

О. М. АВАКЯН, А. А. КАЛТРИКЯН, О. С. НОРАВЯН

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ РЯДА ПРИРОДНЫХ АМИНОВ, АМИНОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ПОСТГАНГЛИО- НАРНЫЕ СИМПАТИЧЕСКИЕ НЕРВНЫЕ ВОЛОКНА

Известно, что симпатические нервные волокна обладают выраженной способностью захватывать из окружающей среды катехоламины и аминокислоты [8, 9]. Естественнo полагать, что накопление этих физиологически активных веществ может привести к изменению процессов, происходящих в симпатических нервных волокнах, в частности процесса высвобождения медиатора в ответ на нервное раздражение. Целью настоящего исследования было выяснение вопроса, обладают ли симпатолитическими свойствами некоторые природные амины, аминокислоты и их производные.

Методика исследования. Опыты ставили на наркотизированных гексеналом (100 мг/кг, в/б) 105 кошках, по описанной ранее [3] методике. О симпатолитической активности судили по уменьшению сокращений мигательной перепонки, вызванных адреналином (в/в в дозах 5—10 мкг на животное) и электрическим раздражением постганглионарного ствола шейного симпатического нерва. Препараты вводили внутривенно в дозах 1 и 10 мг/кг. В контрольных опытах октадин и бензанидин уже в дозе 3 мг/кг вызывали почти полный симпатолитический эффект.

Использованные соединения. 1-фенилаланин, 1-ДОФА, d,l-5-окситриптофан и аргинин производства фирмы Keapal, d, 1-фенилаланин—Hopkins Williams LTD, 1-тирозин—Corginics LTD, 1- α -метил-п-тирозин и 1- α -метил-ДОФА—Merck Sharp and Dohme Res Lab., d, 1- α -метил-м-тирозин-d, 1-метанефрин и d, 1-норметанефрин Sigma, дофамин—Calbochem, 6-оксидофамин—Hoffman-La Roche, битартрат 1-норадреналина 1- α -метил-норадреналин и адреналин—Koch-Light Lab., изопропилнорадреналин—Boots Pure Drug Co., 5-окситриптамиин—Gee Lawson Chemicals LTD, креатинин и креатин—Chemapol, гуанидинпропионовая и гуанидинмасляная кислоты были любезно предоставлены М. А. Давтяном, сферофизин—П. М. Дозорцевой (ВНИХФИ), октадин (исмелин) производства фирмы Ciba, бетанноин—Wellcome Res. Lab.

Результаты. Установлено, что фенилаланин в виде рацемата или лево-вращающего изомера не изменяет реакцию мигательной перепонки на раздражение симпатического нерва и на адреналин. Тирозин (как в d-, так и, в особенности, в l-формах), 1- α -метил-п-тирозин и d,l- α -метил-м-тирозин проявляют некоторое блокирующее действие как на симпатические нервные окончания, так и на адренорецепторы (табл. 1).

В первые 30 мин после введения 1-ДОФА катехоламины, их производные и продукты превращения вызывают значительное и статистически достоверное уменьшение реакции мигательной перепонки на раздражение симпатического нерва (табл. 1). α -метил-ДОФА действует очень слабо,

а α -метилнорадреналин—сильно. Заслуживает внимания тот факт, что под действием препаратов уменьшается сокращение мигательной перепонки, вызванное не только нервным раздражением, но и введением адреналина, т. е. под их действием наступает, по-видимому, понижение чувствительности адренорецепторов века. Исключение составляет 1-ДОФА: блокада симпатических нервов, вызванная этим препаратом, сопровождается значительным повышением чувствительности адренорецепторов (рисунок, табл. 1). Если проследить за изменением действия норадреналина через 0,5—3,5 час. после введения, то выясняется, что

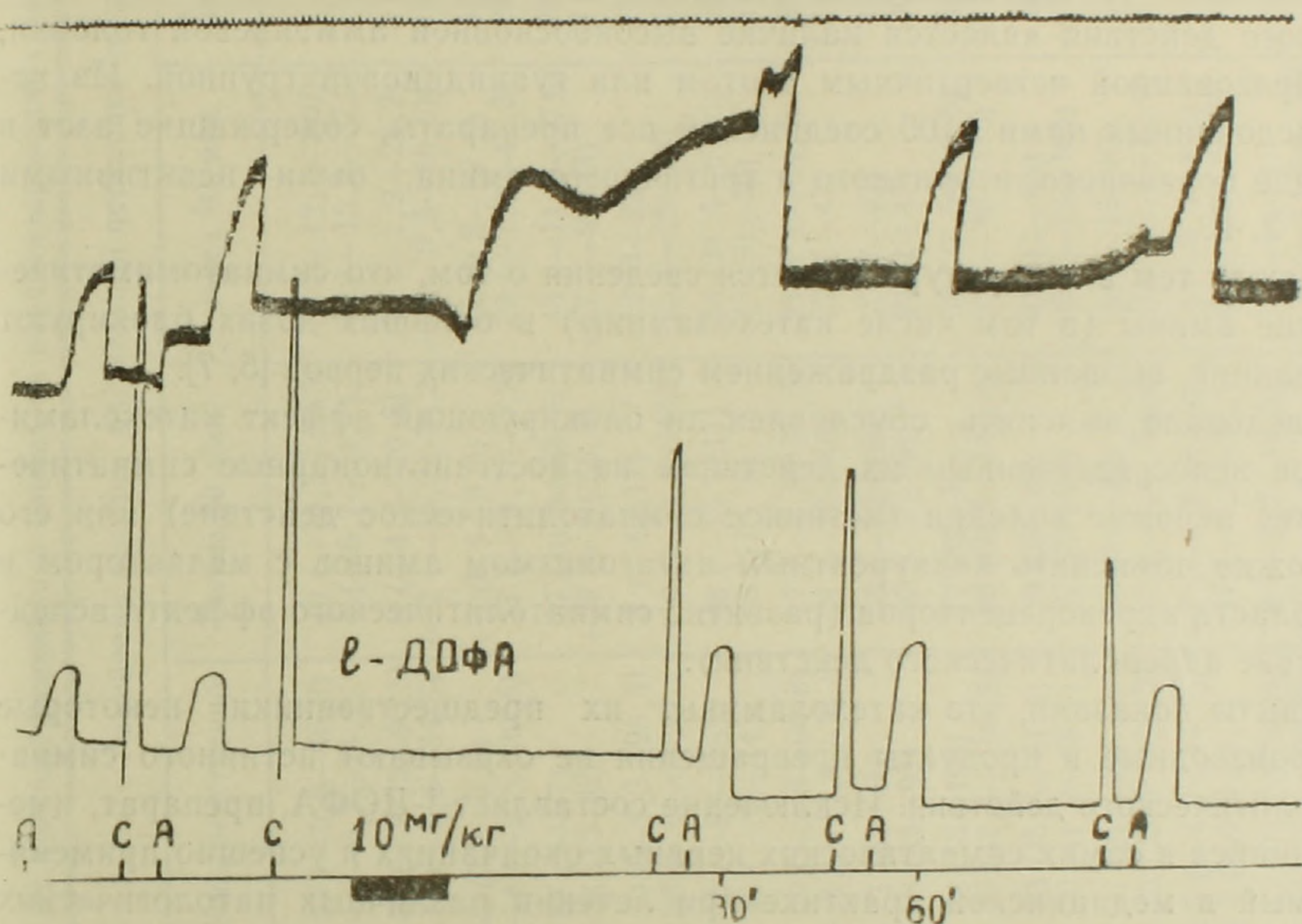


Рис. 1. Опыт на наркотизированной гексеналом кошке (вес 2,5 кг). Сверху вниз: запись дыхания, артериального давления, тонуса мигательной перепонки и отметки введения препаратов. С—раздражение прямоугольными импульсами постганглионарного ствола шейного симпатического нерва. А—внутривенное введение адреналина в дозе 10 мкг. Гидрохлорид 1-ДОФА вводился внутривенно в дозе 10 мг/кг.

происходит почти одинаковое восстановление реакции мигательной перепонки как на нервное раздражение, так и на адреналин. Аналогично этому восстанавливается действие остальных соединений и только 1-адреналин начинает оказывать блокирующее влияние преимущественно на симпатические нервные волокна. Метанефрин и норметанефрин (метаболиты адреналина и норадреналина) сами вызывают сильное и длительное сокращение мигательной перепонки. Через 1,5 час. после их введения в дозе 10 мг/кг наблюдается слабое и нестойкое угнетение реакции как на нервное раздражение, так и на введение адреналина. 5-гидрокситриптофан в дозе 10 мг/кг вызывает усиление сокращений века в ответ на оба вида раздражений. 5-гидрокситриптамиин в дозе 1 мг/кг дей-

ствуется подобно 5-гидрокситриптофану, а в дозе 10 мг/кг приводит к значительному и длительному уменьшению реакции века на нервное раздражение и на адреналин.

Вещества природного происхождения, содержащие гуанидиновую группу—аргинин, гуанидинпропионовая и гуанидинмасляная кислоты, креатинин и креатин, сферофизин в дозах 1 и 10 мг/кг—оказались неактивными.

Обсуждение. Изучение связи между строением химических соединений и их симпатолитической активностью, проводимое в нашей лаборатории, показало, что необходимым условием для проявления симпатолитического действия является наличие высокоосновной аммониевой головки, образованной четвертичным азотом или гуанидиновой группой. Из исследованных нами 1100 соединений все препараты, содержащие азот в виде первичного, вторичного и третичного амина, были неактивными [1, 3, 4].

Между тем в литературе имеются сведения о том, что симпатомиметические амины (в том числе катехоламины) в больших дозах блокируют реакции, вызванные раздражением симпатических нервов [5, 7].

Следовало выяснить, обусловлен ли блокирующий эффект катехоламинов непосредственным их действием на постганглионарные симпатические нервные волокна (истинное симпатолитическое действие) или его можно объяснить конкурентным антагонизмом аминов с медиатором в области адренорецепторов (развитие симпатолитического эффекта вследствие адренолитического действия).

Опыты показали, что катехоламины, их предшественники, некоторые производные и продукты превращения не оказывают истинного симпатолитического действия. Исключение составляет 1-ДОФА, препарат, имеющийся в самих симпатических нервных окончаниях и успешно применяемый в медицинской практике при лечении различных патологических состояний (паркинсонизм и др.). Симпатолитическое действие его представляет интерес с различных точек зрения. Так, в настоящее время считается твердо установленным, что лимитирующей стадией биосинтеза норадреналина является превращение тирозина в ДОФА [2, 10]. То обстоятельство, что ни предшественники ДОФА (фенилаланин, тирозин), ни продукты его последующих превращений (дофамин, норадреналин) не оказывают блокирующего влияния на процесс высвобождения медиатора, может служить основанием для предположения, что гипотетический нейрохимический преобразователь, ответственный за превращение электрических импульсов в определенные кванты медиатора [6], находится вблизи внутринейронального участка, несущего тирозин-гидроксилазу. Далее, истинное симпатолитическое действие 1-ДОФА указывает на новую возможность его участия в регуляции адренергических реакций в норме и в патологии.

Итак, катехоламины, их предшественники и производные и вещества природного происхождения, содержащие гуанидиновую группу, не обладают истинной симпатолитической активностью; исключение составляет

Таблица 1

Действие катехоламинов и их предшественников в опытах на наркотизированных кошках

Вещество	Доза, мг/кг	Количество опытов	Реакция	Изменение реакции мигательной перепонки после введения препарата				
				непосредственно	через 30 мин	через 90 мин	через 150 мин	через 210 мин
l-тирозин	10	4	С АД	23 (−0,8÷46,8) 4 (−6,7÷14,7)	13 (−10,5÷36,5) 4 (−6,7÷14,7)	34 (−12,9÷80,9) 11 (−15,2÷37,2)	— —	— —
l-α-метил-п-тирозин	10	4	С АД	33 (−27,5÷93,5) +14 (−6,6÷34,6)	8 (−4,8÷20,8) +12 (−10,2÷34,2)	11 (−1,2÷23,2) +5 (−0,5÷10,5)	5 (−0,5÷10,5) 19 (−11,2÷49,2)	4 (1,8÷6,2) 15 (−16,1÷46,1)
α, l-α-метил-м-тирозин	10	4	С АД	2 (0,7÷3,3) +14 (−2,5÷30,5)	+3 (0,8÷5,2) 17 (−23,7÷57,7)	31 (0,8÷62,8) 20 (−1,3÷41,3)	54 (−20,8÷128,8) 29 (−35,5÷93,5)	30 (−8,7÷68,7) 32 (−95,3÷159,3)
l-ДОФА	10	4	С АД	37 (7÷67) +38 (13÷63)	37 (10,3÷63,7) +28 (0,2÷55,8)	43 (−11,6÷97,6) +17 (−9÷43)	29 (−9,4÷67,4) 4 (−6,7÷14,7)	— —
α-метил-ДОФА	10	5	С АД	10 (−5,3÷25,3) 35 (5,6÷64,4)	8 (−1÷17) 16 (−11,8÷43,8)	13 (3÷23) 25 (−18÷68)	49 (−6÷104) 41 (−24,8÷106,8)	37 (−66,2÷140,2) 38 (−73,8÷149,8)
дофамин	10	6	С АД	35 (−85÷155) 45 (−53÷143)	48 (−15÷111) 56 (17÷5)	48 (28,4÷67,6) 43 (30÷56)	58 (23,3÷92,7) 31 (−6÷68)	44 (16÷72) 41 (21÷61)
6-оксидофамин	1	4	С АД	29 (−2,8÷60,8) +11 (−14,8÷36,8)	17 (−1,5÷35,5) 21 (−43÷85)	21 (7,6÷34,4) 27 (7÷47)	38 (−26,5÷102,5) +18 (−12÷48)	16 (−3÷35) +14 (−11,8÷39,8)
l-норадреналин	1	6	С АД	71 (53÷89) 88 (83÷93)	38 (−22÷98) 39 (−2÷80)	25 (7÷43) 24 (1÷47)	15 (7,3÷22,7) 30 (−3÷63)	33 (1÷65) 32 (−10÷74)
l-α-метил-норадреналин	1	5	С АД	78 (53÷103) 79 (57,5÷100,5)	77 (62÷92) 86 (60,2÷111,8)	59 (37,5÷80,5) 35 (−46÷116)	52 (22÷82) 15 (−15÷46)	79 (48,5÷109,5) 9 (−14,5÷32,5)
l-адреналин	1	5	С АД	63 (45,6÷81,4) 70 (41,2÷98,8)	59 (29÷89) 57 (23÷91)	41 (13÷69) +46 (−13÷105)	40 (7÷73) +14 (−6,5÷34,5)	— —
изопропил-норадреналин	1	5	С АД	57 (21÷93) 73 (33,5÷112,2)	50 (11÷89) 25 (−4,4÷54,4)	36 (−11÷83) 10 (−3,9÷23,9)	37 (7÷67) 8 (−5÷21)	35 (−72÷142) 10 (−16÷36)
5-окситриптофан	10	5	С АД	+5 (−4,1÷14,1) +2 (−0,2÷4,2)	+7 (−3,8÷17,8) +17 (−5,7÷39,7)	+4 (−0,4÷8,4) +9 (−2,9÷20,9)	— —	— —
5-окситриптами	1	5	С АД	52 (25,9÷78,1) 68 (45,8÷90,2)	8 (−2,2÷18,2) +15 (−9,4÷39,4)	+9 (−6÷24) +30 (−13,6÷73,6)	+5 (0,6÷9,4) +24 (−15,2÷63,2)	— —
	10	5	С АД	74 (52,6÷95,4) 82 (59,5÷104,5)	78 (58,4÷97,6) 55 (−8,2÷118,2)	65 (50,8÷79,2) 65 (25,6÷104,4)	60 (16,7÷103,3) 62 (19÷105)	— —

С — реакция мигательной перепонки кошки на раздражение шейного постганглионарного симпатического нерва в % к контрольной.

АД — реакция перепонки на адреналин в % к контрольной.

1-ДОФА. Симпатолитическая активность 1-ДОФА представляет непосредственный теоретический интерес.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР им. А. Л. Мнджояна

Поступило 8.VII 1970 г.

Հ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ, Հ. Հ. ԿԱԼՏՐԻԿՅԱՆ, Հ. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ

**ԲՆԱԿԱՆ ԾԱԳՈՒՄ ՈՒՆԵՑՈՂ ՄԻ ՇԱՐՔ ԱՄԻՆՆԵՐԻ, ԱՄԻՆԱԹԹՈՒՆԵՐԻ
ԵՎ ՆՐԱՆՑ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՏՀԱՆԳՈՒՅՑԱՅԻՆ
ՍԻՄՊԱՏԻԿ ՆԵՐՎԱԹԵԼԵՐԻ ՎՐԱ**

Ա մ փ ո փ ու մ

Հեքսենալով քնեցված 105 կատուների վրա դրված փորձերում ուսումնասիրվել է բնական ծագում ունեցող մի շարք ամինների, ամինաթթուների և նրանց ածանցյալների ազդեցությունը աչքի թարթիչ թաղանթի կծկումների (ի պատասխան ետհանգույցային սիմպատիկ ներվաթելերի էլեկտրական գրգռման և ադրենալինի ներերակային ներարկման) վրա:

Փորձարկվող միացությունները ներարկվել են ներերակային 1 և 10 մգ/կգ դոզաներով:

Պարզվել է, որ կատեխոլամինները (դոֆամին, նորադրենալին, ադրենալին և իզոպրոպիլնորադրենալին), դրանց նախորդող միացությունները (ֆենիլալանին և թիրոզին), ածանցյալները (α -մեթիլ-մ-թիրոզին և α -մեթիլ-պ-թիրոզին, α -մեթիլ-ԴՕՖԱ, 6-օքսիդոֆամին և α -մեթիլ-նորադրենալին) ու մետաբոլիտները (մետանեֆրին ու նորմետանեֆրին), ինչպես նաև գուանիդինային խումբ պարունակող բնական ծագում ունեցող միացությունները (կրեատին, կրեատինին, սֆերոֆիզին, գուանիդիպրոպիոնաթթու ու գուանիդինկարազաթթու) օժտված չեն սիմպատոլիտիկ հատկությամբ: Ի տարբերություն նրանց 1-ԴՕՖԱ-ն դրսևորում է որոշակի սիմպատոլիտիկ հատկություն:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авакян О. М. Изв. АН АрмССР (биол. науки), 16, 6, 1963.
2. Авакян О. М. Вопросы биохимии мозга, Изд. АН АрмССР, Ереван, 1969.
3. Авакян О. М., Погосян А. В., Калтрикян А. А. Биологический журнал Армении, 23, 6, 1970.
4. Авакян О. М. Мат-лы III съезда фармакологов СССР, Киев, 1971.
5. Astrom A. Acta Physiol. Scand., 18, 4, 1949.
6. Brodie B. B., Beaven A. M. Med. exptl., 8, 4—6, 1963.
7. Finkleman B. J. Physiol. (London), 70, 2, 1930.
8. Iversen L. L. The uptake and storage of noradrenaline in sympathetic nerves. Cambridge University Press, 1967.
9. Iversen L. L., Callingham B. A. Synaptic vesicles, specific granules, autopharmacology. Pergamon Press, Oxford—New York, 1970.
10. Udenfriend S. Adrenergic neurotransmission, Churchill Ltd., London, 1968.