

О. М. АВАКЯН, О. С. НОРАВЯН

## ДЕЙСТВИЕ ИЗАДРИНА НА ЧАСТОТУ СЕРДЦЕБИЕНИЙ И АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Изучалось действие изадрина на частоту сердцебиений и артериальное давление крыс, кроликов, кшшек и собак. Установлено, что у крыс наиболее выраженные положительный хронотропный и депрессорный эффекты изадрина проявляются при дозе 0,5 мкг/кг на 30-й сек после его внутривенного введения. В одних и тех же условиях эксперимента эффекты изадрина у крыс по абсолютной величине довольно близки к эффектам, наблюдаемым у крупных лабораторных животных.

За последние годы  $\beta$ -адреноблокирующие вещества нашли широкое применение при лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний. Создание новых веществ, более избирательно блокирующих  $\beta$ -адренорецепторы сердца, сосудов и др. органов, представляет непосредственный практический интерес [7].

Существуют многочисленные методы оценки  $\beta$ -адреноблокирующих свойств препаратов с использованием как изолированных органов, так и целых животных. Опыты *in vivo* целесообразны тем, что позволяют получить информацию как о состоянии  $\beta$ -адренорецепторов различных органов, так и о токсичности препаратов. О  $\beta$ -адреноблокирующей активности препаратов обычно судят по степени уменьшения положительного хронотропного и гипотензивного эффектов изадрина. Однако эти опыты проводятся на крупных лабораторных животных (кошки и собаки) [1, 2, 5, 8], что в значительной степени усложняет организацию скрининга.

В доступной нам литературе не было хорошо документированных сведений о сравнительном действии изадрина на частоту сердцебиений и артериальное давление лабораторных животных. В настоящей работе мы пытались восполнить этот пробел и выяснить, насколько значимы, характерны и воспроизводимы эффекты изадрина в опытах на крысах—животных, широко применяемых при отборе физиологически активных препаратов.

*Материал и методика.* Опыты проводили на крысах (250—300 г), кроликах (2—2,5 кг), кошках (2—2,5 кг) и собаках (8—16 кг) обоих полов, наркотизированных нембуталом (50 мг/кг, внутривенно). После трахеотомии и внутривенного введения гепарина (500 ед/кг) с помощью манометра Кондона [4] на закопченной ленте кимографа регистрировали артериальное давление в сонной артерии. О частоте сердцебиений судили по интервалу R—R на электрокардиограмме (I отведение). Конечные концентрации изадрина\* готовили на физиологическом растворе и вводили в бедренную вену в объеме, не превышающем 0,2—0,3 мл.

\* В опытах использовался кристаллический изадрин (гидрохлорид изопропил нор-адреналина) производства Харьковского химико-фармацевтического завода, любезно предоставленный нам Е. С. Розовской.

*Результаты и обсуждение.* Данные, характеризующие влияние изадрина на частоту сердцебиений и артериальное давление крыс, приведены на рис. 1 и 2. Как видно из рисунков, оптимальный эффект наступил на рис. 1 и 2. Как видно из рисунков, оптимальный эффект наступил

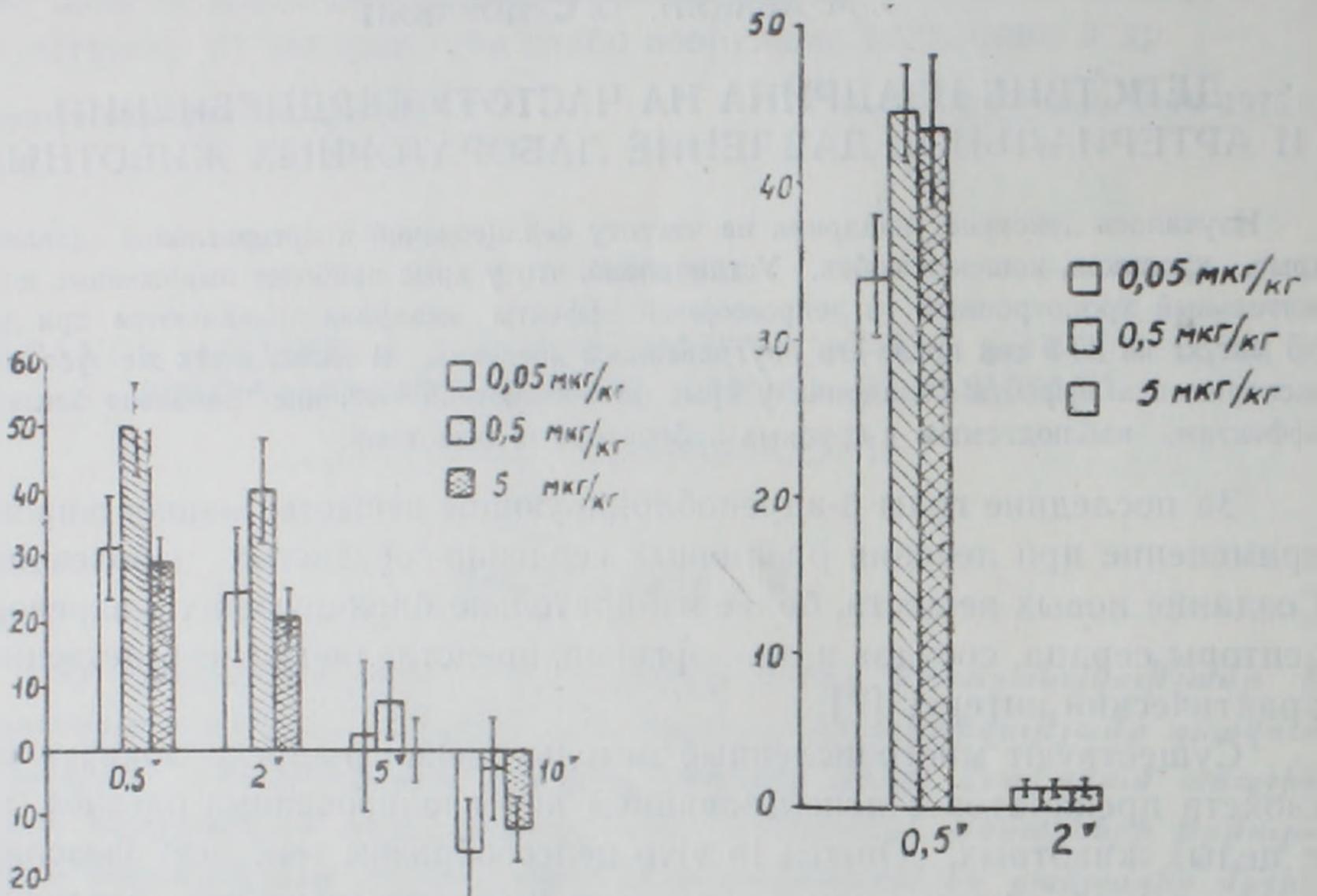


Рис. 1.

Рис. 2.

Рис. 1. Действие изадрина, введенного внутривенно в дозах 0,05 мкг/кг (9 опытов), 0,5 мкг/кг (18 опытов) и 5 мкг/кг (15 опытов) на частоту сердцебиений наркотизированных крыс. По вертикальной оси—частота сердцебиений уд/мин, по горизонтальной оси—эффекты, зарегистрированные через 0,5; 2; 5 и 10 мин после введения изадрина. Каждый столбик—графическое значение средней арифметической со своими доверительными границами.

Рис. 2. Депрессорное действие изадрина, введенного внутривенно в дозах 0,05; 0,5 и 5 мкг/кг в опытах на наркотизированных крысах. По вертикальной оси—понижение артериального давления в ммHg, по горизонтальной оси—депрессорное действие через 0,5 и 2 мин после введения изадрина.

Подробности см. рис. 1.

пает на 30-й сек после введения изадрина, и время его развития не зависит от дозы (0,05; 0,5 и 5 мкг/кг). При дозе 0,5 мкг/кг частота сердцебиений повышается на 50 (42,5÷57,5) уд/мин. Десятикратное увеличение или уменьшение дозы приводит к менее выраженным сдвигам. Что касается депрессорного действия изадрина, то в дозах 0,5 и 5 мкг/кг оно почти одинаковое. Депрессорное действие изадрина отсутствует уже на второй минуте после введения, в то время как положительный хронотропный эффект длится относительно долго и при дозе 0,5 мкг/кг проходит лишь на 10-й мин. На этом основании повторные введения изадрина мы осуществляли не раньше чем через каждые 10—15 мин.

Для выяснения вопроса, обусловлены ли отмеченные сдвиги действием именно изадрина, в контрольных опытах внутривенно вводился физиологический раствор (не содержащий изадрина) в объеме 0,3 мл. На 30-й сек после введения наблюдалось повышение артериального давления всего на 1,5 (0,8÷2,2) мм Hg и учащение сердцебиений на 2 (—0,3÷4,3) уд/мин. Таким образом, внутривенное введение физиологического раствора в объеме 0,3 мл практически не оказывало влияния на эти показатели.

Возникает вопрос, насколько устойчивы и воспроизводимы эффекты изадрина, регистрируемые нами в опытах на крысах. Как видно из табл. 1, при повторных введениях в дозе 0,5 мкг/кг, он вызывает понижение артериального давления и учащение сердцебиений, которые существенно не отличаются от таковых, полученных при первом (контрольном) введении. В течение двухчасового эксперимента у животных достоверно не изменяются также исходные частота сердцебиений и артериальное давление.

Приведенные в табл. 2 данные отражают сдвиги, наступающие у лабораторных животных на 30-й сек после введения изадрина в дозе 0,5 мкг/кг. Видно, что по своей абсолютной величине у разных видов животных они довольно близки. Так, у крыс, кошек и кроликов изадрин вызывает почти одинаковое учащение сердечных сокращений. Очень близки также депрессорные эффекты у крыс, кошек и собак.

Опыты, проведенные на наркотизированных нембуталом крысах, показали, что оптимальное понижение артериального давления и учащение сердечных сокращений наступает при внутривенном введении изадрина в дозе 0,5 мкг/кг. Эти эффекты (в особенности понижение артериального давления) быстро проходят и при соблюдении определенного интервала (10—15 мин) хорошо воспроизводятся.

Приведенные данные подкрепляют имеющиеся в литературе отдельные сведения [3, 11] о том, что в дозе 0,5 мкг/кг изадрин вызывает сдвиги, характерные для выраженного возбуждения  $\beta$ -адренорецепторов сердца и сосудов. Возникает вопрос, чем же объясняется то обстоятельство, что при поиске  $\beta$ -адренолитиков вместо крысы почти исключительно используются крупные лабораторные животные? В поисках сведений о сравнительной  $\beta$ -адреномиметической активности изадрина у крыс и у крупных лабораторных животных мы пришли к выводу, что на основании имеющихся литературных данных сделать определенное заключение невозможно, так как применялись различные дозы, пути и скорости введения изадрина, эффекты подсчитывались не за одни и те же промежутки времени и т. д. Большое значение имеют также условия опыта и тип примененного наркоза. Так, у собак, наркотизированных нембуталом, изадрин в дозе 0,2 мкг/кг вызывает учащение сердечных сокращений на 84 уд/мин, а при наркотизировании хлоралозой — на 57 уд/мин [9]. У кошек изадрин в дозе 0,5 мкг/кг вызывает учащение сердцебиений в среднем на 15 уд/мин при уретановом наркозе и на 50 уд/мин при хлоралозовом наркозе [6, 10].

Таблица 1

Эффекты изадрина при повторных введениях в дозе 0,5 мкг/кг (опыты на 8-ми крысах)

	В контроле	П о х о д у о п ы т а			
		на 20-й мин	на 40-й мин	на 80-й мин	на 120-й мин
Действие изадрина на частоту сердцебиений, % к контролю	100%	97,6 (83,9÷111,3)	92,3 (74,4÷110,2)	95,4 (71,5÷119,3)	99,6 (67,4÷131,8)
Действие изадрина на артериальное давление, % к контролю	100%	90,1 (76,6÷103,6)	91 (79,2÷102,8)	91,9 (81,6÷102,2)	89,8 (72,1÷107,5)
Частота сердцебиений до введения изадрина, уд/мин	418,6 (390,2÷447)	405,4 (385,4÷425,4)	413,7 (382,8÷444,6)	410,3 (369,5÷451,1)	408,2 (354,7÷461,7)
Артериальное давление до введения изадрина, ммHg	86,1 (77,8÷94,4)	83,5 (75,9÷91,1)	80 (73,1÷86,9)	80,8 (73,2÷88,4)	77,8 (60,9÷94,7)

Таблица 2  
Положительный хронотропный и депрессорный эффекты изадрина  
в дозе 0,5 мкг/кг на 30-й сек после внутривенного введения

Вид и количество животных	Частота сердцебиений до введения изадрина, уд/мин	Положительный хронотропный эффект изадрина, уд/мин	Положительный хронотропный эффект изадрина, % к исходной частоте
Крысы (18)	364 (342,1 ÷ 385,9)	50 (42,5 ÷ 57,5)	13,7 (10,8 ÷ 16,6)
Кролики (16)	235 (223 ÷ 247)	47 (39 ÷ 55)	20 (17 ÷ 23)
Кошки (16)	159 (141 ÷ 177)	54 (48 ÷ 60)	33,9 (29 ÷ 38,8)
Собаки (11)	178 (163 ÷ 193)	62 (43 ÷ 81)	34,8 (29,6 ÷ 40)
	Исходное давление, ммHg	Депрессорный эффект изадрина, ммHg	Депрессорный эффект изадрина, % к исходному давлению
Крысы (18)	94 (85,5 ÷ 102,5)	44 (39 ÷ 49)	46,8 (43,4 ÷ 50,2)
Кролики (16)	88 (83 ÷ 93)	24 (20 ÷ 28)	27,2 (22,5 ÷ 31,9)
Кошки (16)	92 (83 ÷ 101)	40 (35 ÷ 45)	43,4 (37,4 ÷ 49,4)
Собаки (11)	122 (114 ÷ 130)	42 (35 ÷ 49)	34,4 (29,8 ÷ 39)

Приведенные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что при одних и тех же условиях эксперимента эффекты изадрина у крыс по абсолютной величине довольно близки к эффектам, наблюдаемым у крупных лабораторных животных. Совершенно другая картина наблюдается, если хронотропный эффект изадрина выразить в % к исходной частоте: учащение, вызванное изадринном у крыс, равняется 13,7%, а у кошки и собаки—33,9 и 34,8% соответственно. Однако низкие показатели положительного хронотропного действия изадрина у крысы, получаемые при подсчете в % к исходной частоте, вовсе не свидетельствуют о том, что изадрин оказывает слабое возбуждающее влияние на β-адренорецепторы сердца крысы, поскольку у крыс исходная частота примерно в два раза больше частоты сердцебиений у крупных животных.

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

Поступило 10.IX 1975 г.

Հ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ, Հ. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ

ԻԶԱԴՐԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԼԱԲՈՐԱՏՈՐ ԿՆՆԴԱՆԻՆԵՐԻ  
ՍՐՏԻ ՀԱՃԱԽԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԱՐՅԱՆ ՃՆՇՄԱՆ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրվել է իզադրինի ազդեցությունը առնետների, ճագարների, կատունների և շների սրտի հաճախականության և զարկերակային ճնշման վրա: Առնետների վրա դրված փորձերում ցույց է տրված, որ իզադրինի ամենաարտահայտված դրական խրոնոտրոպ և դեպրեսոր ազդեցությունը դրսևավորվում է 0,5 մկգ/կգ դոզայի դեպքում, նրա անմիջական ներարկումից 30

վայրկյան հետո: Փորձի միևնույն պայմաններում, իզադրինի ազդեցությունը առնետների վրա (արտահայտված բացարձակ թվերով) բավական մոտ է լաբորատոր խոշոր կենդանիների վրա ունեցած ազդեցությանը:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Городинская В. Я., Симон И. Б.* Фармакол. и токсикол., 35, 1, 29—33, 1972.
2. *Augstein J., Cox D. A., Ham A. L., Seeming P. R. and Snarey.* J. Med. Chem., 16, 11, 1245—1251, 1973.
3. *Barrett A. M., Carter J.* Br. J. Pharmac., 40, 3, 373—381, 1970.
4. *Condon N. E.* Br. J. Pharmac., 6, 1, 19—20, 1951.
5. *Dare P., Valenti P., Borracclni A. and Primofiore G. P.* J. Med. Chem., 15, 2, 198—199, 1972.
6. *Gwee M. C. E., Nott M. W., Raper C. and Rodger J. W.* Br. J. Pharmac., 46, 3, 375—385, 1972.
7. *Lefkowitz R. J.* Circulation, 49, 5, 783—785, 1974.
8. *Howe R., Crowther A. F., Stephenson J. B., Rao B. S. and Smith I.* H. J. Med. Chem., 11, 5, 1000—1008, 1968.
9. *Shanks R. G.* Br. J. Pharmac., 26, 2, 322—333, 1966.
10. *Somani P.* Br. J. Pharmac., 37, 3, 609—617, 1969.
11. *Stanton H. C.* Arch. int. Pharmacodyn., 195, 2, 246—258, 1972.
12. *Turner R. A. and Hebborn P.* in Screening methods in pharmacology, 2, 21, London, 1968.