

БИОХИМИЯ

Н. А. Есаян и Е. К. Казарова

Влияние кватерона на содержание катехоламинов
 в различных тканях

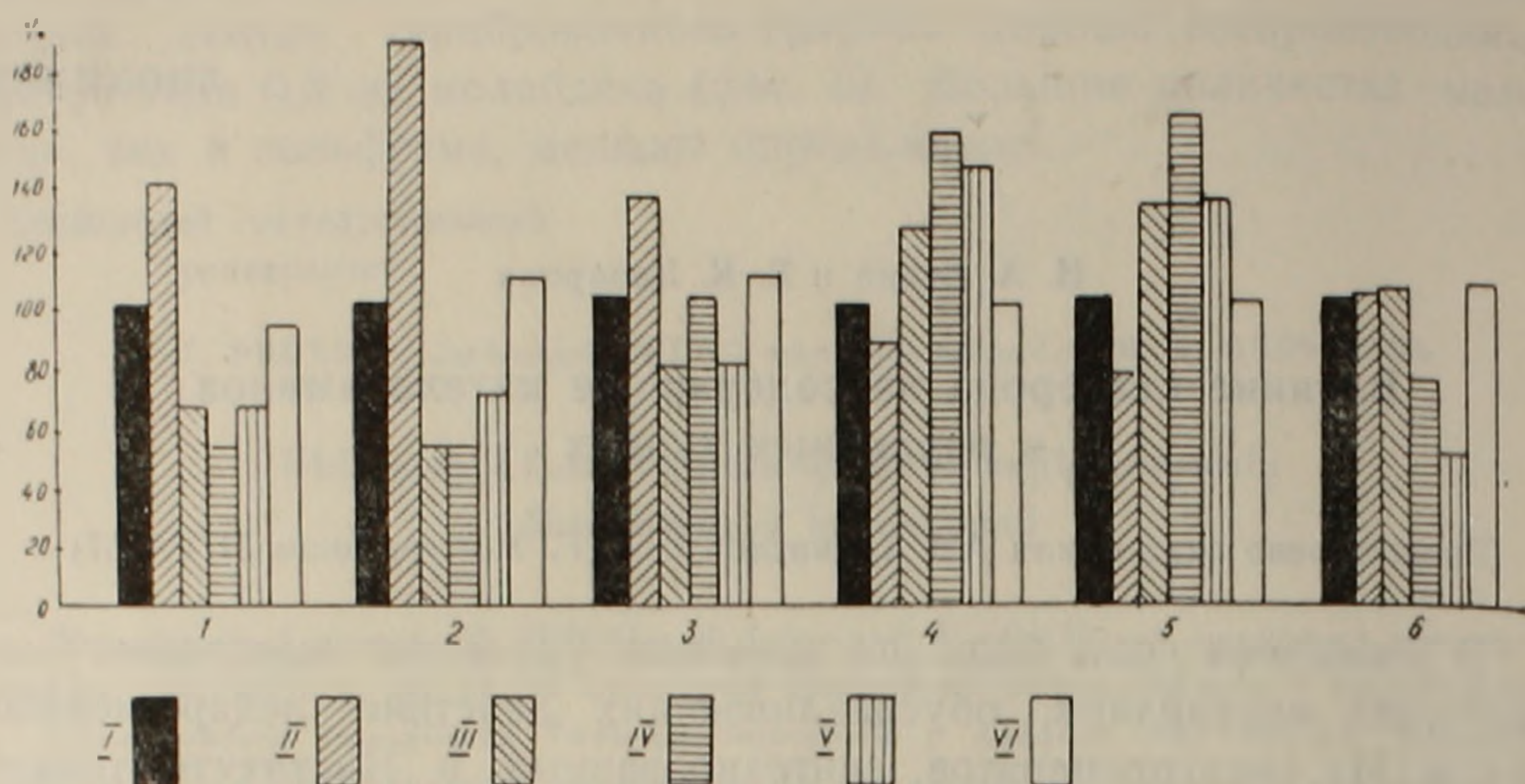
(Представлено академиком АН Армянской ССР Г. Х. Бунятыном 31/V 1967)

В последние годы большое внимание уделяется выяснению биохимических механизмов, обуславливающих действие лекарственных веществ. Из ряда препаратов, синтезированных в Институте тонкой органической химии АН Армянской ССР, Н-холинолитик кватерон — йодэтилат- α,β -диметил γ -диэтиламинопропилового эфира н-бутоксibenзойной кислоты (¹) широко применяется в лечении ряда заболеваний, в том числе гипертонической болезни, коронарной недостаточности, язвы и гастрита желудка. В связи с изучением влияния нейротропных агентов на уровень катехоламинов (КА) в различных тканях представляло интерес изучить действие кватерона на содержание КА.

В опытах *in vivo* изучили действие различных доз кватерона (40; 4; 0,4 мг/кг) при его внутрибрюшинном введении на уровень допамина (ДА), норадреналина (НА) и адреналина (А) в надпочечниках, ДА и НА в мозгу и НА в сердце, селезенке и желудке крыс. В опытах *in vitro* изучали действие $6 \cdot 10^{-3}$ и $6 \cdot 10^{-4}$ мкмоль/мл кватерона на высвобождение А и НА из изолированных надпочечников крысы и надпочечных гранул мозгового слоя надпочечников быка, выделенных центрифугированием при 30.000 g в течение 30 минут, НА из срезов гипоталамуса крысы и на высвобождение эндогенного и поглощение экзогенного НА срезами желудочков сердца кролика. Инкубацию проводили при 37°C в 2 или 3 мл фосфатного буфера pH 7,4 следующего состава (в мкмоль): NaCl—98, KCl—27, MgSO₄·7H₂O—1.2, KH₂PO₄—4, Na₂HPO₄·2H₂O—17.5, глюкоза—10. ДА, НА и А определяли спектрофотометрическим методом после очистки экстракта на DOWEX-e 50X4 (^{2,3}).

Результаты опытов *in vivo* показали, что все испытанные дозы кватерона не влияют на уровень ДА в мозгу и надпочечниках, тогда как содержание А и НА в надпочечниках и НА в остальных органах претерпевает значительные сдвиги (фиг. 1).

Большие дозы кватерона (40 $\mu\text{г}/\text{кг}$) через час после введения вызывают повышение содержания А и НА в надпочечниках на 41,2 и 87,7% соответственно и НА в мозгу на 37,8%, в то время как в сердце и селезенке отмечается снижение НА на 15,1 и 24,3% соответственно.

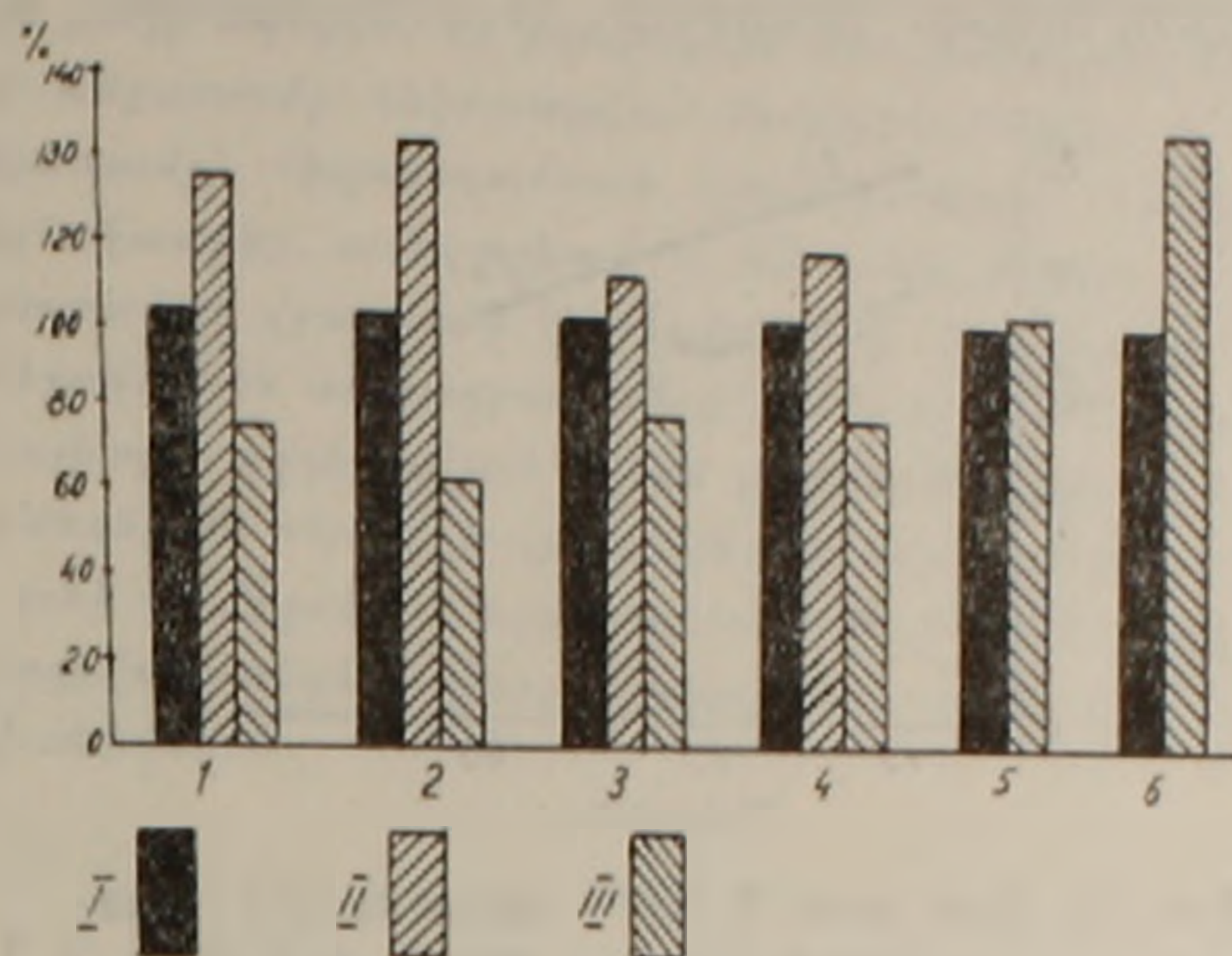


Фиг. 1. Действие кватерона, введенного внутривенно, на уровень КА в тканях. 1 — А надпочечников; 2 — НА надпочечников; 3 — НА мозга; 4 — НА сердца; 5 — НА селезенки; 6 — НА желудка. I — контроль; II — 40 $\mu\text{г}/\text{кг}$, 60 мин.; III — 4 $\mu\text{г}/\text{кг}$, 60 мин.; IV — 0,4 $\mu\text{г}/\text{кг}$, 20 мин.; V — 0,4 $\mu\text{г}/\text{кг}$, 60 мин.; VI — 0,4 $\mu\text{г}/\text{кг}$, 120 мин.

Малые дозы кватерона (4 и 0,4 $\mu\text{г}/\text{кг}$) оказывают обратное действие на уровень КА во всех изученных тканях. Через час после введения 4 $\mu\text{г}/\text{кг}$ в надпочечниках содержание А снижается на 35,6%, НА — на 48%, НА в мозгу — на 29,4%, в сердце и селезенке содержание НА возрастает на 23,2 и 30,1% соответственно. При этом в желудке особых сдвигов не отмечается. Действие 0,4 $\mu\text{г}/\text{кг}$ кватерона изучали через 20, 60 и 120 минут. Полученные данные показали, что через 20 минут после его введения уровень А и НА в надпочечниках резко снижается — на 49,3% в обоих случаях. Уровень НА в мозгу при этом не изменяется. Одновременно наблюдается повышение НА в сердце на 54,6% и в селезенке на 59,7%. Интересно, что в желудке НА, уровень которого не изменялся под влиянием 40 и 4 $\mu\text{г}/\text{кг}$ кватерона, снижается на 28% через 20 минут после его введения в дозе 0,4 $\mu\text{г}/\text{кг}$. Подобные сдвиги отмечаются и через 60 минут, когда наблюдается понижение НА и в мозгу на 23,7%. Через 120 минут уровень КА во всех изученных органах возвращается к норме.

Опыты *in vitro* (фиг. 2) показали, что большие дозы кватерона ($6 \cdot 10^{-3}$ $\mu\text{моль}/\text{мл}$) ингибируют высвобождение эндогенных А и НА из надпочечников, повышая их содержание в них на 33 и 42% соответственно, в то время как малые дозы ($6 \cdot 10^{-4}$ $\mu\text{моль}/\text{мл}$), наоборот, вызывают заметное усиление процесса высвобождения эндоген-

ных КА (А—на 27%, НА—на 40%). Подобные сдвиги наблюдались в содержании А и в экспериментах на гранулах, выделенных из мозгового слоя надпочечников быка, где уровень А при добавлении $6 \cdot 10^{-3}$ мкмоль/мл кватерона повышается на 11%, а $6 \cdot 10^{-4}$ мкмоль/мл—



Фиг. 2. Действие кватерона на высвобождение эндогенного НА тканями и поглощение экзогенного НА срезами сердца.

1—А изолированных надпочечников; 2—НА изолированных надпочечников; 3—А надпочечных гранул; 4—НА срезов гипоталамуса; 5—высвобождение НА срезами сердца; 6—поглощение НА срезами сердца.

I—контроль; II— $6 \cdot 10^{-3}$ мкмоль/мл, 60 мин.; III— $6 \cdot 10^{-4}$ мкмоль/мл, 60 мин.

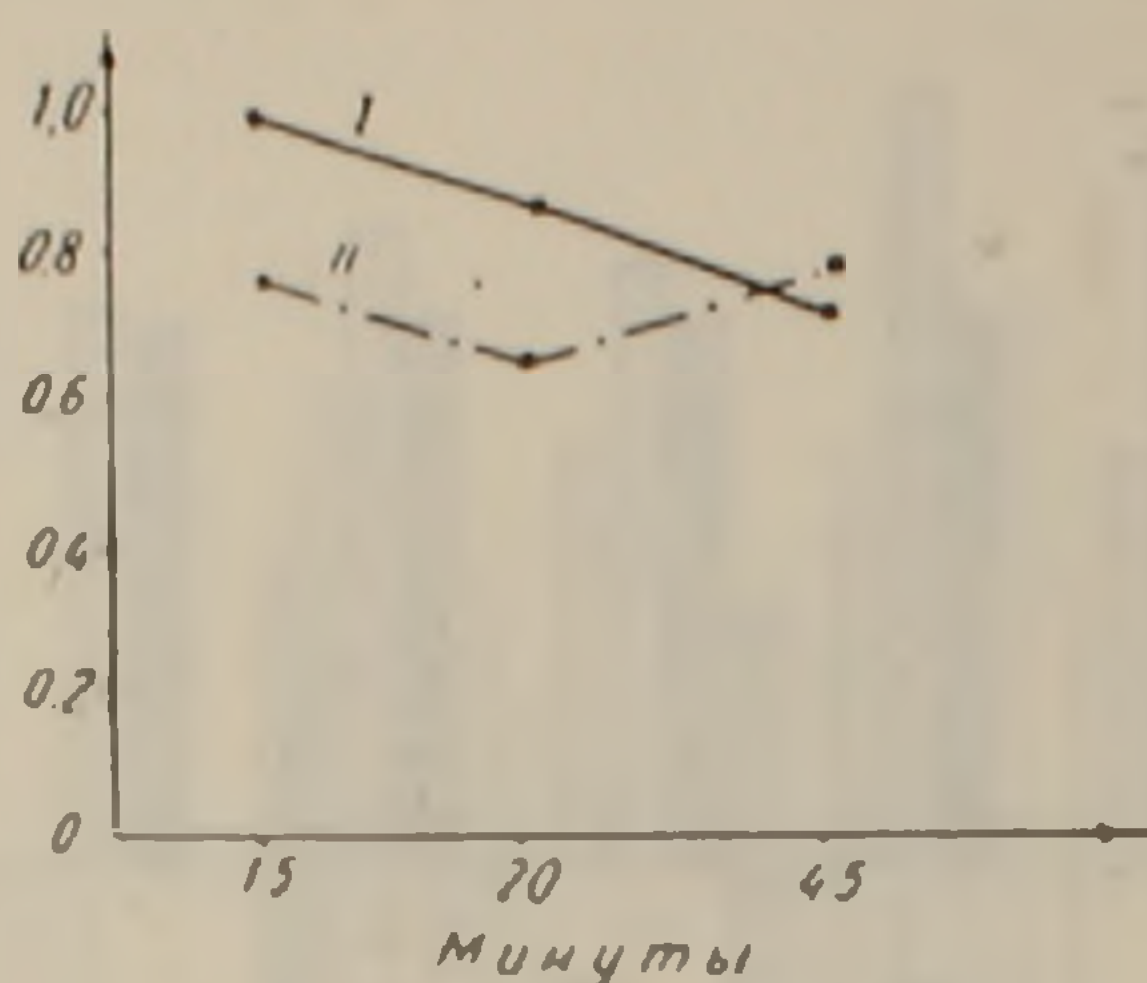
понижается на 23%. Добавление указанных доз кватерона вызывает аналогичные изменения и в срезах гипоталамуса. Здесь под влиянием большой дозы кватерона высвобождение эндогенного НА блокируется на 16%, а малая доза, наоборот, усиливает этот процесс на 24%.

Результаты опытов *in vitro*, проведенных на срезах сердца, показали, что та концентрация кватерона ($6 \cdot 10^{-4}$ мкмоль/мл), которая усиливает высвобождение эндогенного НА из надпочечников и мозга, не влияет на указанный процесс в сердечной мышце, наоборот, происходит значительное усиление поглощения прибавленного НА (48,3%) под действием этого количества кватерона.

Изучение действия малых доз кватерона ($6 \cdot 10^{-4}$ мкмоль/мл) на высвобождение НА из гипоталамических срезов (фиг. 3) в разных интервалах времени показало, что этот эффект проявляется, начиная с 15-й минуты, усиливается через 30 и прекращается через 45 минут.

Резюмируя полученные данные, можно сделать вывод, что кватерон проявляет Н-холинолитическое свойство только в больших дозах. Блокирование ганглионарных рецепторов—преганглионарная блокада должна привести к накоплению КА в тканях вследствие уменьшения симпатических импульсов, что описано для гексония (4) и других препаратов подобного действия. Такой эффект отмечается при введении только большой дозы кватерона (40 мкг/кг) на надпочечни-

ках и мозговой ткани. Малые дозы кватерона, наоборот, приводят к уменьшению КА в этих тканях, т. е. оказывают холиномиметическое действие. С другой стороны, результаты опытов *in vitro* показывают, что кватерон имеет прямое действие на процессы высвобождения и поглощения КА различными тканями. В отношении надпочечников в



Фиг. 3. Действие $6 \cdot 10^{-4}$ мкмоль/мл кватерона на высвобождение НА гипоталамическими срезами. I—контроль; II—кватерон.

наших опытах показано, что этот эффект осуществляется на уровне гранул. Место действия кватерона на эти процессы в остальных изученных нами тканях является предметом наших дальнейших исследований. Неодинаковое влияние кватерона на высвобождение НА из различных тканей является еще одним доказательством неоднотипности процесса откладывания КА в различных тканях. Заметное усиление поглощения НА сердечной мышцей под влиянием кватерона, которое будет описано нами в дальнейшем, несомненно является одним из важнейших факторов в механизме, лежащем в основе положительного действия этого препарата при некоторых видах сердечной патологии. Результаты экспериментов, проведенных нами в разных интервалах времени, согласуются с клиническими наблюдениями о непродолжительности действия кватерона. Описанный центральный эффект при внутрибрюшинном введении говорит в пользу его проникновения через гематоэнцефалический барьер. Однако более позднее проявление влияния кватерона на КА мозга, по сравнению с другими тканями, свидетельствует о его медленном проникновении в мозг, что описано и для других четвертичных аминов (⁵). Интересно отметить, что желудочные КА, которые не реагируют на большие и средние дозы кватерона, под влиянием очень малой дозы значительно снижаются.

Институт биохимии Академии наук
Армянской ССР

Б. 2. ՆՍՈՅԱՆ և Ե. Կ. ԿԱԶԱՐՈՎԱ

Քվաթերոնի ազդեցությունը տաքերե հյուսվածքների
կատեխոլամինների պարունակության վրա

Ն-խորիկնորիտիկ պրեպարատ քվաթերոնի ազդեցության բիրտիմիական մեխանիզմների ուսումնասիրության ընթացքում հետաքրքիր էր տեսնել այս նյութի ազդեցությունը կատեխոլամինների

(ԿԼ) վրա տարրեր հյուսվածքներում: Ըն vivo կատարված փորձերը ցույց տվեցին, որ քվաթերոնի մեծ քանակները (40 մգ/կգ) բարձրացնում են ադրենալինի (Ա) և նորադրենալինի (ՆԱ) մակարդակները մակերիկամներում, ՆԱ-ը՝ ուղեղում, իջեցնելով սրտի և փայծաղի ՆԱ-ը: Քվաթերոնի փոքր քանակները (0,4 և 4 մգ/կգ) բոլոր նկարագրված հյուսվածքներում ունեն հակառակ ազդեցություն: Ստամոքսի ՆԱ-ի իջեցում նկատվում է միայն քվաթերոնի 0,4 մգ/կգ քանակից: Ըն vitro դրված փորձերը ցույց տվեցին, որ քվաթերոնի մեծ քանակները ($6 \cdot 10^3$ —մկմոլ/մլ) արգելակում են Ա-ի և ՆԱ-ի անջատումը մեկուսացված մակերիկամներից և մակերիկամային դրա-նույներից և ՆԱ-ի անջատումը՝ հիպոթալամուսի կտրվածքներից: Մինչդեռ փոքր քանակները ($6 \cdot 10^{-4}$ մկմոլ/մլ) ընդհակառակը, ուժեղացնում են ԿԼ-ի անջատումը վերոհիշյալ հյուսվածքներից՝ չազդելով ՆԱ-ի անջատման վրա սրտի կտրվածքներից: Քվաթերոնի այս քանակները խթանում են ինկուբացիոն միջավայրին ավելացրած ՆԱ-ի կլանումը սրտի կտրվածքների կողմից:

Այսպիսով Ն-խուլինուիտիկ ազդեցություն ունեն քվաթերոնի միայն մեծ քանակները, մինչդեռ փոքր քանակները հանդես են բերում խուլինոմիմետիկ ազդեցություն ԿԼ-ի նկատմամբ: Միաժամանակ քվաթերոնը ունի անմիջական ազդեցություն ԿԼ-ի անջատման և կլանման պրոցեսների վրա: ԿԼ-ի նկարագրված տեղաշարժերը, անկասկած, ունեն որոշ նշանակություն քվաթերոնի ազդեցության մեխանիզմում:

Л И Т Е Р А Т У Р А — Գ Ր Ա Կ Ա Ն Ո Ւ Թ Յ Ո Ւ Ն

- ¹ А. Л. Мнджоян и В. Г. Африкян, Кватерон и опыт его клинич. прим., Изд. АН АрмССР, стр. 6, 1966. ² А. Берглер, А. Карлссон, Е. Розенгрен, Acta Physiol. Scand., 44, 273, 1958. ³ А. Карлссон, Б. Уолдек, Acta Physiol. Scand., 44, 293, 1958. ⁴ С. Р. Комтегода, Brit. J. Pharmacol., 8, 83, 1953. ⁵ П. П. Денисенко, Ганглиолитики, Л., 1959.