

Н. А. ЕСАЯН, Е. К. КАЗАРОВА

ДЕЙСТВИЕ КВАТЕРОНА НА КАТЕХОЛАМИНЫ СЕРДЦА

Кватерон—четвертичный Н-холинолитический препарат, синтезированный в Институте тонкой органической химии АН Арм. ССР А. Л. Мнджояном и сотрудниками [5], применяется в лечении ряда заболеваний, в том числе стенокардии и хронической коронарной недостаточности. Несомненно, что одним из важнейших факторов, лежащих в основе положительного действия кватерона в терапии этих заболеваний, является его выраженный коронарорасширяющий эффект [1, 2, 5]. Это действие кватерона не прямое [1], оно не проявляется у животных после удаления надпочечников, ваготомии и атропинизации.

Хорошо известна важная роль симпатической нервной системы в сердечной деятельности. Помимо положительного хронотропного и инотропного эффектов на сердце, норадреналин (НА) и адреналин (А), в отличие от других, расширяют коронарные сосуды. Механизм, лежащий в основе этого эффекта, окончательно не установлен. В скелетных мышцах обычное сосудосуживающее свойство А переходит в сосудорасширяющее при физическом напряжении. По некоторым данным [23], это связано с повышенной продукцией молочной кислоты, которая высвобождает CO_2 из тканевых бикарбонатов. Повышенное напряжение CO_2 вызывает сосудорасширение, которое проявляется только после блокирования α -рецепторов. Наличие адренергического сосудорасширяющего механизма в коронарных сосудах, обусловливающегося α -рецепторами, известно, но вопрос присутствия адренергического сосудорасширяющего механизма оставался нерешенным. Уменьшение коронарного сопротивления во время адренергического раздражения может быть результатом прямого действия катехоламинов (КА) на коронарные сосуды или следствием повышенной активности миокарда. Клок и сотрудники [19], изучая эффективность изопротеренола (сосудорасширяющее вещество в других сосудистых руслах, действие которого проявляется в результате стимулирования β -рецепторов) на сокращающемся сердце собаки и остановленном калием, получили расширение коронарных сосудов в обоих случаях и тем самым показали, что стенки коронарных сосудов обладают внутренним адренергическим сосудорасширяющим механизмом, т. е. установили присутствие здесь β -рецепторов. Исследованиями Зубербулера и Бора [28], произведенными на изолированной коронарной мышце, показано, что А и НА расслабляют гладкие мышцы мелких сосудов, имеющих диаметр 250—500 микронов (НА при этом в 10 раз более эффективен, чем А), в то время как отрезки крупных коро-

нарных сосудов, имеющих диаметр 1,5—2,4 мм, в нескольких случаях суживаются, а в других случаях за первоначальным сужением следует их расширение. Что касается влияния симпатической нервной системы и КА на работу сердца, то оно, по всей вероятности, осуществляется через циклический 3,5—АМФ, на образование которого НА оказывает такое же положительное влияние, как и А. В пользу этого говорит усиление инотропного эффекта КА под влиянием метилксантинов, которые ингибируют инактивацию циклического 3,5—АМФ [26].

Ацетилхолин оказывает отрицательное инотропное действие на сердце. Он блокирует положительный инотропный эффект, вызванный стимулированием звездчатого узла и инфузией КА [18]. Подобное действие ацетилхолина, надо полагать, связано с ингибированием синтеза циклического 3,5—АМФ [24]. Показано, что ацетилхолин обладает двухфазным действием на сердце [18]. После инактивации проявляется его положительное инотропное действие, обусловленное, по-видимому, высвобождением из сердечных симпатических постганглионарных нервных окончаний НА, действие которого, согласно последним данным [10, 16], проявляется вследствие повышения проницаемости клеточной мембраны к ионам кальция, вызываемого ацетилхолином. По Бурну [10], гексаметионий и тетраэтиламмоний предотвращают повышение скорости сердечных сокращений, блокируя вход ионов кальция в симпатические волокна. Холленберг и др. [18] показали, что положительное действие ацетилхолина на сердце осуществляется в более периферических участках, чем действие бретилия, так как подобный тирамину эффект ацетилхолина обнаруживается после бретилия, но ингибируется атропином. В пользу того, что положительное инотропное действие стимулирования симпатических нервов, идущих к сердцу, осуществляется через ацетилхолин, в последующем приводящим к выделению НА, говорит и тот факт, что степень ответной реакции на стимулирование нерва, идущего к желудочкам сердца, постепенно снижается под влиянием гемихолина [12]. Никотин также высвобождает НА в сердце [11].

Подобно другим периферическим тканям, в сердце также НА находится в постганглионарных нервных окончаниях в связанном с АТФ и, вероятно, с каким-нибудь белком состоянии в виде специфических гранул. Часть НА сердца образуется в нем, часть поглощается из крови [22, 27]. Степень симпатической активности влияет на скорость сердечных сокращений и интенсивность сократимости миокарда [9]. Действие симпатических нервов в сердце, несомненно, осуществляется через адренергический медиатор. Показано, что НА усиливает и максимальную скорость, и изометрическое напряжение изолированной сердечной мышцы [25]. Величина запаса НА, находящегося в симпатических нервных окончаниях, является одним из важнейших факторов, влияющих на работу сердца.

В литературе существуют данные об отрицательном влиянии КА на сердечную деятельность, что связывается в основном с повышением потребности миокарда к кислороду [6]. Однако гликолитический эффект

НА, являющегося основным эндогенным КА сердца, проявляется значительно слабее, чем А, и небольшое увеличение потребления кислорода миокардом в целом организме компенсируется соответствующим увеличением коронарного кровотока. С другой стороны, в литературе имеются сведения, что уровень симпатической активности сердца и количество имеющегося НА в сердечных симпатических нервных окончаниях являются важными факторами в работе этого органа [13]. Выявлено, что в первой стадии сердечной недостаточности активность симпатической нервной системы повышена, что приводит к постепенному опустошению запасов НА в сердце с наступлением сердечной декомпенсации. Таким образом, роль КА в сердечной деятельности нельзя считать пока окончательно установленной.

Таблица 1

Действие 40 мг/кг кватерона, введенного внутривенно, на содержание НА и А в надпочечниках, сердце и селезенке через 1 ч.

Условия опыта	Надпочечники (мг/г)		Сердце (мкг/г)		Селезенка (мкг/г)	
	А	НА	НА	А	НА	А
Контроль	95,65 ±2,26 (10)	22,05 ±0,420 (10)	0,546 ±0,013 (15)	0,051 ±0,005 (15)	0,329 ±0,011 (12)	0,033 ±0,003 (12)
Кватерон	135,1 ±1,01 p<0,001 (7)	41,1 ±1,17 p<0,001 (7)	0,464 ±0,028 p<0,005 (12)	0,039 ±0,004 p<0,02 (12)	0,249 ±0,010 p<0,001 (12)	0,017 ±0,002 p<0,001 (12)

Таблица 2

Действие 4 мг/кг кватерона, введенного внутривенно, на содержание НА и А в надпочечниках, сердце и селезенке через 1 ч.

Условия опыта	Надпочечники (мг/г)		Сердце (мкг/г)		Селезенка (мкг/г)	
	А	НА	НА	А	НА	А
Контроль	91,28 ±0,99 (8)	26,14 ±1,69 (8)	0,546 ±0,013 (15)	0,051 ±0,005 (15)	0,329 ±0,011 (12)	0,033 ±0,003 (12)
Кватерон	58,8 ±2,68 p<0,001 (8)	13,6 ±0,97 p<0,001 (8)	0,673 ±0,013 p<0,001 (14)	0,068 ±0,005 p<0,1 (14)	0,428 ±0,014 p<0,001 (10)	0,039 ±0,002 p<0,05 (10)

Исходя из вышеизложенного, мы задались целью изучить действие кватерона на количественные сдвиги и процессы высвобождения и по-

глощения НА и А в сердце для выяснения роли симпатической нервной системы в осуществлении действия кватерона на сердечную деятельность. Определяли также количественные сдвиги КА в селезенке, являющейся органом, богатым постганглионарными симпатическими нервными окончаниями.

Опыты ставились *in vivo* на крысах (самцах) весом 120—150 г. Кватерон в дозах 0,4; 4; 40 мг/кг в 0,5 мл физиологического раствора вводили внутрибрюшинно. Контрольным крысам вводили только физиологический раствор в том же количестве. Животных убивали декапитацией через 20, 60 и 120 мин. после инъекций. Содержание НА и А определяли одновременно в надпочечниках, сердце и селезенке. В опытах *in vitro* изучали действие $6 \cdot 10^{-4}$ мкмоль/мл кватерона на высвобождение эндогенных НА и А и поглощение прибавленного НА (20 мкмг/мл среды) срезами желудочкового отдела сердца кролика. Инкубацию проводили при температуре 37° в 3 мл фосфатного буфера с рН 7,4 со следующим составом в мкмольях: NaCl—98, KCl—27, MgSO₄ · 7H₂O—1,2, KН₂PO₄—4, Na₂PO₄ · 2H₂O—17,5, глюкоза—10. КА определяли спектрофотометрическим методом [7].

Как видно из данных, приведенных в табл. 1, через 1 ч. после введения 40 мг/кг кватерона количество НА и А в сердце и селезенке сни-

Таблица 3

Действие 0,4 мг/кг кватерона, введенного внутрибрюшинно, на содержание КА в надпочечниках, сердце и селезенке через 20, 60, 120 мин.

Условия опыта	Надпочечники, мг%		Сердце, мкг/г		Селезенка, мкг/г	
	А	НА	НА	А	НА	А
Контроль	106,5	35,87	0,551	0,064	0,328	0,020
	±4,29	±1,78	±0,012	±0,001	±0,009	±0,001
	(10)	(10)	(6)	(6)	(6)	(6)
Кватерон 20 мин.	54,1	18,2	0,852	0,095	0,524	0,028
	±3,93	±1,07	±0,095	±0,012	±0,009	±0,006
	p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,02	p<0,001	p<0,2
	(8)	(8)	(7)	(7)	(8)	(8)
Кватерон 60 мин.	69,0	24,7	0,790	0,079	0,435	0,009
	±4,47	±1,28	±0,027	±0,013	±0,035	±0,001
	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,01	p<0,001
	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)	(8)
Кватерон 120 мин.	99,0	38,6	0,536	0,062	0,322	0,026
	±3,5	±7,13	±0,034	±0,022	±0,016	±0,004
	p>0,5	p>0,5	p>0,5	p>0,5	p>0,2	p>0,5
	(6)	(6)	(6)	(6)	(4)	(4)

жается, в то время как в надпочечниках оно заметно повышается. Таким образом, это количество кватерона действует как типичный ганглиоблокатор, ингибируя секрецию КА из надпочечников. В то же время в сердце и селезенке содержание НА и А, наоборот, снижается. Введение 4 мг/кг кватерона (табл. 2) приводит к обратному эффекту в изученных органах. Через 1 ч. после введения в надпочечниках отмечается сильное понижение содержания КА, в то время как в сердце и селезенке количество их заметно повышается. При введении еще меньшего количества кватерона (0,4 мг/кг) сдвиги КА наблюдались через 20, 60 и 120 мин. после введения (табл. 3). Полученные данные показали, что это количество кватерона вызывает сдвиги, подобные наблюдаемым при действии 4 мг/кг кватерона. Понижение содержания КА в надпочечниках и их увеличение в сердце и селезенке выражены сильнее через 20 мин. после инъекции, чем через 1 ч., и не отмечаются через 2 ч. Это говорит о том, что действие кватерона наступает быстро, но продолжительность его небольшая.

Из полученных данных видно, что малые дозы кватерона не действуют как ганглиоблокаторы, а, наоборот, оказывают холиномиметический эффект, усиливая секрецию КА из надпочечников. Кроме этого, сдвиги КА в надпочечниках не совпадают с таковыми в сердце и селезенке.

Из результатов опытов *in vitro* (табл. 4) видно, что $6 \cdot 10^{-4}$ мкмоль/мл кватерона не влияет на высвобождение НА из срезов сердца, в то же время заметно усиливает поглощение экзогенного НА (табл. 5). Эти данные говорят в пользу того, что кватерон имеет прямое действие на поглощение НА сердцем, не влияя на его высвобождение.

В наших опытах обнаружилось, что содержание КА в сердце и селезенке претерпевает противоположные сдвиги по сравнению с теми, которые наблюдаются в надпочечниках и мозгу [3]. Ганглиоблокирующие дозы кватерона, которые вследствие пониженной симпатической стимуляции повышают уровень КА в мозгу и надпочечниках, уменьшают их содержание в сердце и селезенке. Малые дозы, проявляя холиномиметический эффект, уменьшают содержание КА в надпочечниках и мозгу и увеличивают их уровень в сердце и селезенке, между тем как из литературных данных известно, что нервные волокна, идущие от звездчатого узла к сердцу [12], и волокна, идущие в составе селезеночного нерва [8], тоже являются холинергическими. Подобные данные были получены Гансоном и др. [17], которые под действием никотина наблюдали уменьшение НА во всех тканях, кроме сердца, где его количество повышалось. Отсюда можно было бы заключить, что уровень КА в сердце и селезенке обуславливается не степенью их высвобождения из отложенных запасов, а степенью их поглощения из циркулируемых КА, количество которых зависит от степени секреции КА надпочечниками.

Результаты исследований *in vitro* показали, что кватерон значительно стимулирует поглощение НА сердечной тканью, не действуя на его высвобождение, в то время как эти же дозы кватерона вызывают замет-

ное высвобождение КА из гипоталамических срезов и изолированных надпочечников [3]. Таким образом, одно и то же количество кватерона усиливает процессы высвобождения НА в одних органах и поглощения в других. Это говорит за то, что механизмы, лежащие в основе этих процессов, в различных тканях неодинаковы. Очевидно, одно и то же вещество не может одновременно одинаково действовать на оба эти процесса

Таблица 4

Действие $6 \cdot 10^{-4}$ мкмоль/мл кватерона на высвобождение НА и А, выраженных в мкг/г свежей ткани, из срезов сердца кролика через 30 и 60 мин. инкубации

Условия опыта	Контроль		$6 \cdot 10^{-4}$ мкмоль/мл кватерона	
	НА	А	НА	А
Инкубация 30 мин.	$0,916 \pm 0,011$ (12)	$0,021 \pm 0,0002$ (12)	$0,883 \pm 0,012$ $p > 0,1$ (12)	$0,020 \pm 0,0008$ $p > 0,5$ (12)
Инкубация 60 мин.	$0,493 \pm 0,012$ (6)	$0,002 \pm 0,0006$ (6)	$0,506 \pm 0,010$ $p > 0,4$ (6)	$0,001 \pm 0,0004$ $p > 0,4$ (6)

Таблица 5

Действие $6 \cdot 10^{-4}$ мкмоль/мл кватерона на поглощение НА, прибавленного к инкубационной среде, срезами сердца кролика через 30 и 60 мин. инкубации (в мкг/г свежей ткани)

Условия опыта	Контроль		20 мкг/мл НА		НА и кватерон	
	НА	А	НА	А	НА	А
Инкубация 30 мин.	$0,864 \pm 0,021$ (8)	$0,045 \pm 0,003$ (8)	$0,936 \pm 0,017$ $p < 0,02$ (8)	$0,057 \pm 0,002$ $p < 0,005$ (8)	$1,205 \pm 0,024$ $p < 0,001$ (8)	$0,072 \pm 0,0008$ $p < 0,001$ (8)
Инкубация 60 мин.	$0,590 \pm 0,041$ (6)	$0,037 \pm 0,001$ (6)	$0,611 \pm 0,016$ $p < 0,4$ (6)	$0,035 \pm 0,001$ $p > 0,5$ (6)	$0,875 \pm 0,006$ $p < 0,001$ (6)	$0,041 \pm 0,003$ $p > 0,5$ (6)

в одной и той же ткани. Так, например, в противоположность кватерону кокаин, дезметилмигипрамин и протриптилин блокируют поглощение циркулирующих КА и не влияют на их высвобождение [14].

В последние годы стало известно, что часть НА в периферических тканях поглощается из крови [21]. Этот процесс наиболее выражен в сердечной ткани [22, 27]. По данным Копина и др. [22], 20% сердечного НА поглощается из крови, в других тканях эта величина намного меньше.

По-видимому, малые дозы кватерона увеличивают содержание НА в сердце двумя путями—с одной стороны, усиливая выделение КА из надпочечников, повышают их уровень в крови, что само по себе может увеличить содержание НА в периферических тканях, а именно, в сердце; с другой—малые дозы кватерона повышают способность сердечной ткани поглощать НА. По данным Копина [20], поглощение и откладывание НА в тканях являются разными процессами. Проникновение НА в симпатические нервные окончания, очевидно, является активным процессом переноса [15]. Вероятно, кватерон усиливает один из этапов этого активного переноса КА, не влияя на связывание их, так как повышение содержания НА в сердце и селезенке в опытах *in vivo* не наблюдается через 2 ч.

Полученные данные позволяют заключить, что небольшие дозы кватерона увеличивают содержание НА в сердце не в результате уменьшения частоты симпатических импульсов, как это характерно для других ганглиоблокирующих веществ, а через усиление поглощения НА из крови. Судя по усилению секреции надпочечников под влиянием этих доз кватерона, можно думать, что частота симпатических импульсов к сердцу также повышается, что на фоне более высокого количества адренергического медиатора в сердце приводит к ускорению сердечных сокращений, улучшению сократимости миокарда и коронарного кровообращения, характерных для малых доз кватерона в отличие от других четвертичных аминов, оказывающих отрицательное влияние на коронарное кровообращение [4].

Институт биохимии
АН Арм. ССР

Поступило 12/VII 1967 г.

Ե. Հ. ՆԱՅԱՆ, Ե. Կ. ԿԱԶԱՐՈՎԱ

ՔՎԱՏԵՐՈՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՍՐՏԻ ԿԱՏԵԽՈԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՎՐԱ

Ա մ փ օ փ ու մ

ՀՄՍՀ ԳԱ նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում սինթեզված ն-իսո-լինոլիտիկ քվատերոն քառարժեք պրեպարատը օգտագործվում է մի շարք հիվանդությունների, այդ թվում՝ ստենոկարդիայի և խրոնիկ կերոնար անբավարարության բուժման համար: Մեր նախկին ուսումնասիրությունները և գրականության մեջ եղած փաստերը խոսում են այն մասին, որ քվատերոնի ներգործման մեխանիզմում կարևոր դեր ունի ադրեներգիկ սխեմա: Այդ տեսակետից հետաքրքիր էր ուսումնասիրել քվատերոնի ազդեցությունը սրտի կատեխոլամինների (ԿԱ) վրա: Առնետների վրա դրված փորձերում քվատերոնի մեծ քանակների (40 մգ/կգ) ներորոգայնային ներարկումները, հակառակ մակերիկամներում նկատված ԿԱ-ի քանակի բարձրացման, սրտում և փայծաղում, նվազեցնում են նորադրենալինի (ՆԱ) և ադրենալինի (Ա) քանակը: Քվատե-

րոնի փոքր քանակները (0,4 և 4 մգ/կգ) նվազեցնում են մակերիկամների և ավելացնում սրտի ու փայծաղի ԿԱ-ի քանակը: Ճազարի սրտի փորոքների կտրվածքների վրա դրված փորձերը ցույց տվեցին, որ քվատերոնի այն քանակը ($6 \cdot 10^{-4}$ մկմոլ/մլ), որը մեր նախկին փորձերում (4) ուժեղացնում էր ՆԱ-ի անջատումը հիպոթալամուսի կտրվածքներից և մեկուսացված մակերիկամներից, ոչ մի ազդեցություն չի ունենում սրտի կտրվածքներից ՆԱ-ի անջատման վրա, մինչդեռ քվատերոնի նույն քանակը խիստ ուժեղացնում է միջավայրին ավելացրած ՆԱ-ի կլանումը սրտի կտրվածքների կողմից: Հայտնի է, որ սրտամկանը օժտված է արյունից ԿԱ կլանելու շատ մեծ ունակությամբ: Ստացված արդյունքները ցույց են տալիս, որ քվատերոնը ուժեղացնում է այս պրոցեսը՝ չազդելով ԿԱ-ի անջատման վրա: Սրանով էլ բացատրվում է *in vivo* փորձերում սրտի ԿԱ-ի քանակի ավելացումը քվատերոնի փոքր քանակներից:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Акопян Н. Е. В кн.: Кватерон и опыт его клинического применения. Ереван, 1966, стр. 22.
2. Алексанян Р. А. В кн.: Кватерон и опыт его клинического применения. Ереван, 1966, стр. 37.
3. Есаян Н. А. и Казарова Е. К. Вопросы биохимии мозга, т. 3. Ереван, 1967, стр. 135.
4. Каверина Н. В. Диссертация. М., 1961.
5. Мнджоян А. Л. и Африкян В. Г. В кн.: Кватерон и опыт его клинического применения. Ереван, 1966, стр. 7.
6. Рааб В. В кн.: Достижения кардиологии. М., 1959, стр. 67.
7. Bertler A., Carlsson A. and Rosengren E. Acta physiol. scand., 1958, 44, 273.
8. Brandin K. W. and Rand M. J. J. Physiol., London, 1961, 157, 18.
9. Braunwald E., Chidsey C. A., Harrison D. C., Gaffney T. E. and Kahler R. L. Circulation, 1963, 28, 958.
10. Burn J. H. Pharm. Rev., 1966, 18, (1), 459.
11. Burn J. H. and Rand M. J. Brit. Med. J., 1958, 1, 137.
12. Chang V. and Rand M. J. Brit. J. Pharmacol., 1960, 15, 588.
13. Chidsey C. A. and Braunwald E. Pharm. Rev., 1966, 18, (1), 685.
14. Costa E., Boullin D. J., Hammer W., Vogel W. and Brodie B. B. Pharm. Rev., 1966, 18, (1), 577.
15. Dendler H. J., Mochaelson I. A., Spiegel H. E. and Titus E. Int. J. Neuropharmacol., 1962, 1, 23.
16. Douglas W. W. Pharm. Rev., 1966, 18, (1), 471.
17. Hansson E., Masuoko D. T. and Clark W. G. Arch. Int. Pharmac. Therap., 1964, 149, (1—2), 153.
18. Hollenberg M., Carriere S. and Barger A. C. Circulation Res., 1965, 16, 527.
19. Klocke F. C., Kaiser G. A., Ross J. and Braunwald E. Circulation Res., 1965, 16, 376.
20. Kopin I. J. Pharm. Rev., 1966, 18, (1), 513.
21. Kopin I. J. and Cordon E. K. Nature, 1963, 199, 1289.
22. Kopin I. J., Cordon E. K. and Horst W. D. Biochem. Pharmacol., 1965, 14, 753.
23. Lundholm L., Mohme-Lundholm E. and Svedmyr N. Pharm. Rev., 1966, 18 (1), 255.
24. Murad F., Chi Y. M., Rall J. W. and Sutherland E. W. J. Biol. Chem., 1962, 237, 1233.
25. Sonnenblick E. H. Fed. Proc., 1962, 21, 975.
26. Sutherland E. W. and Robison G. A. Pharm. Rev., 1966, 18, (1), 145.
27. Whitby L. G., Hertting H. and Axelrod J. Nature, 1960, 187, 604.
28. Zuberbuhler R. C. and Bohr D. F. Circulation Res., 1965, 16, 431.