації у значній мірі зменшувалась і складала $6,6 \text{ мл/хв} \pm 1,2 \text{ мл/хв}$, або $29 \% \pm 4,2 \%$ відносно початкового кровотоку, а у контролі — $44,2 \text{ мл/хв} \pm 3,8 \text{ мл/хв}$, або $129 \% \pm 10,3 \%$ ($P < 0,01$).

Вазодилатація стegovих судин у відповідь на папаверин, дія якого не залежить від ендотелію, достовірно не змінювалася. Контрольна реакція на папаверин складала $37 \text{ мл/хв} \pm 3,8 \text{ мл/хв}$, або $121 \% \pm 11,2 \%$, а після деендотелізації — $26,6 \text{ мл/хв} \pm 2,6 \text{ мл/хв}$, або $120 \% \pm 13,1 \%$ відносно початкового кровотоку.

Деендотелізація також істотно зменшувала вазодилаторну реакцію на введення вінтоперолу (див. мал. 1, а, таблицю). На протязі 1 хв після закінчення інфузії вінтоперолу у дозі $0,01 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ кровоток у деендотелізованих судинах системи стegovої артерії збільшився на $5 \% \pm 1,2 \%$ (у контролі — на $15 \% \pm 3 \%$). Безпосередньо після закінчення інфузії вінтоперолу у дозах $0,1$ та $0,3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ кровоток у системі стegovої артерії після деендотелізації був більше початкового на $8,7 \% \pm 2 \%$ та на $18 \% \pm 5 \%$ відповідно, що достовірно менш контрольних реакцій (див. таблицю).

Таким чином, деендотелізація судинного русла стegovої артерії у значній мірі зменшує реакцію збільшення кровотоку у відповідь на інфузію вінтоперолу, що особливо виразно видно при інфузії препарату у дозах $0,1$ та $0,3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$. Це дозволяє вважати, що ендотелій приймає участь у розвитку вазодилаторного ефекту вінтоперолу. Враховуючи той факт, що реакція збільшення кровотоку після деендотелізації більш ніж на 50% менше, аніж у контролі після інфузії вінтоперолу у дозі $0,1 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$, та більш, ніж на 60% менше після інфузії цього препарату у дозі $0,3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$, можна прийти до висновку, що $50\text{--}60 \%$ вазодилаторного ефекту вінтоперолу обумовлено дією ендотеліозалежного механізму.

Вазодилаторна дія ендотелію, як відомо, реалізується за допомогою виділення ендотеліального фактору розслаблення, активації розчинної фракції гуанілатциклази, підвищення у гладком'язевих клітинах вмісту цГМФ [2, 7], а пригнічується блокадою гуанілатциклази [4, 5]. У наших досліджах блокада гуанілатциклази метиленовим синім у тварин II групи в значній мірі знижувала реакції на інфузію вінтоперолу.

Вплив різних доз вінтоперолу на кровоток у стegovій артерії (після закінчення інфузії), мл/хв

Час спостереження за кровотоком	Доза інфузованого вінтоперолу за хвилину		
	0,01 мг/кг	0,1 мг/кг	0,3 мг/кг
На фоні деендотелізації			
До інфузії (1)	$32 \pm 2,5$	$32 \pm 2,5$	$32 \pm 2,5$
Після інфузії вінтоперолу (2)	$34 \pm 4,1$	$38 \pm 2,9$	$47 \pm 4,2^*$
			$P < 0,01$
Після введення сапоніну	$20 \pm 4^{**}$	$23 \pm 4,3^{**}$	$23,3 \pm 3,1^{**}$
	$P < 0,05$	$P < 0,02$	$P < 0,001$
Після інфузії вінтоперолу	$21 \pm 5,1$	$25 \pm 3,7^{**}$	$27,5 \pm 3,1^{**}$
		$P < 0,02$	$P < 0,01$
На фоні блокади гуанілатциклази			
До інфузії (1)	$40 \pm 3,7$	$40 \pm 3,7$	$40 \pm 3,7$
Після інфузії вінтоперолу (2)	$44 \pm 6,9$	$54 \pm 4,8^*$	$58 \pm 4,5^*$
		$P < 0,05$	$P < 0,02$
Після введення метиленового синього	33 ± 5	$33 \pm 5^{**}$	$33 \pm 5^{**}$
	$35,4 \pm 7$	$P < 0,02$	$P < 0,01$
		$39 \pm 4,1^{**}$	$41 \pm 4,7^{**}$
Після інфузії вінтоперолу		$P < 0,05$	$P < 0,05$

* Значення достовірні у порівнянні з (1); ** значення достовірні у порівнянні з (2).

Після блокади гуанілатциклази метиленовим синім на $18 \% \pm 4,3 \%$ $+ \text{хв}^{-1}$ на протязі $10 \pm 2,7 \%$ (до кінця інфузії). Після закінчення інфузії вінтоперолу у цих тварин кровоток на протязі $5\text{--}6 \text{ хв}$ (у контролі — на $15 \pm 3 \%$).

Інфузія вінтоперолу у дозах $0,1$ та $0,3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ майже не впливала на кровоток (у контролі — на $15 \pm 3 \%$).

Різниця між реакціями на введення вінтоперолу у дозах $0,1$ та $0,3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ майже не виражена (у контролі — на $15 \pm 3 \%$).

Приблизно у такій же мірі зменшується кровоток на введення вінтоперолу у дозах $0,1$ та $0,3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ майже не виражена (у контролі — на $15 \pm 3 \%$).

Таким чином, блокада гуанілатциклази метиленовим синім майже не впливає на реакцію збільшення кровотоку у відповідь на інфузію вінтоперолу у дозах $0,1$ та $0,3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ майже не виражена (у контролі — на $15 \pm 3 \%$).

Схожі результати отримані при введенні вінтоперолу у дозах $0,1$ та $0,3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ майже не виражена (у контролі — на $15 \pm 3 \%$).

Таким чином, блокада гуанілатциклази метиленовим синім майже не впливає на реакцію збільшення кровотоку у відповідь на інфузію вінтоперолу у дозах $0,1$ та $0,3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ майже не виражена (у контролі — на $15 \pm 3 \%$).

Слід відзначити, що при введенні вінтоперолу у дозах $0,1$ та $0,3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ майже не виражена (у контролі — на $15 \pm 3 \%$).

Подібно ГМ легень (К⁺— 30 ммоль/л) ГМ розчин вінтоперолу у кінці експерименту завжди розслабленням ендотелізованих препаратів зменшувалася майже в $2\text{--}3$ рази.

Вінтоперол у кінці експерименту зменшує кровоток на $60 \% \pm 7,1 \%$ (у контролі — на $15 \pm 3 \%$).

гнотів артерії у відповідь на реалізується за участю ендотелії зменшувалась і складала відносно початкового кровотоку, або $129\% \pm 10,3\%$ ($P < 0,01$). у відповідь на папаверин, дія якого не змінювалася. Контрольна $3,8$ мл/хв, або $121\% \pm 11,2\%$, 1 мл/хв, або $120\% \pm 13,1\%$ від-

шувала вазодилаторну ре- п. 1, а, таблицю). На протязі у дозі $0,01$ мг·кг⁻¹·хв⁻¹ кро- ми стегнової артерії збільшив- $\pm 3\%$). Безпосередньо після $0,1$ та $0,3$ мг·кг⁻¹·хв⁻¹ крово- дотелізації був більше почат- дповідно, що достовірно менш

ного русла стегнової артерії ння кровотоку у відповідь на о видно при інфузії препарату оляе вважати, що ендотелій ного ефекту вінтоперолу. Вра- я кровотоку після деендотелі- контролі після інфузії вінто- ніж на 60% менше після 1 ·хв⁻¹, можна прийти до вис- ефекту вінтоперолу обумовлено

відомо, реалізується за допо- у розслаблення, активації роз- ння у гладком'язевих клітинах какою гуанілатциклази [4, 5]. ази метиленовим синім у тва- реакції на інфузію вінтоперолу.

овій артерії

ованого вінтоперолу за хвилину

0,1 мг/кг	0,3 мг/кг
зациї	
$32 \pm 2,5$	$32 \pm 2,5$
$38 \pm 2,9$	$47 \pm 4,2^*$
	$P < 0,01$
$23 \pm 4,3^{**}$	$23,3 \pm 3,1^{**}$
$P < 0,02$	$P < 0,001$
$25 \pm 3,7^{**}$	$27,5 \pm 3,1^{**}$
$P < 0,02$	$P < 0,01$
атциклази	
$40 \pm 3,7$	$40 \pm 3,7$
$54 \pm 4,8^*$	$58 \pm 4,5^*$
$P < 0,05$	$P < 0,02$
$33 \pm 5^{**}$	$33 \pm 5^{**}$
$P < 0,02$	$P < 0,01$
$39 \pm 4,1^{**}$	$41 \pm 4,7^{**}$
$P < 0,05$	$P < 0,05$

нення достовірно у порівнянні з (2).

Після блокади гуанілатциклази кровоток у стегнової артерії зменшу- вався на $18\% \pm 4,3\%$, наступна інфузія вінтоперолу у дозі $0,1$ мг·кг⁻¹·хв⁻¹ на протязі 10 хв призводила до збільшення кровотоку на $18\% \pm 2,7\%$ (до кінця інфузії) відносно початкового кровотоку, тоді як у контролі його приріст складав $35\% \pm 3,1\%$. Реакція збільшення кровотоку у цих тварин після закінчення інфузії препарату спостерігалася на протязі $5-6$ хв (у контролі $7-10$ хв).

Інфузія вінтоперолу у дозі $0,3$ мг·кг⁻¹·хв⁻¹ після блокади гуані- латциклази метиленовим синім призводила до збільшення кровотоку на $24\% \pm 3,5\%$, що було істотно менше початкової реакції у тварин цієї групи — $45\% \pm 6,3\%$. Реакція збільшення кровотоку у стегнової артерії після закінчення інфузії вінтоперолу зберігалася на протязі $5-8$ хв ($12-15$ хв у контролі, мал. 1, б).

Різниця між реакцією збільшення кровотоку після інфузії вінто- перолу у дозах $0,1$ та $0,3$ мг·кг⁻¹·хв⁻¹ до та після блокади гуанілат- циклази метиленовим синім у системі стегнової артерії була достовір- ною ($P < 0,001$ та $P < 0,02$ відповідно), а у дозі $0,01$ мг·кг⁻¹·хв⁻¹ — не- достовірною (див. таблицю).

Приблизно у такій же мірі після впливу на судинну поверхню ме- тилового синього зменшувалася реакція збільшення кровотоку у від- повідь на введення у стегнову артерію ацетилхоліну.

Таким чином, блокада гуанілатциклази, яка обумовлює реалізацію ефекта на ГМ ендотеліального фактору розслаблення, достовірно змен- шує реакцію дилатації на вінтоперол — після інфузії його у дозі $0,1$ мг·кг⁻¹·хв⁻¹ майже на 50% , у дозі $0,3$ мг·кг⁻¹·хв⁻¹ більш, ніж на 45% . Це свідчить про можливість залучення у розвиток вазодилата- торного ефекту вінтоперолу ендотеліального фактору розслаблення.

Схожі результати отримані у дослідах на ізольованих судинних препаратах. Так, у більшості дослідів (у 6 з 10) попередньо активовані підвищенням концентрації позаклітинного калію до 30 ммоль/л ГМ ле- генової артерії на введення вінтоперолу у концентрації 10^{-4} моль/л завжди реагували розслабленням на $51\% - 59\%$ (у середньому $56\% \pm 5,3\%$, $n=7$, мал. 2, а). У цих же препаратах ацетилхолін у концент- рації 10^{-4} моль/л викликав розслаблення преактивованих ГМ у серед- ньому на 58% (мал. 2, б). Після механічного усування ендотеліального шару розслаблення ГМ на ацетилхолін, як правило, не відтворювалося, а у деяких випадках змінювалося скороченням (див. мал. 2, б). У деендо- телізованих сегментах легенової артерії вінтоперол у досліджуваній концентрації викликав розслаблення преактивованих ГМ, подібно то- му, як це спостерігалось у контрольних дослідів (див. мал. 2, а). Однак амплітуда його була значно меншою і коливалася у межах $17-27\%$ (у середньому — $21\% \pm 3,7\%$). Якщо у препаратах легенової артерії початково (тобто без попередньої деендотелізації) виявлялося пору- шення функціональної активності ендотеліоцитів (у 4 дослідів з 10), і реакція на ацетилхолін у цьому випадку була менше контрольної (скла- дала тільки 10%), розслаблення ГМ на вінтоперол також зменшувало- ся. У середньому воно складало $35\% \pm 4,8\%$.

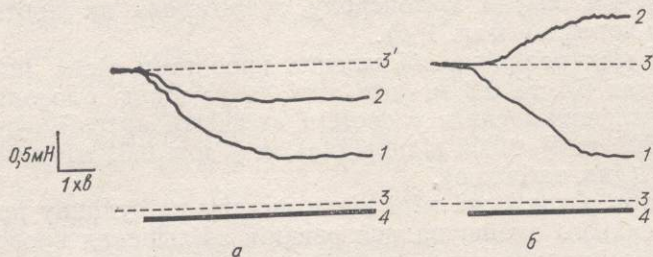
Слід відзначити, що у випадку повного і часткового пошкодження ендотеліального шару не втрачалася здатність ГМ до дилатації на па- паверин (10^{-4} моль/л). Її значення було порівняно з реєструємим у контролі та коливалось від 65 до 69% .

Подібно ГМ легенової артерії (мал. 3, а) попередньо активовані ($K^+ - 30$ ммоль/л) ГМ порожнистої вени ($n=7$) на введення у тестуючий розчин вінтоперолу у концентрації 10^{-4} моль/л реагували однозначно — завжди розслабленням у середньому на $87\% \pm 10,1\%$ (мал. 3, б). У де- ендотелізованих препаратах ця реакція, як правило, зберігалася, але зменшувалася майже вдвічі.

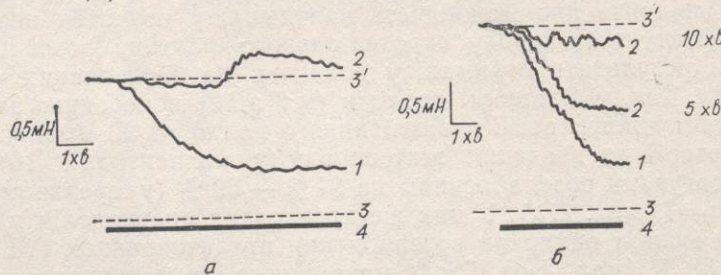
Вінтоперол у концентрації 10^{-4} моль/л спричиняв також розслаб- лення попередньо активованих ($K^+ - 60$ ммоль/л) ГМ аорти (у серед- ньому на $60\% \pm 7,1\%$). Якщо ж судинні сегменти піддавалися деендо-

телізації, то у 2 дослідях (з 7) такого роду зміни тонічної напруги ГМ взагалі були відсутні, а в більшості дослідів (у 5) реєструвалося скорочення ГМ на 18—32 %. Характерне для папаверину розслаблення ГМ у деендотелізованих препаратах порожнистої вени та аорти залишалося практично незмінним.

Отримані результати дають підставу припустити, що релаксуючий ефект вінтоперолу у концентрації 10^{-4} моль/л на досліджувані судини у більшій чи меншій мірі реалізується за участю їх ендотелію. Для доказу цього припущення використовували інгібітор ендотеліального фактору розслаблення — госіпол ($2 \cdot 10^{-5}$ моль/л). Встановлено, що в умовах попереднього впливу госіполом на протязі 3—5 хв розслаблення ГМ



Мал. 2. Вплив вінтоперолу (а) та ацетилхоліну (б) на активовані гладенькі м'язи легеневої артерії інтактних (1) і деендотелізованих експериментально (2) сегментів: 3 — рівень тонічної напруги гладеньких м'язів до застосування деполарізуючого фактора (K^+ — 30 ммоль/л), 3' — теж саме після застосування K^+ , 4 — тривалість впливу препаратів (10^{-4} моль/л).



Мал. 3. Зміни визнаної скорочувальної активності гладеньких м'язів легеневої артерії (а) і порожнистої вени (б) під впливом вінтоперолу у контролі (1) та в умовах блокади (2) госіполом ($2 \cdot 10^{-5}$ моль/л, а) і метиленовим синім ($5 \cdot 10^{-5}$ моль/л, б). Інші позначення ті ж самі, що на мал. 2.

легеневої артерії на вінтоперол в досліджуваній концентрації різко пригнічувалося (див. мал. 3, а). При більш тривалій дії інгібітору (до 30 хв) воно не розвивалося зовсім, а у деяких випадках знак реакції змінювався: виникало скорочення ГМ на 20—40 %. Не виключено, що останнє пов'язане з можливою неспецифічною дією самого госіполу.

При використанні блокатора гаунілатциклази метиленового синього ($5 \cdot 10^{-5}$ моль/л) встановлено, що у залежності від тривалості впливу метиленовий синій зменшував релаксуючу дію вінтоперолу. А саме через 5 хв після початку впливу блокатора реакція розслаблення ГМ порожнистої вени зменшувалася практично удвічі, а через 10 хв — не перевищувала 10 % (див. мал. 3, б).

Результати проведених досліджень свідчать про те, що часткове порушення функціональної активності ендотелію, його механічне зниження чи фармакологічна блокада біосинтезу або дії ендотеліального фактору розслаблення суттєво обмежують розслаблюючий вплив вінтоперолу у концентрації 10^{-4} моль/л на ГМ великих судин. Але ця участь у різних судинах виявилася неоднаковою. Так, у порожнистої вени майже 50 % амплітуди розслаблення ГМ на вінтоперол реалізується на рахунок ендотелію, у артеріальних судинах — трохи більше: 60 % у легеневої артерії та майже 100 % у аорти. Не виключено, що ці відмінності пов'язані зі специфікою морфологічної організації їх ендотеліаль-

ного шару, неоднаково також різною чутливість ендотелію.

Таким чином, змінювання ГМ при дії вінтоперолу свідчить про участь ендотелію у зменшенні приросту на вплив вінтоперолу свідчать, що ендотелію виділення ендотелію.

V. F. Sagach, M. N. Tkachenko

ROLE OF ENDOTHELIUM IN THE ACTION OF VINTOPEROL

The effects of vintoprolol on the smooth muscle of the femoral artery of 15 morphological preparations of saponin and mechanical action and relaxation of vintoprolol ($0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) as against 47 ± 3 guanylate cyclase by methylene blue. The similar relaxation of a pulmonary artery decreased vs. initial tone of vascular stripe under the action of methylene blue. Thus, the effect of vintoprolol, its action is not mediated by the endothelium.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology, Academy of Sciences of the USSR

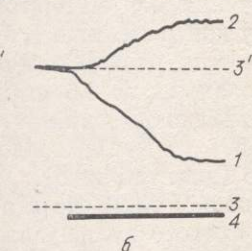
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Furchgott R. F., Zawadzki J. V. (1978) The release of endothelial nitric oxide and its role in the relaxation of arterial smooth muscle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75, 3793—3797.
2. Ignarro L. J., Burke T. E., Bredt D. S., Slaughter C. A. (1987) Nitric oxide: a novel endothelial-derived relaxing factor that inhibits platelet aggregation. *Circulation* 76, 1123—1129.
3. Ignarro L. J., Byrns R. E., Bredt D. S., Slaughter C. A. (1987) Nitric oxide: a novel endothelial-derived relaxing factor that inhibits platelet aggregation. *Circulation* 76, 1123—1129.
4. Martin W., Villani G. (1987) Endothelium-dependent relaxation by methylene blue in the guinea pig. *Br. J. Pharmacol.* 91, 135—141.
5. Mülsch A., Böhm E. (1987) Endothelium-derived relaxing factor: a novel endothelial-derived relaxing factor. *Br. J. Pharmacol.* 91, 135—141.
6. Palmer R. M. J., Ferrige A. G., Moncada S. (1987) Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327, 524—526.
7. Rapoport R. M., Murphree S. A. (1987) Thoracic aorta may be a source of endothelial-derived relaxing factor. *Am. J. Physiol.* 253, H1352—H1357.
8. Samata K., Kimura T. (1987) Nitric oxide: a novel endothelial-derived relaxing factor that inhibits platelet aggregation. *Circulation* 76, 1123—1129.
9. Szombathelyi Zs., Káldi A. (1987) Activity of 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide cross-linked bovine endothelial cells. *Forsch. / Drug*

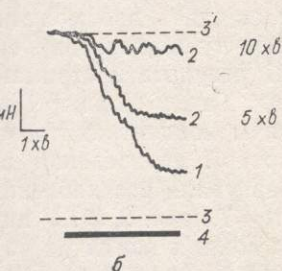
Ин-т фізіології ім. О. О. Богомолца, АН України, Київ

оду зміни тоничної напруги ГМ слідів (у 5) реєструвалося ско- для папаверину розслаблення порожнистої вени та аорти зали-

у припустити, що релаксуючий моль/л на досліджувані судини а участю їх ендотелію. Для до- інгібітор ендотеліального фак- ль/л). Встановлено, що в умо- ротязі 3—5 хв розслаблення ГМ



(б) на активовані гладенькі м'язи ле- експериментально (2) сегментів: 3 — астоскування деполарізуючого фактора ування K^+ , 4 — тривалість впливу пре-



ті гладеньких м'язів легеневої артерії олу у контролі (1) та в умовах бло- новим синім ($5 \cdot 10^{-5}$ моль/л, б). Інші

джджуваний концентрації різко ьш тривалій дії інгібітору (до деяких випадках знак реакції а 20—40 %. Не виключено, що ічною дією самого госіполу.

атциклази метиленового синьо- лежності від тривалості впливу ну дію вінтоперолу. А саме че- а реакція розслаблення ГМ по- удвічі, а через 10 хв — не пе-

свідчать про те, що часткове ндотелію, його механічне зни- нтезу або дії ендотеліального ь розслабляючий вплив вінто- М великих судин. Але ця участь о. Так, у порожнистої вени май- на вінтоперол реалізується на нах — трохи більше: 60 % у ле- Не виключено, що ці відмін- нної організації їх ендотеліаль-

ного шару, неоднаковою здібністю виділяти ендотеліальні фактори, а також різною чутливістю судинних ГМ до продуктів метаболізму ендотелію.

Таким чином, зниження реакцій вазодилатації та розслаблення судинних ГМ при дії вінтоперолу після деендотелізації свідчить про залучення ендотелію у реалізацію вазодилаторної дії цього препарату. Зменшення приросту кровотоку та розслаблення судинних препаратів на вплив вінтоперолу після блокади біосинтезу та дії фактору розслаблення свідчать, що ендотелій приймає участь у цій реакції за допомогою виділення ендотеліального фактору розслаблення.

V. F. Sagach, M. N. Tkachenko, O. V. Bazilyuk

ROLE OF ENDOTHELIUM IN VASCULAR EFFECTS OF VINTOPEROL

The effects of vintoperol have been studied in the experiments on the vascular bed of femoral artery of 15 mongrel dogs under chlorazol-urethane narcosis and on isolated vascular preparations of rats. It is shown that deendothelization of vascular bed using saponin and mechanical removal of endothelial stripes decreased the vasodilatation reaction and relaxation of stripes by 50-60 % of the initial values. While infusing vintoperol ($0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) to deendothelized vascular bed, the blood flow increased by $18 \pm 5 \%$ as against $47 \pm 3.9 \%$ of the initial value under intact endothelium. Blockade of guanylate cyclase by methylene blue decreased blood flow under vintoperol action to $24 \pm 3.5 \%$. The similar results are obtained in the experiments in vitro. After deendothelization of a. pulmonalis the amplitude of relaxation of preactivated smooth muscles decreased vs. initial tone ($21 \pm 3.7 \%$ vs. $56 \pm 5.3 \%$). Inhibition of relaxation reaction of vascular stripe under vintoperol effect is also observed after treatment with gossypol or methylene blue. Thus, endothelium is involved in the realization of vasodilating effect of vintoperol, its action being mediated by endothelium — derived relaxing factor.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology, Academy of Sciences of the Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Furchgott R. F., Zawadzki J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature*.— 1980.— 288, N 5789.— P. 373—376.
2. Ignarro L. J., Burke T. M., Wood K. S. et al. Association between cyclic GMP accumulation and acetylcholine-elicited relaxation of bovine intrapulmonary artery // *J. Pharmacol. and Exp. Ther.*— 1984.— 228, N 3.— P. 682—690.
3. Ignarro L. J., Byrns R. E., Buga G. M. et al. Pharmacological evidence that endothelium — derived relaxing factor is nitric oxide: use of pyrogallol and superoxide dismutase to study endothelium-dependent and nitric oxide-elicited vascular smooth muscle relaxation // *Ibid.*— 1988.— 244, N 1.— P. 181—189.
4. Martin W., Villani G. M., Yothianandan D., Furchgott R. F. Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta // *Ibid.*— 1985.— 232, N 4.— P. 708—716.
5. Mülsch A., Böhm E., Busse R. Stimulation of soluble guanylate cyclase by endothelium-derived relaxing factor from cultured endothelial cells // *Eur. J. Pharmacol.*— 1987.— 135, N 2.— P. 247—250.
6. Palmer R. M. J., Ferrige A. G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature*.— 1987.— 327, N 6122.— P. 524—526.
7. Rapoport R. M., Murad F. Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP // *Circ. Res.*— 1983.— 52, N 3.— P. 352—357.
8. Samata K., Kimura T., Satoh S., Watanabe H. Chemical removal of the endothelium by saponin in the isolated dog femoral artery // *Eur. J. Pharmacol.*— 1986.— 128, N 1—2.— P. 85—91.
9. Szombathelyi Zs., Karpáti E., Kalaus Gy. et al. Vasodilator and angioprotective activity of 1-Ethyl-1-hydroxyalkyl-octahydroindolo [2,3a] quinolizine derivatives // *Arzneim.-Forsch. / Drug Res.*— 1991.— 41, N 6.— P. 621—625.

Ін-т фізіології ім. О. О. Богомольця
АН України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 12.11.91