

В. М. АВАКЯН

## НАТРИЕВАЯ ТЕОРИЯ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ И ИНТИМНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СИМПАТОЛИТИКОВ

Интимный механизм действия препаратов, избирательно блокирующих постганглионарные симпатические нервные окончания, по настоящее время остается невыясненным, а имеющиеся предположения, по мере прогресса наших знаний в этой области, становятся неудовлетворительными.

В настоящей работе нами рассматриваются существующие теории механизма действия симпатолитиков, их правомерность и недочеты. Учитывая ионные перемещения, обуславливающие возникновение самого нервного импульса, мы выдвигаем новое предположение, которое, на наш взгляд, поможет пониманию механизма действия симпатолитиков.

### А. ТЕОРИИ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ СИМПАТОЛИТИКОВ

**1. Угнетение биосинтеза норадреналина.** Уже при первых фармакологических исследованиях ксилохолина показано, что он уменьшает количество медиатора, выделяющегося в ток крови в ответ на раздражение симпатического нерва селезенки кошки [45, 79]. Аналогичное влияние оказывают также бретилий и гуанетидин [6, 13, 56]. На основании этого было высказано предположение, что симпатолитики вызывают уменьшение количества выделяющихся катехоламинов путем угнетения их биосинтеза. Это предположение косвенно подкреплялось рядом наблюдений. Например, было показано, что под действием ксилохолина наступает уменьшение содержания катехоламинов в мозговом слое надпочечников [38, 43], что предшественниками катехоламинов удастся восстановить реакцию органов на раздражение симпатического нерва, угнетенную ксилохолином [8, 9]. Более того, установлено, что в опытах на изолированном кишечнике кролика дофамином можно предупредить симпатолитическое действие бретилия [13] и ксилохолина [10]. Однако по мере накопления новых экспериментальных данных стало очевидным, что блокирующую активность симпатолитиков невозможно объяснить их влиянием на биосинтез норадреналина, поскольку:

а) блокада передачи импульсов по симпатическим нервам не развивается параллельно изменению содержания норадреналина в периферических органах. Так, известно, что гуанетидин опустошает запасы катехоламинов сердца, селезенки, кишечника и др. органов лабораторных животных [12, 67]. Но еще до наступления этого эффекта гуанетидин уже проявляет выраженную симпатолитическую активность [26, 73]. Что ка-

сается бретилия, то под его влиянием в острых опытах содержание норадреналина в адренэргически богато иннервированных органах не только не понижается, но и значительно превосходит норму [32, 40, 44]. Конечно, можно возразить, что речь идет не вообще о запасах катехоламинов в симпатическом нерве, а о синтезе «свежего» норадреналина из дофамина. Однако, как справедливо указывает Грин [54], превращение дофамина в норадреналин протекает довольно быстро и потому эта стадия не может быть лимитирующей.

б) симпатолитики не проявляют существенное блокирующее влияние на ферменты, участвующие в биосинтезе норадреналина. Даже в больших концентрациях ксилохолин,  $\beta$  ТМ-10, бретилий и гуанетидин не угнетают дофадекарбоксилазу [34, 55, 72]. Гуанетидин не оказывает существенного влияния на дофамин— $\beta$ -оксидазу [39].

Согласно имеющейся в нашем распоряжении литературе из известных симпатолитиков только ксилохолин обладает заметным угнетающим влиянием на трансформацию дофамина в норадреналин [10].

**2. «Ацетилхолиновое звено» и симпатолитики.** Согласно теории Берна и Ранда, при проведении возбуждения через симпатические нервные окончания происходит выделение ацетилхолина, который в свою очередь вызывает высвобождение норадреналина—медиатора нервного возбуждения [25, 27]. Коротко рассмотрим факты, послужившие основанием для ее выдвижения:

а) Выделение холинэргических веществ при раздражении постганглионарных симпатических нервов. Снятие этого эффекта атропином и усиление его антихолинэстеразными препаратами. Если учесть, что вегетативные нервы не являются «чистыми», т. е., что все адренэргические нервы содержат также холинэргические волокна [27, 64, 69], то вполне понятно, что в специальных условиях эксперимента, когда функция холинэргических волокон повышена (путем предварительного введения резерпина и др. способами) легко обнаружить холинэргические эффекты. Таким образом, эта группа фактов вовсе не указывает на то, что «ацетилхолиновое звено» существует именно в симпатических нервных волокнах.

б) Обнаружение симпатолитических свойств у гемихолина, препарата, угнетающего биосинтез ацетилхолина. Факты, накопленные в этом направлении стали исходными для взятия теории Берна и Ранда под сомнение, поскольку в ряде опытов, в частности в опытах на мигательной перепонке кошки [51, 87] и на сосудах конечности собаки [69], гемихолиний не проявлял симпатолитического действия.

в) Ацетилхолин (на фоне действия атропина) и никотин вызывают возбуждение постганглионарных симпатических нервных окончаний и высвобождение катехоламинов.

Действительно, при лечении животных резерпином или при дегенерации постганглионарных симпатических нервов никотин и ацетилхолин не оказывали вышеописанного влияния. Известно, что ацетилхолин вызывает возбуждение симпатических ганглиев и это обуславливается тем,

что ацетилхолин выполняет роль химического медиатора между пре- и постганглионарными волокнами. По настоящее время отсутствуют прямые доказательства существования аналогичного положения в постганглионарных симпатических нервных окончаниях. А имеющиеся немногочисленные данные подкрепляют противоположное представление. Например, известно, что возбуждение симпатических ганглиев, вызванное электрическим раздражением преганглионарных волокон и введением ацетилхолина, хорошо блокируется гексонием. По отношению эффектов, вызванных раздражением постганглионарных симпатических нервов и непосредственным действием ацетилхолина на эти нервы, гексоний уже не проявляет одинакового действия: он лишен симпатолитической активности, в то время как полностью снимает периферический эффект ацетилхолина [27, 47].

г) Ксилоловый эфир холина (ксилохолин) и о-бромбензилдиметиламмоний (бретилий) структурно напоминают ацетилхолин. Учитывая это, Берн и Ранд полагают, что действие симпатолитических препаратов обусловливается блокадой «ацетилхолинового звена» в симпатическом нерве [26, 27].

В последующем, по мере выявления все новых и новых симпатолитиков стало очевидным, что основным требованием, предъявляемым к препаратам такого типа действия, является наличие высокоосновных аммониевых или гуанидильных групп [2, 28]. В этом и заключается их единственное структурное сходство с ацетилхолином. Более того, нами совместно с А. А. Калтрикян было показано, что даже самый простой представитель никотиноподобных «ониевых» соединений—тетраметиламмоний также обладает четкой симпатолитической активностью [4]. При понижении основности соединения путем перехода от тетраметиламмония к триметиламину симпатолитическая активность понижается в 10 раз. Аналогичные результаты были получены при изучении бисчетвертичного никотиномиметического соединения субехолина и его третичного аналога [3].

д) Имеется ряд других фактов, опровергающих существование «ацетилхолинового звена» в постганглионарных симпатических нервных волокнах [18, 81 и др.].

Таким образом, если и существование «ацетилхолинового звена» нельзя считать доказанным, одно остается неопровержимым: ацетилхолин (на фоне действия атропина), никотин и другие никотиноподобные соединения, в малых дозах действуя на постганглионарные симпатические нервные волокна, вызывают их возбуждение, а в больших дозах—снимают эффекты малых доз и эффекты, вызванные электрическим раздражением постганглионарных симпатических нервов.

**3. Являются ли симпатолитики фальшивыми медиаторами?** Теория фальшивых медиаторов была выдвинута Карлссоном и Линдквистом [31] и Дейом и Рандом [41] при объяснении механизма гипотензивного действия  $\alpha$ -метилдофа (альдомета).

В последующем эта теория была использована для объяснения заметного симпатолитического эффекта, наблюдаемого после введения больших доз симпатолитических аминов и ингибиторов МАО [66].

В 1966 г. Боуллин высказал предположение, что гуанетидин, подобно  $\alpha$ -метилпроизводным предшественников норадреналина, выполняет роль фальшивого медиатора, поскольку он обладает свойствами, характерными для фальшивых медиаторов, а именно:

а) Избирательно накапливается в адренэргических нейронах. Накопление гуанетидина было изучено в США в Национальном институте сердца [24, 33]. Показано, что гуанетидин удерживается в тканях двумя механизмами: 1-й механизм неспецифический, другой—специфический. Последний локализуется в местах накопления норадреналина (нейроны симпатической нервной системы), блокируется резерпином, амфетамином и при замене атмосферного воздуха азотом. Это говорит в пользу того, что усвоение гуанетидина является активным, требующим энергию, процессом [20]. Специфический процесс является насыщаемым и задерживает три молекулы гуанетидина на каждую молекулу эндогенного норадреналина.

б) Высвобождается при раздражении симпатических нервов. В опытах на изолированном кишечнике кошки, предварительно получившей  $^3\text{H}$ -гуанетидин, Боуллин, Коста и Броди показали, что электрическое раздражение нижнего брыжеечного нерва приводит к резкому повышению содержания меченого препарата в перфузате. При этом последующие периоды раздражения вызывали выделение одного и того же количества гуанетидина, независимо от фона спонтанного высвобождения [22]. Интересно, что вышеописанное высвобождение гуанетидина, подобно высвобождению норадреналина из нервных окончаний, зависит от присутствия ионов  $\text{Ca}^{++}$  в перфузируемой среде [20, 21, 23, 29, 30].

Надо отметить, что бретилий, подобно гуанетидину, также избирательно накапливается в нервных волокнах адренэргических нейронов и высвобождается при их электрическом раздражении [15, 16]. Однако в отличие от гуанетидина, большие дозы бретилия не влияют на усвоение малых доз, т. е. процесс усвоения бретилия является ненасыщаемым. Резерпин, норадреналин, адреналин и изадрин существенно не влияют на накопление бретилия. Сам бретилий не влияет на усвоение гуанетидина, введенного в фармакологических дозах, хотя и блокирует его опустошающее влияние на запасы норадреналина. На основании вышеприведенных наблюдений Броди, Чанг и Коста пришли к выводу, что для гуанетидина и катехоламинов, в отличие от бретилия, имеется общий механизм усвоения и накопления и что бретилий препятствует опустошающему действию гуанетидина не путем его вытеснения из нервных окончаний, а путем защиты катехоламиносодержащих гранул ВНУТРИ самого нейрона. Высвобождение бретилия, наблюдаемое при раздражении симпатического нерва, имеет также свои особенности [48].

Опираясь на вышеприведенные факты, Боуллин полагает, что гуанетидин свое симпатолитическое влияние осуществляет по крайней мере

двумя механизмами: он блокирует высвобождение нормального медиатора и одновременно сам выделяется в качестве неактивного фальшивого медиатора. Причем неизвестно, имеется ли связь между этими двумя свойствами гуанетидина или нет [21]. Бретилий по мнению Боуллина и сотрудников [22] не является фальшивым медиатором, поскольку в отличие от гуанетидина он не вызывает высвобождение норадреналина и сам не высвобождается под влиянием резерпина [24].

Таким образом, предположение Боуллина объясняет только одну, характерную для гуанетидина особенность, но не механизм действия, обеспечивающий симпатолитический эффект многочисленных соединений.

**4. Местноанестезирующее действие симпатолитиков.** В 1954 г. Гей и Вилли обнаружили, что ксилололин обладает выраженной местноанестезирующей активностью: при внутрикожном введении морским свинкам ксилололин по силе анестезирующего действия существенно не отличался от кокаина, а по длительности—5—6 раз превосходил его. Этим свойством авторы объяснили блокирующее влияние ксилололина на постганглионарные симпатические нервные окончания [57]. Гипотеза о важной роли местноанестезирующей активности в проявлении симпатолитических свойств была воскрешена при исследовании фармакологической характеристики другого препарата, проводимого Боура и сотрудниками в 1959—1961 гг. [13—16]. Ими было выдвинуто представление, согласно которому избирательное блокирование периферической симпатической системы обусловлено специфическим сродством бретилия — препарата с местноанестезирующими свойствами к адренэргическим нейронам. Это предположение основано на следующих наблюдениях: а) при внутрикожном введении животным и людям бретилий проявляет выраженную местноанестезирующую активность; б) бретилий угнетает реакцию изолированных органов на раздражение симпатического нерва при аппликации на нерв в участке между органом и раздражающим электродом [13]; в) местноанестезирующие препараты подавляют проведение импульсов по сосудодвигательным адренэргическим нервам в более низких концентрациях, чем требуется для нарушения чувствительности [50], внутриартериальное введение новокаина и ксилололина угнетает реакцию мигательной перепонки на раздражение симпатического нерва [19]; г) бретилий с меченым углеродом избирательно накапливается в нервах и узлах симпатической системы, причем имеется четкая зависимость между временем накопления наибольших концентраций препаратов в симпатических нервах и временем развития симпатолитического эффекта [15].

Как бы косвенным подтверждением вышеприведенного представления является тот факт, что не только ксилололин и бретилий, но и все известные симпатолитики, в том числе бетанидин [17], BW 172c58 [14] и гуанетидин [53] также обладают выраженной, весьма стойкой местноанестезирующей активностью.

Однако имеется ряд моментов, объяснение которых с точки зрения

теории местной анестезии является неудовлетворительным. Как объяснить наблюдения Эксли [45], что третичный аналог бретилия, обладая выраженной местноанестезирующей активностью, лишен симпатолитических свойств? Если местноанестезирующая активность бретилия и других соединений обуславливает их блокирующее влияние на постганглионарные симпатические нервные волокна, почему она не проявляется по отношению к парасимпатическим нервным окончаниям? Почему дофамин предупреждает и снимает действие симпатолитиков, в то время как на симпатолитический эффект новокаина и цинхокаина он не оказывает существенного влияния [54].

#### Б. ИОННЫЙ МЕХАНИЗМ ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУЖДЕНИЯ И ТЕТРОДОТОКСИН

При рассмотрении интимного механизма действия химических веществ, избирательно угнетающих передачу импульсов по постганглионарным симпатическим нервным волокнам, следует учитывать существующие представления о роли ионных градиентов в генерировании самого нервного импульса. За принципиальные сведения в этой области мы обязаны английским ученым Ходжкину, Хаксли и Кацу, работы которых совместно с работами других авторов в этой области были так хорошо обобщены в монографии Ходжкина «Нервный импульс» [58].

Нервное волокно представляет собой длинный цилиндр (толщиной 0,1—20 мк), покрытый мембраной (толщина около 100 Å), которая в состоянии покоя более проницаема для ионов калия, чем для ионов натрия. Вследствие этого во время покоя на мембране существует разность потенциалов, причем внутренняя поверхность заряжена отрицательно, а наружная—положительно. Во время развития импульса мембрана становится избирательно проницаемой для ионов натрия. Через соответствующие поры ионы натрия, проникая во внутрь нервного волокна, приводят к инверсии местного мембранного потенциала (к изменению его знака). Вследствие разности потенциалов между покоящимся и активным участками нерва возникает электрический ток, который в свою очередь в новом участке, уменьшая заряд, накопленный на мембране, ведет к повышению ее проницаемости для натрия. Таким образом, волна перезарядки мембраны и повышения ее проницаемости для натрия распространяется вдоль нервного волокна.

Вышеописанная «натриевая теория» потенциала действия подкреплена многочисленными фактами и в настоящее время является общепризнанной. Однако ион натрия не является незаменимым. Так, еще в 1902 г. Овертоном было обнаружено, что литий может быть эффективным заменителем натрия. Позднее, подкрепив наблюдения Овертона, Дек, Летгау и др. показали, что не только хлорид лития, но и хлорид аммония и хлоргидрат гуанидина могут заменить натрий и восстановить проводимость по нервным волокнам, потерявшим эту способность вследствие отсутствия ионов натрия в среде [42, 68, 71]. Более того, было показано, что ряд других соединений, содержащих ониевую группу, в частности формамидиний, аминогуанидиний, гидразиний и гидроксаммо-

ний, также могут легко заменить ион натрия [70]. Известно, что  $pK_a$  гуанидина не меньше 13,6; это означает, что он является таким же сильным основанием, каким является гидроокись натрия [46]. Однако было бы ошибочным считать, что замещающая активность гуанидина обусловливается только основностью иона гуанидиния. Так, производные гуанидина-метилгуанидин,  $NN_1$ -диметилгуанидин, N-амилгуанидин и  $NN_1N_{11}$ -триэтилгуанидин являются такими же сильными основаниями, каким является сам гуанидин [7]. Тем не менее, они не восстанавливают возбудимость седалищного нерва лягушки, утраченную при поддержании его в среде без  $Na^+$  [68]. Более того, 0,11N раствор этих веществ приводит к потере возбудимости нервных волокон быстрее, чем раствор, не содержащий иона натрия и замедляет восстанавливающее влияние гуанидина и иона натрия. Далее, некоторые из исследованных семидесяти производных гуанидина, в частности N-амилгуанидин, даже в присутствии ионов натрия (0,025—0,08 N) быстро блокировали проведение импульсов по нервным волокнам [70].

По блокирующему действию на проведение импульсов через нервные волокна уникальное место занимает тетродотоксин, выделенный из яичников и икры японской рыбы Фугу. Токсин аналогичного химического строения выделен также из яиц калифорнийской саламандры Тариха [62, 75].

Прежде всего поражает фантастическая сила этого токсина: по блокирующему влиянию на аксональную проводимость тетродотоксин превосходит кокаин более чем в 160 000 раз [60].

Второй особенностью токсина является высокая избирательность его действия. Под этим подразумевается как избирательность места приложения, так и уникальность интимного механизма действия. Так, совершенно очевидно, что действие тетродотоксина разыгрывается на поверхности аксонов: при введении токсина во внутрь гигантского аксона кальмара в концентрации  $1 \cdot 10^{-5}$  М не наблюдаются существенные сдвиги со стороны формы потенциала действия. При нанесении тетродотоксина на аксон снаружи он оказывается эффективным в концентрации в сотни раз меньше вышеуказанной [74, 78]. Что касается механизма действия, то в настоящее время считается полностью установленным, что тетродотоксин угнетает проникновение ионов натрия в аксон, в то время как выход ионов калия остается неизменным [76, 77, 84]. Тетродотоксин в концентрации 30 нМ—3 мМ блокирует также появление потенциалов действия, обусловленных проникновением во внутрь мембраны не ионов натрия, а ионов гидразина, гуанидина и гидроксилamina [85].

За последние годы появился ряд фундаментальных работ по выяснению химического строения тетродотоксина [75, 88]. Показано, что тетродотоксин является аминопергидрохиназолиновым соединением с эмпирической формулой  $C_{11}H_{17}N_3O_8$ . В химическом строении тетродотоксина особое внимание привлекает наличие высокоосновной гуанидиальной группы. Эта группа по мнению Као и Нашияма [61] легко входит в натриевые поры нервной мембраны. Однако для оставшейся громоздкой

части молекулы натриевые поры недостаточно широки. Таким образом, токсин закупоривает натриевые поры, блокируя этим проникновение ионов натрия и возникновение потенциала действия.

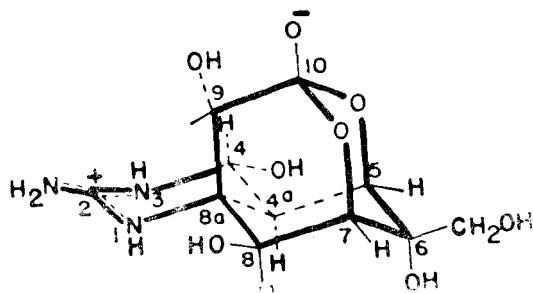


Рис. 1. Пространственное строение тетродотоксина.

В настоящее время подробно исследованы фармакологические свойства тетродотоксина. При системном введении лабораторным животным тетродотоксин вызывает расслабление произвольных мышц, угнетение дыхания, падение кровяного давления и гибель животного. В меньших дозах препарат блокирует реакцию поперечно-полосатых и гладких мышц на раздражение двигательных и вегетативных нервов [62]. Интересно, что в ряде опытов тетродотоксин проявляет действие, характерное для симпатолитиков. Так, в опытах на хвосте кошки тетродотоксин снимает пилоэрекцию, вызванную раздражением симпатического нерва, не изменяя аналогичного влияния адреналина [59]. После введения тетродотоксина раздражение шейного симпатического нерва не приводит к расширению зрачка, при этом эффект адреналина не изменяется [49, 59]. Препарат уменьшает также реакцию мигательной перепонки кошки на раздражение симпатического нерва, не изменяя реакцию на внутривенно введенный норадреналин и адреналин [60, 63]. Согласно наблюдениям Гершона, тетродотоксин снимает сокращения желудка, кишечника и др. органов лабораторных животных, вызванные раздражением периаартериальных нервов и трансмуральным раздражением самих органов [52].

В наших опытах\* о симпатолитической активности тетродотоксина судили по его действию на сокращения изолированного семявыносящего протока морской свинки и крысы, вызванные его трансмуральным раздражением прямоугольными электрическими импульсами. Было показано, что уже в концентрации  $1 \cdot 10^{-7}$  тетродотоксин полностью снимает реакцию семявыносящего протока на электрическое раздражение и лишь незначительно влияет на аналогичный эффект адреналина. Блокирующее действие тетродотоксина, в отличие от действия симпатолитиков, является нестойким: смена жидкости стакана свежим раствором Кребса

\* Тетродотоксин (производства японской фирмы Санкио, Токио) был любезно предоставлен сотрудником отдела фармакологии Кембриджского университета д-ром А. В. Катбертом.

быстро приводит к полному восстановлению реакции семьявыносящего протока на электрическое раздражение.



Рис. 2. Действие тетродотоксина в концентрации  $1 \cdot 10^{-7}$  на сокращения семьявыносящего протока морской свинки, вызванные трансмуральным электрическим раздражением (20 имп/сек., 30 вольт, 0,1 мс, в течение 1 сек. через каждые 3 мин.) и введением адреналина (конечная концентрация  $5 \cdot 10^{-6}$ ). Через 1 мин. после добавления адреналина (А) проводилось четырехкратное промывание стакана свежим раствором Кребса.

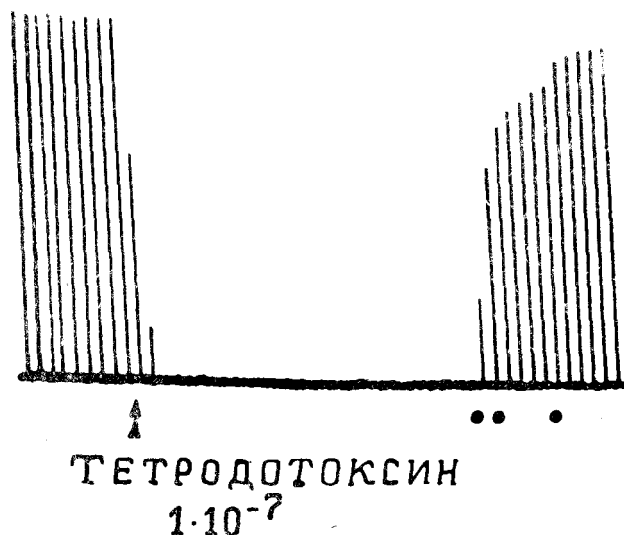


Рис. 3. Действие тетродотоксина в концентрации  $1 \cdot 10^{-7}$  на сокращения семьявыносящего протока крысы, вызванные его трансмуральным электрическим раздражением (рис. 1).

● — промывание стакана свежим раствором Кребса.

Следует отметить, что по блокирующему действию на аксональное проведение импульсов тетродотоксин значительно отличается от местных анестетиков. Правда, имеются сведения о том, что местные анестетики

являются конкурентными антагонистами ионов натрия и этим обуславливают свою фармакологическую активность [35, 36]. Тем не менее новокаин в отличие от тетродотоксина проявляет одинаковую активность независимо от того, перфузируется ли он внутриаксонально или наносится на поверхность аксона [84]. Далее новокаин и кокаин блокируют как проникновение ионов натрия, так и выход ионов калия из нервного волокна [11, 83, 86]. Имеется ряд других различий в интимном механизме действия между местными анестетиками и тетродотоксином [84].

#### В. НАТРИЕВАЯ ТЕОРИЯ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СИМПАТОЛИТИКОВ

Новое представление о механизме действия симпатолитиков можно изложить следующим образом: катионная головка симпатолитиков проникает в натриевые поры аксональной мембраны, в то время как тело молекулы будучи достаточно объемистым закрывает эти поры. Вследствие этого ионы натрия не в состоянии проникнуть во внутрь аксона и вызвать инверсию мембранного потенциала, т. е. развивается блокада проведения нервного импульса. Если ионизированное химическое вещество имеет меньшие размеры, то легко, проникая во внутрь аксона, может привести к изменению разности потенциалов на мембране и к возникновению возбуждения.

Мы вполне понимаем, что для доказательства достоверности вышеизложенной теории о механизме действия симпатолитиков понадобится многолетняя упорная работа многочисленных экспериментаторов, вооруженных разнообразными методическими приемами исследования. Тем не менее уже накопленный фактический материал содержит немало наблюдений, косвенно подкрепляющих вышеприведенную точку зрения.

При сопоставлении структур многочисленных симпатолитических соединений становится очевидным, что все они являются солями высокоосновных веществ, т. е. соединениями, которые при физиологическом pH могут находиться почти исключительно в своей катионной форме. При этом катионная головка может быть образована и аммониевым (четвертичным) азотом и гуанидильной группой [1, 2, 18, 37]. Второе требование, которое предъявляется к симпатолитическим соединениям, содержащим четвертичную аммониевую головку, заключается в том, чтобы эта головка имела «облегченную» структуру [2]: так, для проявления симпатолитической активности четвертичная аммониевая головка соединения должна содержать по крайней мере одну или две метильные группы, т. е. должна иметь небольшие размеры. И наконец, третье требование, предъявляемое к симпатолитикам: катионная головка с помощью цепочки, состоящей из одного или двух углеродных атомов, должна быть соединена с циклической системой, которая или сама является достаточно объемистой (в гуанетидине, гуаноксане и др.) или приобретает таковую за счет замещений у бензольного кольца (в бретилии, ксилохолине и др.). Итак, структура симпатолитика представляется в виде «облегченной» катионной головки, обеспечивающей средство препарата к натриевым

порам аксональной мембраны и объемистого тела, способствующего задерживанию всей молекулы в этих порах.

Это напоминает действие тетродотоксина и производных гуанидина на передачу возбуждения через гигантский аксон кальмара и двигательные нервы высших животных. По-видимому, этим сходством интимного механизма действия и обуславливается некоторая близость фармакологических эффектов тетродотоксина, препарата избирательно блокирующего натриевые поры в аксональной мембране двигательных нервов, с симпатолитиками. Например, как было указано ранее в опытах на различных тест-объектах легко обнаружить блокирующее действие тетродотоксина на проведение возбуждения через постганглионарные симпатические нервные волокна. С другой стороны, симпатолитические соединения проявляют заметное угнетающее влияние на холинэргические звенья парасимпатических и двигательных нервов [5, 18]. Наконец, тетродотоксин и симпатолитиков сближает также то обстоятельство, что они обладают выраженными местноанестезирующими свойствами.

Следует отметить, что для развития симпатолитического действия, по-видимому, большое значение имеет способность препарата удерживаться на адренэргических волокнах. В противном случае он или вытесняется с поверхности пор естественными ионами натрия, или же, проникая через эти поры, переходит в аксоплазму и, имитируя проникновение ионов натрия, вызывает процесс возбуждения. Очень возможно, что последним механизмом и обуславливается возбуждающее действие никотина, ацетилхолина (на фоне действия атропина) и др. никотиноподобных веществ на постганглионарные симпатические нервные волокна. Если увеличить количество молекул никотиноподобных веществ вокруг нервного волокна, то, очевидно, может наступить такой момент, когда все натриевые поры будут заняты ионизированными молекулами никотиноподобных веществ, проходящих во внутрь аксоплазмы, вследствие чего в течение непродолжительного времени передача нервного возбуждения будет блокирована. На наш взгляд, этим можно объяснить симпатолитический эффект больших доз ацетилхолина (на фоне действия атропина) и никотиноподобных веществ.

Предлагая вышеописанную гипотезу механизма действия симпатолитиков, мы вовсе не думаем, что сфера действия препаратов ограничивается только аксональной мембраной. В пользу предположения, что гуанетидин задерживается в нейронах не только путем связывания на мембранной поверхности нейрона, но и путем накопления внутри нейронов говорит тот факт, что при исследовании распределения меченого гуанетидина на молекулярном уровне оказалось, что он сконцентрирован в микросомальной фракции сердца крысы, т. е. в фракции, богатой синаптическими пузырьками [29, 30]. На наш взгляд, именно проникновение молекул симпатолитиков во внутрь аксона и их взаимодействие с составными элементами аксона обуславливают особенности, которые сопровождают специфический эффект того или другого соединения.

Институт тонкой органической химии

АН АрмССР

Поступило 25.I 1967 г.

Վ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ

## ԱԶԴԵՅՈՒԹՅԱՆ ՊՈՏԵՆՑԻԱԼԻ ՆԱՏՐԻՈՒՄԱԿԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ՍԻՄՊԱՏՈԼԻՏԻԿՆԵՐԻ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅԱՆ ԱՆՄԻՋԱԿԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Սիմպատոլիտիկները (ետհանգուցային սիմպատիկ ներվաթելերը ընտրողաբար արգելակող միացությունները) լայն կիրառում են գտել գործնական բժշկության մեջ: Սակայն նրանց ազդեցության մեխանիզմը մինչ այժմ մնում է չպարզաբանված:

Ներկա աշխատությունում քննարկվում են սիմպատոլիտիկների ազդեցության մեխանիզմի մասին գոյություն ունեցող տեսությունները, որոնք են՝ սիմպատոլիտիկները որպես նորադրենալինի սինթեզի արգելակիչներ, որպես «ացետիլխոլինային օղակի» արգելակիչներ, որպես կեղծ փոխանցիչներ և որպես տեղական-անզգայնացնող նյութեր: Այնուհետև ցույց է տրված, որ վերոհիշյալ տեսությունները լուսաբանում են բազմաթիվ էքսպերիմենտալ արդյունքների միայն առանձին կողմերը:

Սիմպատոլիտիկների ներգործության մեխանիզմի վերլուծելուն մեղ օժանդակեցին ազդեցության պոտենցիալի առաջացման գործում նատրիումի իոնի և արգելակման գործում տետրոդոտոքսինի վերաբերյալ կատարած ուսումնասիրությունները: Մյուս կողմից, ինչպես ցույց է տրված ներկա աշխատությունում, տետրոդոտոքսինը նմանվում է սիմպատոլիտիկներին և՛ քիմիական կառուցվածքի, և՛ բիոլոգիական ազդեցության տեսակետից: Ելնելով դրանից մենք առաջարկում ենք մի վարկած, ըստ որի սիմպատոլիտիկների ազդեցության մեխանիզմը բացատրվում է հետևյալ կերպ. սիմպատոլիտիկի մոլեկուլի կատիոնային գլխիկը մտնում է ներվաթելի թաղանթում նատրիումի իոնի ներթափանցումը ապահովող անցքի մեջ, մինչդեռ միացության մարմինը, լինելով ավելի ծավալուն, կասեցնում է մոլեկուլի անցումը դեպի ներվաթելի լուսանցքը: Հետևանքը լինում է այն, որ նատրիումի իոնները այլևս ի վիճակի չեն լինում ներթափանցելու ներվաթելի մեջ և առաջացնելու թաղանթի լիցքավորման փոփոխություններ, այսինքն արգելակվում է ներվային իմպուլսի հաղորդումը:

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авакян В. М. Известия АН АрмССР (биол. науки), 16, 2, 31—40, 1963.
2. Авакян В. М. Известия АН АрмССР (биол. науки), 16, 6, 11—26, 1963.
3. Авакян В. М., Калтрикян А. А. В материалах симпозиума «О значении гуморальных факторов в синаптической передаче возбуждения», 3—5, Казань, 1965.
4. Авакян В. М., Калтрикян А. А. Бюлл. эксп. биол. и мед. (в печати).
5. Авакян В. М., Власенко Э. В. Фармакол. и токсикол., 28, 5, 542—546, 1965.
6. Abercrombie G. F., Davies B. N. Br. J. Pharmac. Chemother. 20, 1 171—177, 1963.
7. Angyal S. J., Warburton W. K. J. Cham. Soc., 2492, 1951.
8. Bain W. A., Fielden R. J. Physiol. (Lond.), 133, 70P, 1956.
9. Bain W. A., Fielden R. Lancet, 11, 472—473, 1957.

10. Bain W. A. In „Adrenergic Mechanisms“ Ciba Found. Symposium 131, J. and A. Churchill Ltd. London, 1960.
11. Blaustein M. P., Goldman D. E. Fed. Proc., 24, 2, 584, 1965.
12. Bogaert M., de Schaepdryver A. F., de Vleeschhouwer G. R. Arch. int. Pharmacodyn., 134, 1—2, 224—236, 1961.
13. Boura A. L. A., Green A. F. Br. J. Pharmac. Chemother. 14, 4, 536—548, 1959.
14. Boura A. L. A., Coker G. G., Copp F. G., Duncombe W. G., Elphick, A. R., Green A. F., McCoubrey A. Nature (Lond.) 185, 4717, 925—926, 1960.
15. Boura A. L. A., Copp F. C., Duncombe W. G., Green A. F., McCoubrey A. Br. J. Pharmac. Chemother. 15, 2, 265—270, 1960.
16. Boura A. L. A., Duncombe W. G., McCoubrey A. Br. J. Pharmac. Chemother. 17, 1, 92—100, 1961.
17. Boura A. L. A., Green A. F. Br. J. Pharmac. Chemother. 20, 1, 36—55, 1963.
18. Boura A. L. A., Green A. F. Annual review of pharmacology, Ed., Cutting W. C. 5, 183—212, California, 1965.
19. Boura A. L. A. (неопуб. данные) цит. по Boura A. L. A., Green A. F., 1965.
20. Boullin D. J. Br. J. Pharmac. Chemother. 28, 3, 289—295, 1966.
21. Boullin D. J. J. Pharm. Pharmac. 18, 11, 709—712, 1966.
22. Boullin D. J., Costa E., Brodie B. B. Life Science 5, 803—808, 1966.
23. Boullin D. J. J. Physiol. (Lond.) 189, 85—99, 1967.
24. Brodie B. B., Chang C. C., Costa E. Br. J. Pharmac. Chemother. 25, 1, 171—178, 1965.
25. Burn J. H., Rand M. J. Nature (Lond.) 184, 4681, 163—165, 1959.
26. Burn J. H. Brit. Med. J. 5240, 1623—1627, 1961.
27. Burn J. H., Rand M. J. In „Advances in Pharmacology“ Ed. S. Garattini, P. A. Shore 1, 1—30, Academic Press, N. Y. 1962.
28. Burn J. H., Brodie B. Br. J. Pharmac. Chemother. 20, 2, 378—387, 1963.
29. Burn J. H., Gibbons W. R. Br. J. Pharmac. Chemother. 22, 3, 540—548, 1964.
30. Burn J. H., Gibbons W. R. J. Physiol. (Lond.) 181, 214—223, 1965.
31. Carlsson A., Lindqvist M. Acta Physiol. Scand. 54, 1, 87—94, 1962.
32. Cass R., Spriggs T. L. B. Br. J. Pharmac. Chemother. 17, 3, 442—450, 1961.
33. Chang C. C., Costa E., Brodie B. B. J. Pharmac. exp. Ther. 147, 3, 303—312, 1965.
34. Chrusciel T. L. Int. J. Neuropharmacol. 1, 137—140, 1962.
35. Condouris G. A. Biochem. Pharmac. 8, 330, 1961.
36. Condouris G. A., Lagomarsino W. E. J. Pharmac. exp. Ther. 152, 3, 417—424, 1966.
37. Copp F. C. In „Advances in drug research“ Ed. N. J. Harper and A. B. Simmonds 1, 161—187, Academic Press, 1964.
38. Coupland R. E., Exley K. A. Br. J. Pharmac. Chemother. 12, 3, 306—311, 1957.
39. Creveling C. R., Daly J. W., Witkop B., Udenfriend S. Biochem. Biophys. Acta 64, 125—134, 1962.
40. Davey M. J., Farmer J. B. J. Pharm. Pharmac. 15, 3, 178—182, 1963.
41. Day M. D., Rand M. J. J. Pharm. Pharmac. 15, 4, 221—224, 1963.
42. Deck K. A. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 266, 249—265, 1958.
43. Edge N. D., Mason D. E. J., Wyllie J. H. Br. J. Pharm. Chemother. 12, 3, 312—319, 1957.
44. Von Euler U. S. In „Adrenergic Mechanisms“ Ciba Found. Symposium 217, J. and A. Churchill Ltd. London, 1960.
45. Exley K. A. Br. J. Pharmac. Chemother. 12, 3, 297—305, 1957.
46. Fastier F. N. Pharmac. Rev. 14, 1, 37—90, 1962.
47. Ferry C. E. Brit. Med. J. 5351, 242—243, 1963.
48. Fischer J. E., Kopin I. J., Weise V. K. Fed. Proc. 24, 2, 514, 1965.

49. Fleisher J. H., Killos P. J., Harrison C. S. J. *Pharmac. exp. Ther.* 133, 1, 98—105, 1961.
50. Gaddum J. H. In „*Pharmacology*“ Oxford University Press 166, London, 1953.
51. Gardiner J. E., Thompson J. W. *Nature (Lond.)* 191, 4783, 86, 1961.
52. Gershon M. D. J. *Physiol. (Lond.)* 186, 4—5P, 1966.
53. Green A. F. In „*Adrenergic Mechanisms*“ Ciba Found. Symposium 148, J. and A. Churchill Ltd. London, 1960.
54. Green A. F. In „*Advances in Pharmacology*“ 1, 161—225, Academic Press, New York and London, 1962.
55. Hagen P. B., Zebrowski E. *Biochem. Pharmac.* 11, 195—203, 1962.
56. Hertting G., Axelrod J., Patrick R. W. *Br. J. Pharmac. Chemother.* 18, 1, 161—166, 1962.
57. Hey P., Willey G. L. *Br. J. Pharmac. Chemother.* 9, 4, 471—475, 1954.
58. Hodgkin A. L. Нервный импульс, 124 стр., Издательство Мир, М., 1965.
59. Ishihara F. *Mittheil. Med. Fak. Tokio Univ.* 20, 375—426, 1918. Цит. по Kao C. Y. *Pharmac. Rev.* 18, 2, 997—1049, 1966.
60. Kao C. Y., Fuhrman F. A. J. *Pharmac. exp. Ther.* 140, 1, 31—40, 1963.
61. Kao C. Y., Nishiyama A. J. *Physiol. (Lond.)* 180, 1, 50—66, 1965.
62. Kao C. Y. *Pharmac. Rev.* 18, 2, 997—1049, 1966.
63. Kao C. Y. (неопубл. данные). Цит. по Kao C. Y. *Pharmac. Rev.* 18, 2, 997—1049, 1966.
64. Kato G., Itow H., Sadaka S. XXIII Int. Congress of Physiol. Sci. Abstracts of papers 479, Tokyo, 1965.
65. Kats B. XXIII Int. Congress of Physiol. Sci. Abstracts of papers 479, Tokyo, 1965.
66. Kopin I. J., Fischer J. E., Musacchio J. M., Horst W. D., Weise V. K. *J. Pharmac. exp. Ther.* 147, 2, 186—193, 1965.
67. Kraye O., Alper M. H., Paasonen M. K. *J. Pharmac. exp. Ther.* 135, 2, 164—173, 1962.
68. Larramendi L. M. H., Lorente de Nó R., Vidal F. *Nature (Lond.)* 178, 4528, 316—317, 1956.
69. Leaders F. E. *J. Pharmac. exp. Ther.* 148, 2, 238—246, 1965.
70. Lorente de Nó R., Vidal F., Larramendi L. M. H. *Nature (Lond.)* 179, 4562, 737—738, 1957.
71. Lüttgau H. C. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.* 267, 331—343, 1958.
72. McCoubrey A. J. *Pharm. Pharmac.* 14, 11, 727—734, 1962.
73. McCubbin J. W., Kaneko Y., Page I. H. J. *Pharmac. exp. Ther.* 131, 3, 346—354, 1961.
74. Moore J. W., Anderson N., Narahashi T. *Fed. Proc.* 25, 2, 569, 1966.
75. Mosher H. S., Fuhrman F. A., Buchwald H. D., Fischer H. G. *Science N. Y.*, 144, 3622, 1100—1110, 1964.
76. Nakamura Y., Nakajima S., Grundfest H. *J. gen. Physiol.* 48, 6, 985—996, 1965.
77. Narahashi T., Moore J. W., Scott W., J. *gen. Physiol.* 47, 965—974, 1964.
78. Narahashi T., Anderson N. C., Moore J. W. *Science N. Y.*, 153, 3737, 765—767, 1966.
79. Nasmyth P. A., Andrews W. H. H. *Br. J. Pharmac. Chemother.* 14, 4, 477—483, 1959.
80. Overton E. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.* 92, 346, 1902. Цит. по А. Ходжкин „Нервный импульс“, 124 стр. Издательство Мир, М., 1965.
81. Rogers D. K., Leaders F. E. *Arch. int. Pharmacodyn.* 163, 1, 20—27, 1966.
82. Shanes A. M., *Pharmac. Rev.* 10, 2, 165—273, 1958.
83. Shanes A. M., Freygang W. H., Grundfest H., Amatniek E. J. *gen. Physiol.* 42, 4, 793—802, 1959.
84. Takata M., Moore J. W., Kao C. Y., Fuhrman F. A. J. *gen. Physiol.* 49, 5, 977—988, 1966.

85. Tasaki I., Watanabe A. XXIII Int. Congress Physiol. Sci. Symposium on Biophysics of Excitable membrane of nerve, Tokyo, 1965. Цит. по Kao C. Y. Pharmac. Rev. 18, 2, 997—1049, 1966.
86. Taylor R. E. Am. J. Physiol. 196, 5, 1071—1078, 1959.
87. Wilson R., Long J. P. Arch. int. Pharmacodyn. 120, 3—4, 343—352, 1959.
88. Woodward R. B. Pure Appl. Chem. 9, 49—74, 1964.