

УДК 615.225+615.22

О. С. НОРАВЯН, О. М. АБАҚЯՆ

ДЕЙСТВИЕ α - И β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА ЭФФЕКТЫ
ИЗАДРИНА И НОРАДРЕНАЛИНА У
НАРКОТИЗИРОВАННЫХ КРЫС

Изучалось действие α - и β -адреноблокаторов на эффекты изадрина и норадреналина у крыс. Установлено, что учащение сердцебиений и понижение артериального давления, наступающие под действием изадрина в дозе 0,5 мг/кг, обусловлены его возбуждающим действием на β -адренорецепторы.

Норадреналин в дозе 0,05 мг/кг проявляет возбуждающее влияние на α -адренорецепторы сосудов без заметного влияния на β -адренорецепторы сердца крыс. Следовательно, применение адреномиметиков в соответствующих дозах позволяет использовать крысу для скрининга не только β -, но и α -адреноблокаторов.

Повышение частоты сердцебиений, вызванное изадринном у лабораторных животных, объясняется его действием на β_1 -адренорецепторы сердца, а понижение артериального давления—действием на β_2 -адренорецепторы сосудов [4, 9]. Это доказывается путем сопоставления эффектов β -адреномиметиков [5, 8] и избирательного снятия β -адреноблокаторами сдвигов, вызванных β -адреномиметиками [4, 6, 7].

Согласно нашим данным, изадрин в дозе 0,5 мг/кг вызывает у наркотизированных крыс хорошо воспроизводимый положительный хронотропный и депрессорный эффекты, которые снимаются β -адреноблокаторами пропранололом и практололом [2, 3]. В настоящем исследовании поставлена задача выяснить, насколько указанные эффекты изадрина у крыс обусловлены именно его β -адреномиметическим действием. С этой целью необходимо было также определить: изменяются ли они под влиянием α -адреноблокаторов, и проявляются ли аналогичные эффекты после введения α -адреномиметиков.

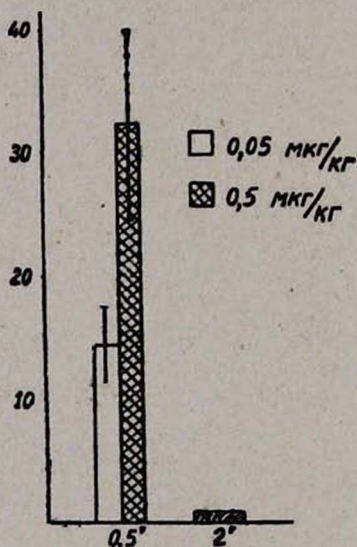
Методика

Опыты проводились по ранее описанной методике [1, 2] на 84 крысах обоего пола весом 250—300 г. Регистрировались частота сердцебиений и артериальное давление. Все препараты вводились в бедренную вену: изадрин и норадреналин в дозах 0,05 и 0,5 мг/кг, адреноблокаторы в дозах 1; 2,5 и 5 мг/кг.

Использованные препараты: кристаллический изадрин гидрохлорид и норадреналин гидротартарат—производства Харьковского химфармзавода, пропранолол (обзидан)—фирмы Изись (ГДР), феноксибензамин—фирмы SKF (США), практолол (эральдин)—фирмы IC (Англия), дигидроэрготоксин—фирмы СПОФА (Чехословакия), пипероксан гидрохлорид (933 F) синтезирован в ИТОХ АН Арм.ССР.

Результаты

Как видно из табл. 1, норадреналин в дозе 0,05 мкг/кг не вызывает учащения сердцебиений. При десятикратном увеличении дозы норадреналина частота сердцебиений повышается незначительно и кратковременно. Между тем в аналогичных условиях эксперимента изадрин в дозе 0,5 мкг/кг вызывает выраженное повышение частоты сердцебиений. Величина прессорного эффекта норадреналина зависит от дозы и достигает максимума на 30-й секунде после его введения. Так, в дозе 0,05 мкг/кг прессорная реакция составляет 15 (12÷18) ммНг, а в дозе 0,5 мкг/кг—33 (25÷41) ммНг (рисунок). Прессорный



Прессорный эффект норадреналина в дозах 0,05 мкг/кг (10 опытов) и 0,5 мкг/кг (8 опытов). На вертикальной оси—повышение артериального давления в ммНг, по горизонтальной оси—прессорный эффект через 0,5 и 2 мин после внутривенного введения норадреналина.

эффект норадреналина непродолжительный: на 2-й минуте он практически отсутствует. После введения α -адреноблокатора пипероксана в дозе 5 мг/кг наступает увеличение положительного хронотропного эффекта норадреналина без заметного изменения аналогичного эффекта изадрина (табл. 2). Однако в той же дозе пипероксан сильно блокирует прессорный эффект норадреналина, а на депрессорный эффект

Таблица 1

Положительный хронотропный эффект норадреналина и изадрина в опытах на наркотизированных крысах

Препараты	Доза в мкг/кг	Количество животных	Учащение сердцебиений в уд./мин после внутривенного введения препарата			
			на 0,5-й мин	на 2-й мин	на 5-й мин	на 10-й мин
Норадреналин	0,05	10	-3 (-10,5÷4,5)	-1 (-7÷5)	-4,1 (-12,2÷4,0)	-10 (-19,6÷0,4)
	0,5	8	7 (6÷8)	2 (-4,1÷8,1)	3,5 (-1,5÷8,5)	-1,25 (-11÷8,5)
Изадрин	0,05	9	31 (21,3÷40,7)	23 (12÷34)	1 (-11,4÷13,4)	-16,5 (-25÷-8)
	0,5	18	50 (42,5÷57,5)	39,3 (31,2÷47,4)	6,1 (-0,4÷12,6)	-2,5 (-5,8÷5,8)

Таблица 2

Действие пипероксана (5 мг/кг), дигидроэрготоксина (1 мг/кг) и феноксбензамина (2,5 мг/кг) на эффекты норадреналина и изадрина, вводимых внутривенно наркотизированным крысам в дозе 0,5 мкг/кг

Препараты	Количество животных	Положительный хронотропный эффект в % к контролю			
		н о р а д р е н а л и н а		и з а д р и н а	
		на 2-й мин	на 60-й мин	на 2-й мин	на 60-й мин
Пипероксан	8	126,9 (72,1÷181,7)	118,1 (77,3÷148,9)	97,5 (67,4÷127,6)	94,1 (73,7÷114,4)
Феноксбензамин	9	74,8 (46,5÷103,1)	81 (40÷122)	82,7 (51,6÷113,8)	76,4 (41,8÷111)
Дигидроэрготоксин	7	549 (401÷697)	460 (191÷729)	270 (187÷353)	187 (33÷341)

Прессорный (норадреналин) и депрессорный (изадрин) эффекты в % к контролю

Пипероксан	8	11,3 (6,8÷15,8)	35,4 (21÷49,8)	66,1 (53,6÷78,6)	71,1 (52,5÷89,7)
Феноксбензамин	9	12,4 (3÷21,8)	18 (2,5÷33,5)	51 (31,2÷70,8)	53,8 (31,7÷75,9)
Дигидроэрготоксин	7	-1,3 (-20,9÷18,3)	-4,3 (-24,5÷15,9)	77 (66÷88)	88 (81÷95)

изадрина оказывает умеренное влияние. Феноксibenзамин в дозе 2,5 мг/кг, приводящий к выраженному и длительному угнетению прессорного эффекта норадреналина, оказывает слабое влияние на положительные хронотропные эффекты изадрина и норадреналина. Дигидроэрготоксин в дозе 1 мг/кг вызывает резкое увеличение положительного хронотропного эффекта как изадрина, так и, особенно, норадреналина. Одновременно наблюдается длительное извращение прессорного эффекта норадреналина и некоторое уменьшение депрессорного эффекта изадрина.

β -адреноблокатор пропранолол в дозе 5 мг/кг вызывает умеренное, но устойчивое уменьшение положительного хронотропного эффекта норадреналина (табл. 3). В аналогичных условиях эксперимента

Таблица 3

Действие пропранолола и практолола в дозе 5 мг/кг на эффекты норадреналина, введенного в дозе 0,5 мкг/кг

Препараты	Количество животных	Положительный хронотропный эффект норадреналина в % к контролю		
		на 2-й мин	на 20-й мин	на 60-й мин
Пропранолол	8	59 (18,2÷89,8)	34 (8÷60)	38 (7,4÷68,6)
Практолол	7	-47,9 (-68,3÷27,5)	35,2 (-24,8÷95,2)	48,9 (4,1÷93,7)
Прессорный эффект норадреналина в % к контролю				
Пропранолол	8	148,2 (98÷198,4)	161,7 (132,1÷191,3)	145 (116,1÷173,9)
Практолол	7	89,1 (78,2÷100)	103,3 (92÷114,6)	99,7 (77÷122,4)

действие практолола на положительный хронотропный эффект норадреналина не отличается от действия пропранолола. По действию на прессорный эффект норадреналина оба препарата четко отличаются друг от друга: пропранолол усиливает прессорный эффект норадреналина, в то время как практолол не оказывает заметного влияния.

Обсуждение

Согласно полученным результатам, норадреналин в дозах 0,05 и 0,5 мкг/кг, приводящих к значительному повышению артериального давления крыс, не проявляет или проявляет очень слабое положительное хронотропное действие. Последнее, как и выраженное положительное хронотропное действие изадрина, связано с влиянием препаратов не на α -, а на β -адренорецепторы сердца крысы, так как 1) α -адреноблокаторы пипероксан, феноксibenзамин и дигидроэрготоксин в дозах, достаточных для подавления или полного снятия прессорного эффекта норадреналина, мало влияют, а в опытах с использованием дигидроэрготоксина приводят даже к значительному усилению положительных хронотропных эффектов изадрина и норадреналина.

на; 2) блокада β -адренорецепторов пропранололом и практололом приводит к резкому уменьшению положительных хронотропных эффектов норадреналина и, как было показано нами ранее, изадрина [2].

Уменьшение депрессорного эффекта изадрина после введения пипероксана, феноксibenзамина и дигидроэрготоксина, по-видимому, связано не столько с блокирующим действием этих препаратов на β -адренорецепторы сосудов, сколько с выраженным понижением исходного артериального давления, наступающим под воздействием α -адреноблокаторов.

На первый взгляд, непонятно, почему пропранолол вызывает усиление прессорного эффекта норадреналина, а практолол не оказывает такого действия. Однако, учитывая как литературные [6, 7, 10, 11], так и наши [3] данные о том, что пропранолол в отличие от практолола оказывает выраженное блокирующее влияние на β -адренорецепторы сосудов, мы допускаем, что именно в условиях блокады β -адренорецепторов сосудов пропранололом возбуждающее влияние норадреналина на α -адренорецепторы проявляется более четко.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что положительный хронотропный и депрессорный эффекты, наблюдаемые в опытах на наркотизированных крысах после внутривенного введения изадрина, обусловлены его возбуждающим действием на β -адренорецепторы сердца и сосудов.

Норадреналин в малых дозах (0,05 мкг/кг) проявляет возбуждающее влияние на α -адренорецепторы сосудов без заметного влияния на β -адренорецепторы сердца крысы. Следовательно, применение адреномиметиков в соответствующих дозах позволяет использовать крысу как тест-объект для поисков не только β -адреноблокаторов [2, 3], но и α -адреноблокаторов.

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

Поступила 27/XII 1976 г.

Հ. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ, Հ. Մ. ԱՎԱԳՅԱՆ

α - եւ β -ԱԴՐԵՆՈՐԵՍՈՐՆԵՐԻ ԱԶԴՆՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ԻԶԱԴՐԻՆԻ
ԵՎ ՆՈՐԱԴՐԵՆԱԼԻՆԻ ԱՌԱՋԱՅՐԱՄ ԷՖԵԿՏՆԵՐԻ ՎՐԱ
ԹՄԲԵՅՐԱՄ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ա մ փ ո փ ու մ

Առնետների մոտ ուսումնասիրվել է α - և β -ադրենոբլոկատորների ազդեցությունը իզադրինի և նորադրենալինի առաջացրած էֆեկտների վրա: Ցույց է տրվել, որ առնետների մոտ սրտի հաճախականության բարձրացումը և արյան ճնշման իջեցումը իզադրինի՝ 0,5 կգ/կգ դոզայի ներարկման դեպքում, պայմանավորված է β -ադրենոռեցեպտորների գրգռմամբ: Նորադրենալինի՝ 0,05 մկգ/կգ դոզայի ներարկման դեպքում դրսևորվում է նրա գրգռող ազդեցությունը անոթների α -ադրենոռեցեպտորների վրա, առանց գրգռելու

Բ-ադրենոռեցեպտորները: Հետևաբար, ադրենոմիմետիկների համապատասխան դոզաների օգտագործումը թույլ է տալիս առնետներին օգտագործել ոչ միայն Բ-ադրենոբլոկատորների, այլ նաև α -ադրենոբլոկատորների սկրինինգի համար:

Լ Ի Ե Ր Ա Տ Ր Ա

1. Աաաչյա Շ. Մ., Որաչյա Օ. Շ. Բիոլ. յրնալ Արմենիա, 1967, 29, 1, ժր. 41.
2. Աաաչյա Օ. Մ., Որաչյա Օ. Շ. Կեզիս Մեսոյոնոյո սյեզա ֆարմաոոոոոո (ֆարմաոոոոոո—աաաաաաաաաաաա). Լ., 1976, ժր. 4.
3. Որաչյա Օ. Շ., Աաաչյա Օ. Մ. Զ. էքսեր. և քլինիո. մեդ. ԱՆ ԱրմՇՇՐ, 1976, 16, 3, ժր. 8.
4. Barret A. M., Carter J. Brit. J. Pharmacol., 1970, 40, 3, 373.
5. Daly M. J., Farmer J. B., Levi G. P. Brit. J. Pharmacol., 1971, 43, 3, 624.
6. Debreczeni L., Fenyvesi T. Brit. J. Pharmacol., 1971, 41, 2, 171.
7. Farmer J. B., Levy G. P. J. Pharm. Pharmacol., 1970, 22, 2, 145.
8. Kofl Ekue J. M., Shanks R. G., Zaidi S. A. Brit. J. Pharmacol., 1971, 43, 1, 23.
9. Lefkowitz R. J. Circulation, 1974, 49, 5, 783.
10. Shanks R. G. Brit. J. Pharmacol., 1966, 26, 2, 322.
11. Stanton H. C. Arch. int. pharmacodyn., 1972, 196, 2, 246.