

Т. С. Лагодич

## Вплив донаторів оксиду азоту на скоротливу функцію міокарда

*На изолированном сердце морских свинок, перфузируемых по методу Лангендорфа, изучалось влияние оксида азота, донатором которого выступали нитроглицерин и нитропруссид натрия. Исследовали показатели сократительной активности миокарда и измеряли коронарный поток до и после введения донаторов NO и на фоне блокады гуанилатциклазы метиленовым синим. Полученные результаты показали, что при введении нитроглицерина и нитропрussa натрия уменьшаются показатели сократительной активности сердца и несколько увеличивается коронарный поток. После введения метиленового синего показатели практически не изменялись — что подтверждает гуанилатциклазный механизм действия оксида азота.*

### Вступ

Потрібно було понад 70 років, щоб Mugač відкрив [18], що активною речовиною в нітрогліцерині є оксид азоту, який і викликає розширення кровеносних судин, поліпшення кровопостачання органів. Нині добре відомо, що оксид азоту є ендотеліальним фактором, який впливає на клітини через підвищення в них рівня цГМФ та зменшення концентрації іонів кальцію. Донаторами оксиду азоту є нітрогліцерин та нітропруссид натрію. Якщо перший перетворюється в молекулу оксиду азоту (NO) всередині клітини, то другий — спонтанно виділяє оксид азоту в судини. Важливо дослідити, як впливають ці різні речовини на скоротливу функцію міокарда та коронарний кровотік. Щоб уникнути додаткової дії гуморальних та нервових факторів на серце, досліди проводились на ізольованому органі.

### Методика

Експерименти проводили на ізольованих серцях морських свинок масою 350–420 г. Перфузію коронарних судин здійснювали за методом Лангендорфа під постійним тиском і 37 °С розчином наступного складу (ммоль/л): NaCl — 118; KCl — 4,7; MgSO<sub>4</sub> — 1,2; NaHCO<sub>3</sub> — 24; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> — 1,2; глюкоза — 10; CaCl<sub>2</sub> — 2,5; рН — 7,4. Розчин аерували карбогеном (95 % O<sub>2</sub> і 5 % CO<sub>2</sub>). Тиск, що розвивався в порожнині лівого шлуночка вимірювали за допомогою введеного до нього латексного балончика тензодатчика № 746 і реєстрували на багатоканальному полікардіографі «Мінгограф-82». Про стан скоротливої функції лівого шлуночка судили за значеннями  $dp/dt_{\max}$  і  $dp/dt_{\min}$ . Коронарний потік вимірювали за об'ємом відтікаючого від ізольованого серця розчину за 1 хв. Електричну стимуляцію серця проводили з частотою 3 Гц [7]. Донатори оксиду азоту — нітрогліцерин і нітропруссид натрію додавали до перфузійного розчину в

дозі  $10^{-4}$  та  $10^{-5}$  моль/л відповідно. Блокаду дії оксиду азоту здійснювали за допомогою метиленового синього, який вносили в перфузійний потік у дозі  $10^{-6}$  моль/л. Фармакологічна дія нітрогліцерину та нітропрусиду натрію починалася через 1–2 хв після введення цих речовин у перфузуючий розчин.

Результати експериментів обробляли статистично за допомогою критерію *t* Стьюдента.

## Результати та їх обговорення

У першій серії дослідів вивчали вплив нітрогліцерину та блокатора його дії – метиленового синього на показники скоротливої функції міокарда і коронарний потік ізольованого серця.

Результати наших досліджень свідчать, що введення нітрогліцерину ( $10^{-4}$  моль/л) у перфузат супроводжувалося достовірним зниженням тиску, який розвивався в лівому шлуночку (від  $56,7 \pm 7,29$  у вихідному стані до  $34,04$  мм рт. ст.  $\pm 6,91$  мм рт. ст.;  $P < 0,05$ ).  $dp/dt_{\max}$  і  $dp/dt_{\min}$  достовірно знизилися з  $749,4 \pm 58,34$  до  $522,25 \pm 88,41$  і з  $441,33 \pm 27,01$  до  $234,02$  мм рт. ст.  $\pm 56,31$  мм рт. ст. відповідно ( $P < 0,05$ ).

Коронарний потік мав тенденцію до збільшення з  $15,43$  мл/хв  $\pm 1,42$  мл/хв у контролі до  $18,00$  мл/хв  $\pm 1,46$  мл/хв на 10-й хвилині введення нітрогліцерину (рис. 1).

Нітрогліцерин на фоні метиленового синього ( $10^{-6}$  моль/л), введеного до перфузійного розчину, не викликав істотних змін скоротливої функції міокарда та коронарного потоку. Так, тиск у лівому шлуночку знижувався на 7,9% (з  $53,34 \pm 7,53$  до  $49,11$  мм рт. ст.  $\pm 6,8$  мм рт. ст.).  $dp/dt_{\max}$  і  $dp/dt_{\min}$  зменшилися на 3,4 і 10% відповідно. Коронарний потік залишався в межах вихідного рівня ( $15,37 \pm 2,07$  у контролі і  $15,86$  мл/хв  $\pm 1,78$  мл/хв у дослідях). Таким чином, можна зробити висновок, що нітрогліцерин викликав зменшення значень показників скоротливої функції міокарда і певною мірою підвищував коронарний потік, а метиленовий синій блокував його дію.

У другій серії дослідів вивчали вплив нітропрусиду натрію та блокатора його дії метиленового синього на показники скоротливої функції міокарда та коронарний потік ізольованого серця. Результати досліджень засвідчили, що введення нітропрусиду натрію ( $10^{-5}$  моль/л) у перфузат призводило до достовірного зниження тиску в лівому шлуночку з  $55,9 \pm 4,23$  до  $34,73$  мм

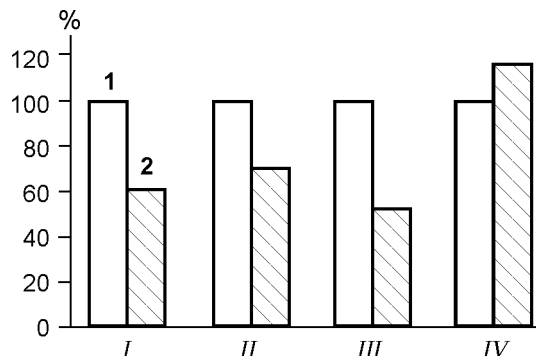


Рис. 1. Показники скоротливої активності міокарда та коронарного потоку до (1) та при введенні (2) нітрогліцерину: I – тиск у лівому шлуночку; II –  $dp/dt_{\max}$ ; III –  $dp/dt_{\min}$ ; IV – коронарний потік.

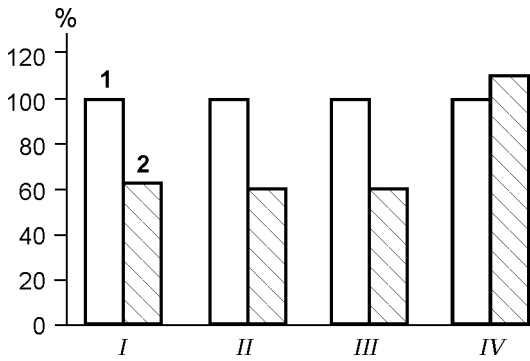


Рис. 2. Показники скоротливої активності міокарда та коронарного потоку до (1) та при введенні (2) нітропруси-ду натрію: I – тиск у лівому шлуночку; II –  $dp/dt_{max}$ ; III –  $dp/dt_{min}$ ; IV – коронарний потік.

рт. ст.  $\pm 3,23$  мм рт. ст. ( $P < 0,05$ ).  $dp/dt_{max}$  і  $dp/dt_{min}$  знизилися на 40,43 і 40,2 % відповідно ( $P < 0,05$ ). Коронарний потік збільшувався з  $15,23 \pm 1,75$  до  $17,45$  мл/хв  $\pm 1,67$  мл/хв (рис. 2).

Попереднє введення метиленового синього ( $10^{-6}$  моль/л) призвело до гальмування дії нітропруси-ду натрію, про що свідчить незначне зменшення (3,95 %) тиску у лівому шлуночку з  $50,72 \pm 5,88$  до  $48,72$  мм рт. ст.  $\pm \pm 6,13$  мм рт.ст.) та  $dp/dt_{max}$  і  $dp/dt_{min}$  на 6,56 і 7,3 % відповідно. Коронарний потік при цьому не змінювався (з  $15,15 \pm 0,93$  до  $15,73$  мл/хв  $\pm \pm 1,1$  мл/хв).

Таким чином, нітропрусид натрію викликав зниження значень показників скоротливої функції міокарда і певне підвищення коронарного потоку, а метиленовий синій блокував ці ефекти. Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури, що нітропрепарати змінюють режим роботи серця, а саме його скоротливу функцію. Тобто відбувається пригнічення інтенсивності серцевих скорочень і певне збільшення коронарного потоку. Механізм дії нітратів пов'язують з NO, який в організмі синтезується і виділяється ендотелієм як релаксуючий фактор [10]. Утворення NO з нітратів здійснюється неферментним способом, що потребує присутності тіолів і гемопротеїнів, а також за участю глутатіон-S-трансферази та інших ферментів [10, 19]. Певна роль в утворенні NO належить цитохрому P-450, який бере участь у метаболізмі органічних нітратів і зумовлює накопичення NO [11]. Останній має високу ліпофільність, легко проникає в непосмуговану клітину, в якій викликає низку реакцій. Первинний механізм дії нітрогліцерину проявляється в тому, що він проникає в клітину, де метаболізується до утворення NO або S-нітрозотіолів. Останні активують розчинну фракцію гуанілатциклази, в результаті чого підвищується вміст внутрішньоклітинного цГМФ – вторинного месенджера клітинної активності [3, 5], який гальмує надходження  $Ca^{2+}$  через потенціалзалежні канали до клітини [2].

Зменшення вмісту  $Ca^{2+}$  у міоплазмі призводить до розслаблення кардіоміоцитів, розширення коронарних судин.

Разом з цим нітрогліцерин має інгібуючий вплив на фосфоінозитидний обмін у клітинах непосмугованих м'язів, і, таким чином, також викликає негативний інотропний вплив на міокард [13], знижує систолічний і діастолічний тиск, а також роботу лівого шлуночка і, залежно від цього, споживання кисню міокардом [14].

І, нарешті, нітрогліцерин, викликає венозну дилатацію та депонування крові, зменшує переднавантаження на серце, що сприяє зниженню тиску та об'єму крові у порожнинах серця, і, за законом Франка — Старлінга, спричинює зниження скоротливої функції із наступним зменшенням споживання міокардом кисню, та дилатації коронарних артерій [17].

Аналогічний кардіотропний ефект викликає нітропрусид натрію, який не належить до органічних нітратів. Введений в організм (перфузат) він (у процесі відновлення нітропрусиду та втрати CN-групи) спонтанно виділяє NO в позаклітинне середовище [15].

Розслаблюючу дію нітропрусиду натрію на гладеньком'язові клітини та міокард пов'язують з активацією розчинної фракції гуанілатциклази. Це підтверджується в експериментах, в яких інгібітор гуанілатциклази — метиленовий синій, гальмував вплив нітропрусиду натрію на мембранний потенціал та м'язове напруження [4].

Отже, нітрогліцерин і нітропрусид натрію викликають зменшення значень показників скоротливої активності міокарда та незначне збільшення коронарного кровотоку.

Блокатор гуанілатциклази — метиленовий синій, гальмує ефект нітрогліцерину та нітропрусиду натрію, що підтверджує гуанілатциклазний механізм дії досліджуваних речовин на міокард і коронарні судин.

**T. S. Lagodych**

### **INFLUENCE OF NITRIC-OXIDE DONATORS ON THE MYOCARDIUM CONTRACTIVE ACTIVITY**

On the isolated guinea — pig heart perfused under Langendorff preparation influence of the NO was studied. Donators of NO were nitroglycerinum and sodium nitroprusside. The myocardium contractive activity indeces and the coronary flow were studied before and after introduction of the guanilatcyclase blockade by methylene blue. The received results show that after introduction of nitroglycerinum and sodium nitroprusside myocardium contractive activity indeces decrease, and the coronary flow increases. After introduction of methylene blue myocardium contractive activity indeces almost do not change — that confirms the guanilatcyclase mechanism of NO effect.

*A. A. Bogomoletz National Medical University, Kiev*

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Брин В.Б., Зонис Б.Я. Физиология системного кровообращения. — Ростов-на-Дону, Изд-во Ростов. ун-та, 1984. — 88 с.
2. Валгма К. А. О действии нитроглицерина на кинетику сердца // Клини. медицина. — 1996. — №11. — С. 89-91.
3. Зима О.В. Механізм дії окису азоту на кальцієві та калієві канали електрозбудливої мембрани гладеньком'язових клітин: Автореф. дис. ...канд. біол. наук. — Киев, 1996. — 22 с.
4. Ковалев И.В., Баскаков М.Б., Панов А.А. и др. Влияние нитропрусида натрия на мембранный потенциал и механическое напряжение гладкомышечных клеток аорты крысы // Физиол. журн. им.И.М.Сеченова. — 1997. — 83, № 7. — С.70- 75.

5. Реутов В.П., Оролов С.Н. Физиологическое значение гуанилатциклазы и роль окиси азота и нитросоединений в регуляции активности этого фермента // Физиология человека. — 1993. — **19**, № 1. — С.124-137.
6. Сагач В.Ф., Ткаченко М.Н. Роль окиси азота в развитии реактивной гиперемии в коронарном русле // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. — 1994. — **80**, № 2. — С. 98-103.
7. Сагач В.Ф. Шиманская Т.В. Надточий С.Н. Вивчення ролі оксиду азоту у змінах споживання кисню та кисневої вартості роботи серцевого м'яза // Фізіол. журн. — 2000. — **46**, № 2. — С. 33-39.
8. Солодков А.П., Божко А.П., Шебеко В.И., Родионова Ю.Я. Ауторегуляция коронарного потока изолированного сердца крыс после блокады NO-синтазы // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1993. — № 9. — С.242-243.
9. Соломон Х. Снайдер, Дейвид С. Бредт Биологическая роль оксида азота // В мире науки. — 1992. — № 7. — С. 17-24.
10. Чекман И. С., Горчакова Н. О., Казак Л. И. Оксид азота в механизмі дії серцево-судинних засобів // Лікар. справа. — 1995. — № 5-6. — С. 36-40.
11. Anggard Erik. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine // The Lancet. — 1994. — **343**, № 8907. — P. 1199-1206.
12. Bates J. N., Aldape G., Baker M. T. Nitric oxide production by S-nitroso- $\alpha$ -cysteine // FASEB J. — 1991 — **5**, A. — P. 1220.
13. Bredt D. S., Hwang P. M., Snyder S. H. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide // Nature. — 1990. — **374**. — P. 768-770.
14. Chowdhary J., Townend N. NO in Regulation of cardiovascular autonomic control // The Biochem. Society and the Med. Research Society. — 1999. — **97**. — P.5-17.
15. Clap L. H., Gurney A. M. Modulation of Ca movements by nitroprusside in isolated vascular smooth muscle cells // Pflug. Arch. — 1991. — **418**. — P. 462-470.
16. Ellwood A.J., Curtis M.J.. Shear stress and NO release in the guinea-pig Langendorff (constant pressure) preparation // J. Physiology. — 1996. — **497**. — P. 78-79.
17. Fujino K.S., Nakaya Y., Wakatsuki T. et al. Effects of nitroglycerin on ATP- induced Ca-mobilization. Ca-activated K channels and contraction of cultured smooth muscle cells of porcine coronary artery // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1991. — **256**, N 3. — P. 371-377.
18. Murad F., Mittal C.K., Arnold W.P., Braughler J.M. Effect of nitrocompound smooth muscle cells relaxants and other materials on cyclic GMP metabolism. — In.: Jons-Cyclic Nucl/-Cholinergy: Proc. 7th Int. Congr. Pharmacol. Paris, 1978—1979. — P. 123.
19. Vila-Petroff M.G. , Younes A., Egan J., Lacatta E. G., St. J. Sollott Activation of distinct cAMP-dependent and cGMP-dependent pathway by nitric oxide in cardiac myocytes // Circulat. Res. — 1999. — **84**. — P. 1020-1031.

Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця,  
Київ

Матеріал надійшов  
до редакції 22.11.2000