

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Р. Р. САФРАЗБЕКЯН, Р. С. СУКАСЯН

К АНАЛИЗУ ВЛИЯНИЯ СЕРОТОНИНА
НА КРОВЯНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Серотонин—5-окситриптами́н, выделенный из сгустка свернувшейся крови Раппортом, Пейджем и Мак-Каббином, был описан ими как сосудосуживающий фактор крови. Было показано, что введение 5-окситриптамина собакам приводит к сужению сосудов и повышению кровяного давления. Название «серотонин» характеризовало именно это сосудосуживающее действие соединения. Однако дальнейшее изучение свойств серотонина показало, что его влияние на сердечно-сосудистую систему более сложное и многообразное, чем это представлялось первоначально. Оказалось, что реакция на введение серотонина значительно варьирует не только в зависимости от вида подопытного животного, но и от его индивидуальных особенностей (Пейдж (Page [5, 6, 7]), Салмоираги, Пейдж и Мак-Каббин (Salmoiraghi, Page and McCubbin; [9]), Шнейдер и Йонкман (Schneider and Yonkman [11]), Фрейбургер, Грахам и др. (Freyburger, Graham [1])).

Так, Пейдж [5] описал, что у собак после введения 0,06—0,12 мг серотонина наблюдается: 1) первоначальное быстрое понижение кровяного давления с брадикардией, 2) повышение давления, 3) длительная депрессорная реакция, которая наступает после повышения.

Если собаки на введение серотонина реагируют преимущественно повышением давления, то у кошек и кроликов чаще наблюдается гипотензивный эффект, иногда после небольшого первоначального подъема.

Пейдж полагает, что характер реакции кровяного давления на введение серотонина зависит от исходного тонуса сосудов.

Имеются наблюдения, показывающие, что гипертензивные эффекты серотонина могут быть предупреждены одними веществами, а гипотензивные—другими.

Так, например, описано (Пейдж; Фрейбургер с соавторами), что у кошек и собак атропин уменьшает первоначальное понижение, вызываемое серотонином, и усиливает его гипертензивный эффект. Отмечена также способность кокаина уменьшать гипотензивный и усиливать гипертензивный эффект серотонина.

С другой стороны, известно, что гипертензивное действие серотонина может быть угнетено эрготамином, смесью дигидрогенизированных алкалоидов спорыньи, дибенамином, БАС и другими веществами (Пейдж,

[5], Пейдж и Мак-Каббин [8], Фрейбургер и др. [1], Джейкоб и Кьюгурра (Jacob et Cugurra [3]).

Аутсчурн и Джейкоб (Outschoorn and Jacob [4]), изучая в опытах на крысах свойства различных антагонистов серотонина и катехоламинов, отметили, что их можно разделить на 2 группы: антагонисты прессорного действия (1-бензил-5-метокси-2-метилтриптамин и дибенамин) и антагонисты депрессорного действия (диэтиламид лизергиновой кислоты и 1-(3,4-дихлорфенил)-2-изопропил-аминоэтанол).

Гэддум и Пикарелли (Gaddum and Picarelli [2]) показали, что серотонин вызывает сокращение изолированного отрезка кишки морской свинки по двум механизмам. Один из них блокируется дибензилином, диэтиламидом лизергиновой кислоты (ДЛК), 5-бензилоксиграмином, дигидроэрготамином («Д» рецепторы), а второй—морфином, атропином, метадоном («М» рецепторы).

При сопоставлении данных, полученных Гэддумом и Пикарелли *in vitro*, с результатами изучения серотонина на целом животном, не трудно отметить следующее. 1) В целом ряде случаев гипертензивный эффект серотонина подавляется веществами, которые *in vitro* блокируют «Д» рецепторы (например: дибенамин, алкалоиды спорыньи), 2) после введения атропина и кокаина, веществ, блокирующих «М» рецепторы, можно наблюдать уменьшение гипотензивного действия серотонина.

Нами было сделано предположение, не осуществляется ли влияние серотонина на кровяное давление по двум механизмам: один способствует подъему давления и может быть угнетен веществами, блокирующими «Д» рецепторы, другой—обуславливает понижение давления и угнетается веществами, блокирующими «М» рецепторы.

С целью проверки этого предположения нами был поставлен ряд опытов, в которых изучалось отношение некоторых «М» и «Д» блокирующих веществ к различным фазам действия серотонина на кровяное давление одного и того же животного.

Из веществ, блокирующих «Д» рецепторы, мы использовали дигидроэрготамин метансульфонат и ДЛК. Угнетающее действие первого соединения на гипертензивный эффект серотонина описано в литературе. О влиянии же ДЛК литературные сведения разноречивы. По одним авторам, он не влияет на эффекты серотонина (Салмоираги, Мак-Каббин и Пейдж [10], по другим—уменьшает депрессорный эффект (Аутсчурн и Джейкоб [4]).

Для блокады «М» рецепторов были использованы атропин, кокаин и морфин. Как было отмечено выше, действие атропина и, частично, кокаина на гипотензивные эффекты серотонина описано ранее. Что же касается морфина, в доступной нам литературе найти сведений не удалось.

Опыты поставлены на 22 кошках весом 1,5—3,5 кг. Животные обездвиживались гексеналом. Кровяное давление в сонной артерии регистрировалось ртутным манометром, дыхание—посредством капсулы Маррея. Все изучаемые вещества вводились в бедренную вену. Инъекции

серотонина производились с интервалами в 15—30 мин. (в зависимости от дозы).

В условиях наших опытов введение серотонина в дозе 40 γ и более вызывало у одних кошек понижение давления, у других—значительное повышение. У части животных можно было наблюдать трехфазное действие, описанное ранее Пейджем у собак. Как видно из рис. 1, введение серотонина первой кошке вызвало понижение давления, у второй наблюдалось повышение, у третьей—понижение, подъем и снова понижение.

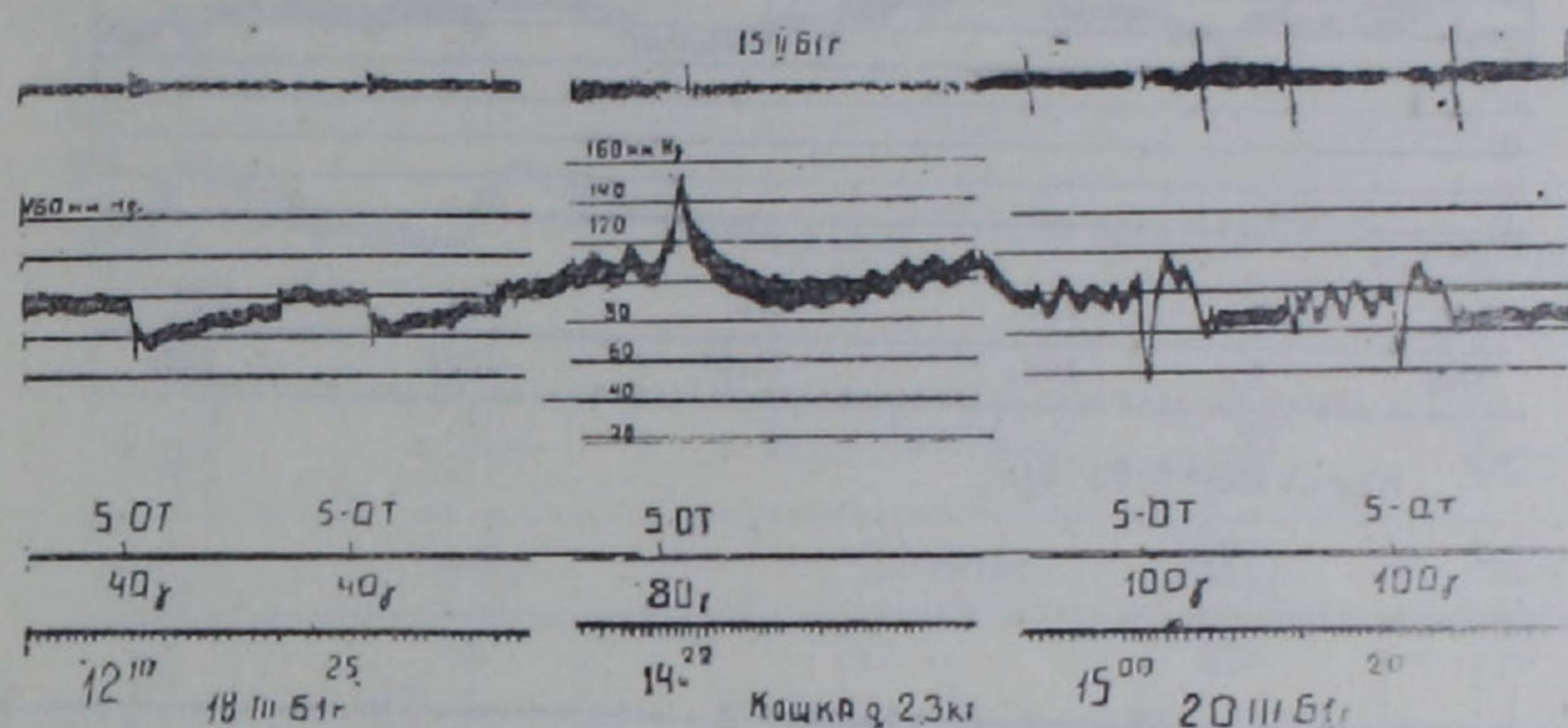


Рис. 1. Влияние серотонина (5 ОТ) на кровяное давление кошек. Сверху вниз: дыхание, кровяное давление, отметка введения, отметка времени. А — гипотензивное действие, Б — гипертензивное действие, В — трехфазный эффект серотонина.

После введения серотонина обычно наблюдалась кратковременная остановка дыхания с последующим небольшим усилением. Изменения дыхания не зависели от характера реакции кровяного давления. Полученные данные совпадают с наблюдениями Шнейдера и Йонкмана [11].

Для изучения действия того или иного антисеротонинового вещества предварительно определялась исходная реакция животного на введение серотонина.

В тех опытах, в которых серотонин вызывал повышение давления, ДЛК, вводимый в дозах 25—30 γ /кг, уменьшал или полностью предупреждал прессорный эффект (наблюдения на 5 кошках), что легко заметить на рис. 2А. Более того, после введения ДЛК, серотонин понижал давление (рис. 2Б). В одном опыте вслед за введением ДЛК в небольшой дозе (12 γ /кг) можно было наблюдать некоторое усиление прессорного действия серотонина.

Угнетение гипертензивного действия серотонина было отмечено также после введения дигидроэрготамина. Как видно из рис. 3А и 3Б, дигидроэрготамин в дозе 0,5 мг/кг предупреждает повышение давления, вызываемое серотонином. В ряде опытов гипертензивный эффект серотонина сменялся гипотензивным. Это можно заметить на рис. 3Б. В этих условиях повышение дозы серотонина приводило к еще большему падению давления.

Таким образом, ДЛК и дигидроэрготамин противодействовали ги-

пертензивному действию серотонина. После введения обоих веществ гипертензивный эффект сменялся гипотензивным.

Следующим этапом исследования было изучение влияния на эффекты серотонина веществ, блокирующих «М» рецепторы. Вещества вводились животным, у которых серотонин вызывал отчетливое понижение кровяного давления.

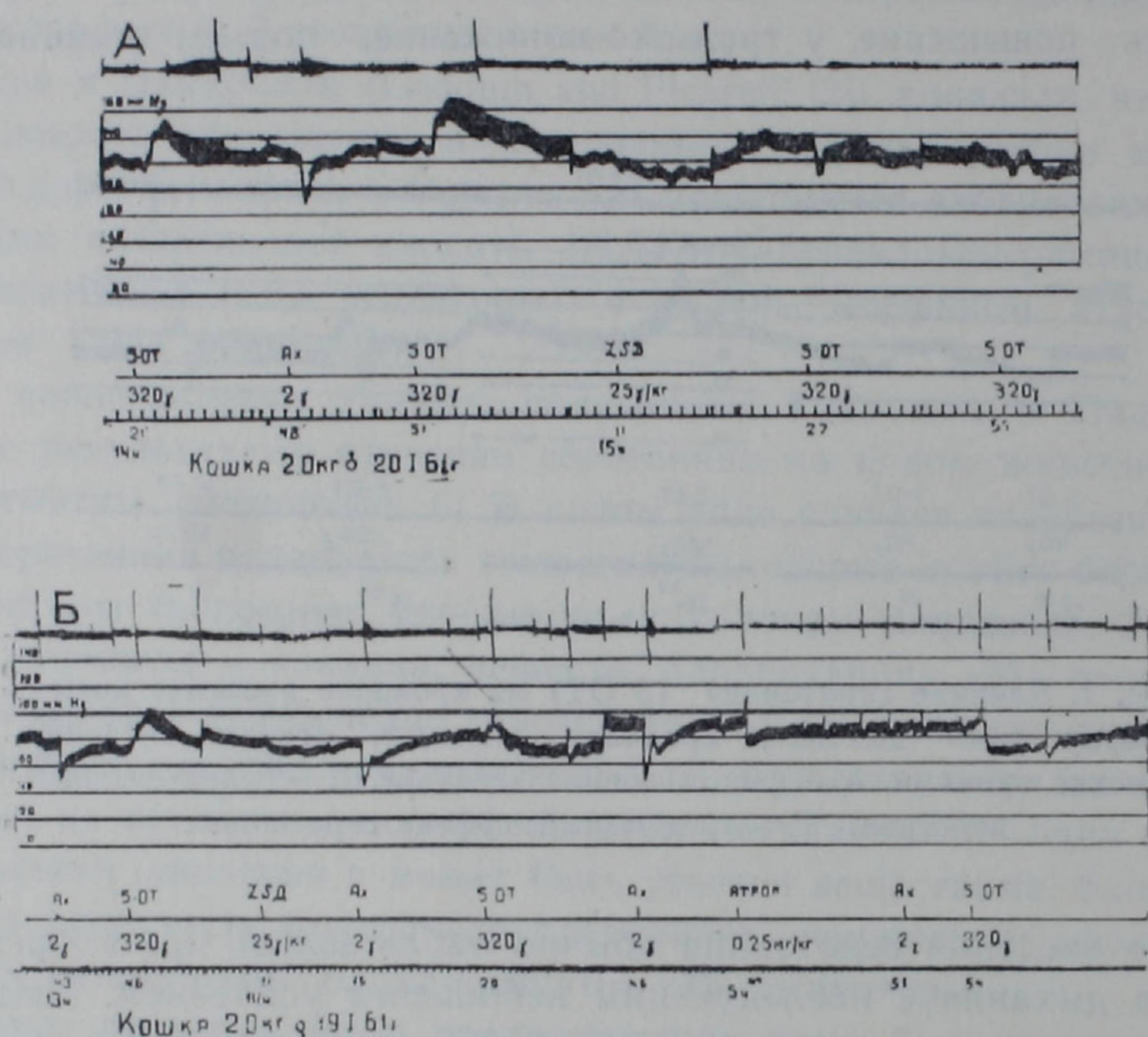


Рис. 2. Влияние диэтиламида лизергиновой кислоты (LSD) на гипертензивный эффект серотонина. Отметки те же, что и на предыдущем рисунке. А—Диэтиламид лизергиновой кислоты угнетает гипертензивный эффект серотонина, Б — После введения диэтиламида лизергиновой кислоты гипертензивный эффект серотонина сменяется гипотензивным.

Морфин был изучен на 4 кошках. В 2 опытах после введения его в дозах 0,5—2 мг/кг было отмечено уменьшение того гипотензивного эффекта серотонина, который наступает после повышения давления. Это действие морфина представлено на рис. 4. Как видно из рисунка, после введения морфина отмечается небольшое усиление гипертензивного действия серотонина и постепенное уменьшение вторичного понижения давления. Первоначальное понижение при этом существенно не изменилось. На фоне действия морфина введение серотонина в большей дозе (240 γ рис. 4А) вызвало отчетливое повышение давления.

Далее было отмечено, что гипертензивный эффект серотонина, усиленный морфином, может быть угнетен ДЛК. При этом углублялось вторичное понижение давления (рис. 4А).

Таким образом, введение морфина приводит к уменьшению фазы

вторичного понижения серотонина и усилению его гипертензивного эффекта. Этот усиленный эффект полностью подавляется ДЛК.

Кокаин вводился 5 кошкам в дозах 0,5—1 мг/кг. Было отмечено, что сам по себе кокаин в этих дозах, во-первых, несколько усиливает гипертензивный эффект серотонина и, во-вторых, увеличивает продолжительность всех фаз его действия. Этот эффект, по-видимому, обусловлен

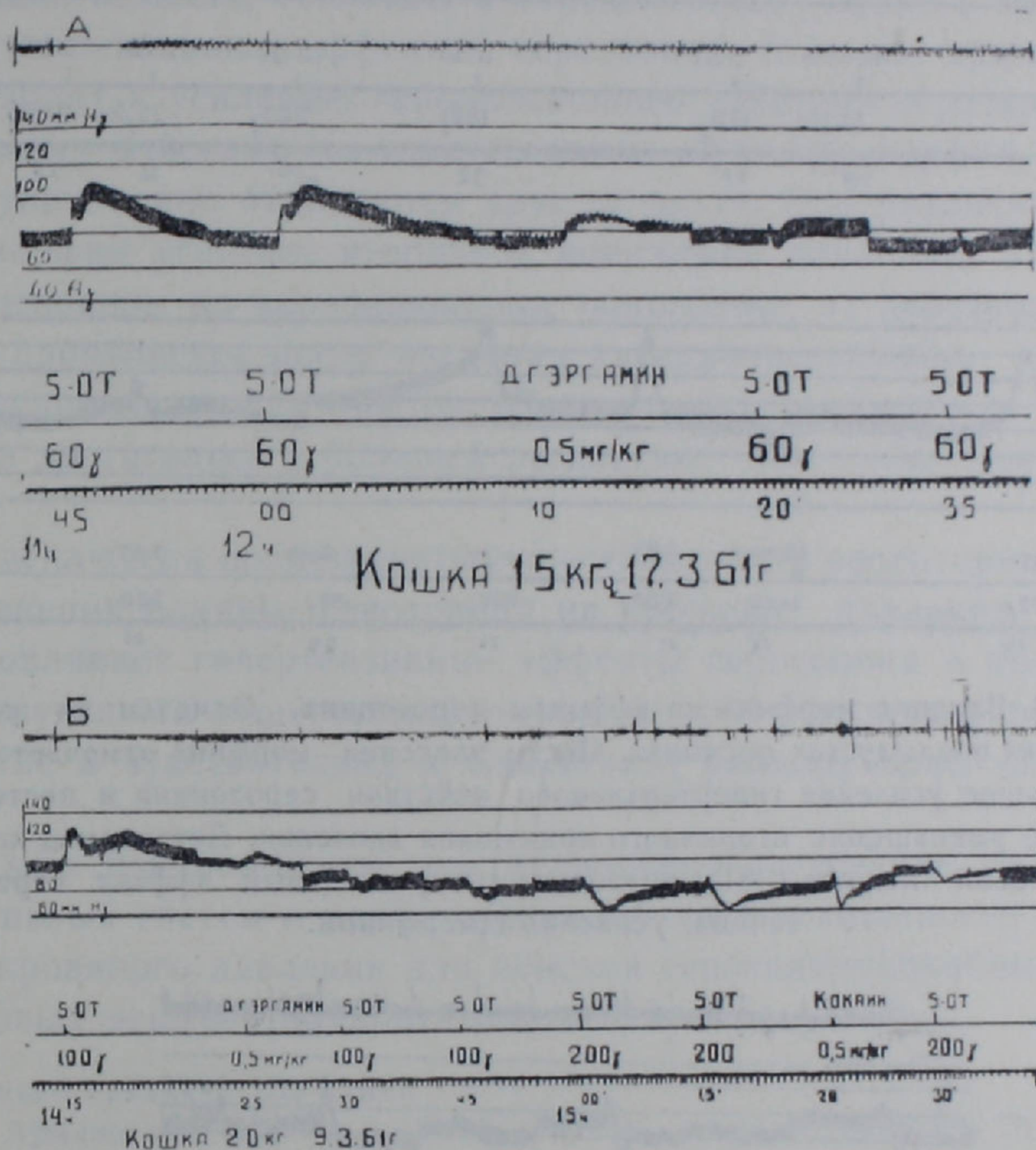


Рис. 3. Влияние дигидроэрготамина и кокаина на эффекты серотонина. Отметки те же, что и на предыдущих рисунках. А — Дигидроэрготамин угнетает гипертензивный эффект серотонина, Б — после введения дигидроэрготамина гипертензивный эффект серотонина сменился гипотензивным. Этот гипотензивный эффект уменьшается после введения кокаина.

его способностью угнетать моноаминоксидазу. Однако в опытах, в которых животным предварительно был введен дигидроэрготамин, удалось наблюдать отчетливое угнетающее действие кокаина на гипотензивный эффект серотонина. Как видно из рис. 3Б, после введения дигидроэрготамина гипертензивный эффект серотонина сменился гипотензивным. В этих условиях 0,5 мг/кг кокаина вызвало отчетливое уменьшение гипотензивного действия.

Таким образом, дача кокаина без предварительного введения дигидроэрготамина может привести к небольшому удлинению всех фаз действия серотонина. На фоне действия дигидроэрготамина кокаин ведет себя как антагонист его гипотензивного эффекта.

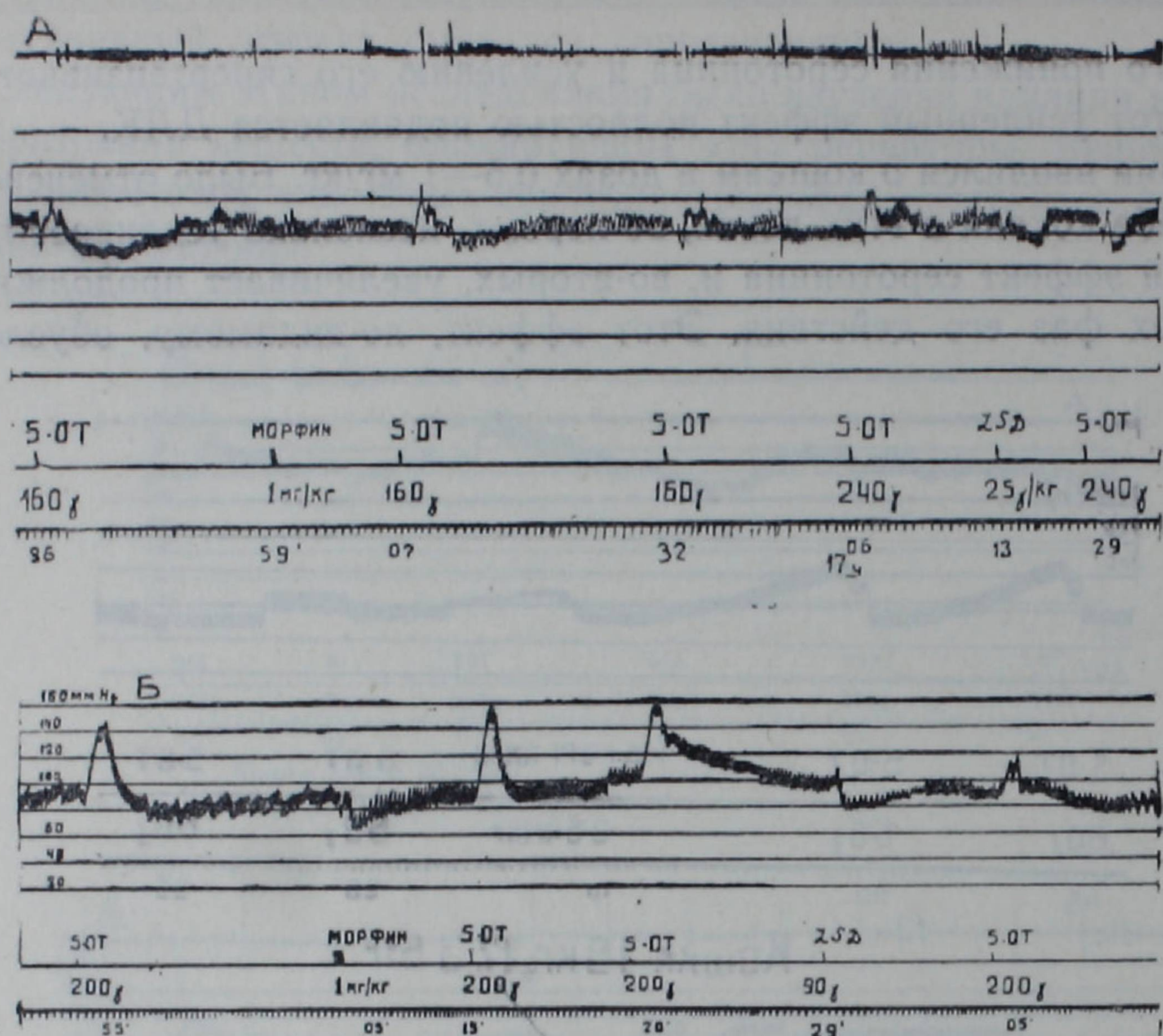


Рис. 4. Влияние морфина на эффекты серотонина. Отметки те же, что и на предыдущих рисунках. После введения морфина отмечается небольшое усиление гипертензивного действия серотонина и постепенное уменьшение вторичного понижения давления. Диэтиламид лизергиновой кислоты (LSD) подавляет гипертензивный эффект серотонина, усиленный морфином.

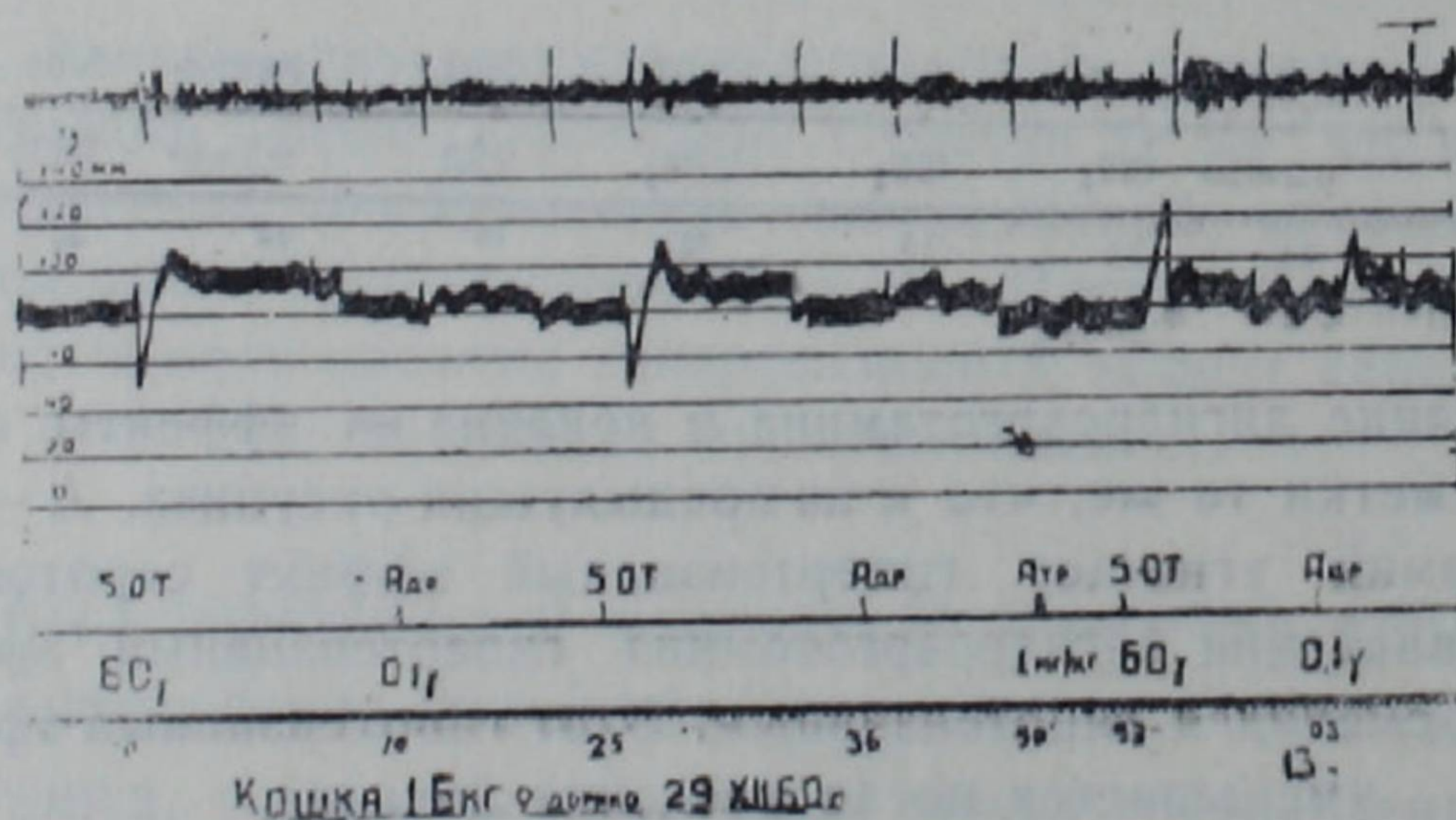


Рис. 5. Влияние атропина (АТР.) на эффекты серотонина. Отметки те же, что и на предыдущих рисунках. Атропин полностью угнетает первоначальное понижение, вызываемое серотонином, и усиливает его гипертензивный эффект.

Далее изучалось действие атропина (3 наблюдения). Было отмечено, что атропин в дозах 1—4 мг/кг уменьшает или полностью угнетает первоначальное понижение, вызываемое серотонином, и усиливает его гипертензивный эффект (рис. 5). На вторичное понижение он заметного влияния не оказывает. Наши наблюдения с атропином совпадают с данными, полученными ранее другими авторами.

Сопоставление результатов наших наблюдений с фактами, описанными в литературе, дает возможность сделать следующие выводы.

1. ДЛК и дигидроэрготамин блокирующие «Д» рецепторы *in vitro*, в условиях опытов на наркотизированных животных угнетают гипертензивный и усиливают гипотензивный эффект серотонина.

2. Морфин, кокаин и атропин, которым приписывается роль «М» блокирующих веществ, способны в определенных условиях противодействовать гипотензивным эффектам серотонина. В то же время их введение приводит к усилению гипертензивного действия серотонина.

По своему действию на гипотензивные эффекты морфин, кокаин и атропин существенно отличаются друг от друга. Эти различия следующие: а) морфин угнетает вторичное понижение давления, б) атропин влияет в основном на первоначальное понижение, в) действие кокаина отчетливо проявляется после введения дигидроэрготамин.

3. В условиях наших опытов угнетение гипертензивных эффектов серотонина достигалось с большей легкостью, чем угнетение гипотензивных.

4. Не исключена возможность существования 2 рецепторных систем, обеспечивающих влияние серотонина на кровяное давление. Одна из них обуславливает гипертензивные эффекты серотонина и подавляется «Д» блокирующими веществами, вторая же обуславливает гипотензивное действие и чувствительна к веществам, блокирующим «М» рецепторы.

5. Можно предположить, что дальнейшее выяснение роли «М» и «Д» реактивных систем в целом организме даст возможность использовать тест кровяного давления для поисков серотониноподобных и анти-серотониновых веществ избирательного действия.

Институт тонкой органической химии

АН Армянской ССР

Поступило 28.VI 1961 г.

Ռ. Ռ. ՍԱՖԻԱՋԵԿՅԱՆ, Ռ. Ս. ՍՈՒԲԻԱՍՅԱՆ

ԱՐՅԱՆ ՀՆՇՄԱՆ ՎՐԱ ՍԵՐՈՏՈՆԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԱՆԱԼԻԶԻ ՇՈՒՐՋԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ինչպես հայտնի է, սերոտոնինն օժտված է և՛ հիպերթենզիկ, և՛ հիպոթենզիկ ազդեցությամբ:

Գրականության տարբեր տվյալների հակադրման հիման վրա մեր կողմից ենթադրություն է արված թե արյան ճնշման վրա սերոտոնինի ազդեցությունը իրագործվում արդյոք երկու մեխանիզմով, որոնցից մեկը պայմանավորվում է սերոտոնինի ազդեցությամբ «Դ» ռեցեպտորների վրա, իսկ մյուսը՝ «Մ» ռեցեպտորների վրա:

22 կատվի վրա ուսումնասիրվել է սերոտոնինի և նրա անտագոնիստների ազդեցությունը:

Ստացված են հետևյալ տվյալները:

1. Լիզերգինաթթվի դիէթիլամիդը և դիհիդրոէրգոտամինը, որոնք *in vitro* փորձերում արգելակում են «Դ» ռեցեպտորները, նարկոզի տակ գտնվող կենդանիների մոտ հակազդում են սերոտոնինի հիպերթենզիվ ազդեցությանը և ուժեղացնում են նրա հիպերթենզիվ ազդեցությունը:

2. Մորֆինը, կոկաինը և ատրոպինը, որոնք համարվում են «Մ» ռեցեպտորներն արգելակող նյութեր, որոշակի պայմանների առկայության դեպքում, հակազդում են սերոտոնինի հիպերթենզիվ էֆեկտներին և միաժամանակ ուժեղացնում են նրա հիպերթենզիվ ազդեցությունը:

3. Կարելի է ենթադրել, որ արյան ճնշման վրա սերոտոնինի ազդեցությունն ապահովվում է երկու ռեցեպտոր սիստեմների առկայությամբ: Մեկը պայմանավորում է սերոտոնինի հիպերթենզիվ ազդեցությունը և հակազդվում է «Դ» ռեցեպտորներն արգելակող նյութերով, երկրորդը պայմանավորում է հիպերթենզիվ ազդեցությունը և զգայուն է «Մ» ռեցեպտորներն արգելակող նյութերի նկատմամբ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Freyburger W. A., Graham B. E., Rapport M. M., Seay P. H., Govier W. M., Swoap O. F. and Vander Brook M. F. J. Pharmacol. and Exper. Therap., 1952, 105, 80.
2. Gaddum J. H. and Picarelli Z. P. Brit. J. Pharmacol., 1957, 12, 323.
3. Jacob J. et Cugurra F. Arch. int. pharmacodyn., 1960, 123, 362.
4. Outschoorn A. S. and Jacob J. Brit. J. Pharmacol., 1969, 15, 131.
5. Page I. H. Pharmacol and Exper. Therap., 1952, 105, 58.
6. Page I. H. Physiological Reviews, 1954, 34, 563.
7. Page I. H. „Symposium on 5-hydroxytryptamine“. Ed. by Lewis G. P., 1958, Pergamon, London, 93.
8. Page I. H. and McCubbin J. W. Am. J. Physiol., 1953, 174, 436.
9. Salmoiraghi G. C., Page I. H. and McCubbin J. W. J. Pharmacol. and Exper. Therap., 1956, 118, 477.
10. Salmoiraghi G. C., McCubbin J. W. and Page I. H. J. Pharmacol. and Exper. Therap., 1957, 119, 240.
11. Schneider J. A. and Yonkman F. F. J. Pharmacol. and Exper. Therap. 1954, 111, 84.