

Экспериментальные исследования по фармакологии гипотензивных средств

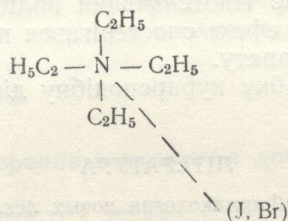
(Группа производных метония)

А. М. Домбровская, В. А. Крементуло и А. И. Черкес

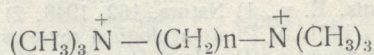
Резюме

В поисках лекарственных средств для лечения заболеваний, характеризующихся изменением сосудистого тонуса (гипертоническая болезнь и др.), многие исследователи стремятся получить вещества, прерывающие передачу импульсов от центральных звеньев нервной системы к исполнительным органам, в частности к сосудам.

За последние годы большое внимание привлекают к себе вещества, блокирующие вегетативные ганглии, преимущественно Н-холинореактивные системы. Из препаратов этой группы особенно интересными оказались производные четвертичных аммониевых оснований, наиболее простым из которых является тетраэтиламмоний (тетамон)



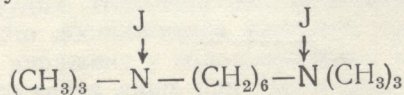
В дальнейших исследованиях Пэтон и Цаймс (1948, 1951, 1952) установили, что укрупнение молекулы четвертичного аммониевого основания, в частности триметиламмония, и превращение его в более активное Н-холинотическое вещество, может быть получено путем соединения двух его молекул метиленовым мостиком. В этом направлении получены производные полиметилен-бис-триметиламмониевого ряда с общей формулой



Из этих соединений выраженным ганглиоблокирующим действием обладают пента- и гексаметоний.

В настоящей работе исследовались основные фармакологические свойства одного из веществ этого ряда — гексатонида (гексаметония иодида), синтезированного в Украинском институте экспериментальной эндокринологии И. Б. Симоном.

Гексатонид формулы гексаметилен-бис-триметиламмоний-иодид



представляет собой слегка желтоватый гигроскопический легкий порошок, хорошо растворимый в воде.

Опыты проводились в целях изучения токсичности гексатонида, его влияния на кровяное давление здоровых животных и животных с экспериментальной гипертензией, а также действия на передачу импульсов в вегетативных ганглиях и мионевральных синапсах.

Исследования показали, что данный препарат в острых опытах на белых мышах мало токсичен, особенно при подкожном введении. Абсо-

летальная доза его (LD_{100}) при подкожном введении составляет 240 мг/кг; LD_{50} —175 мг/кг; минимальная летальная доза — 100 мг/кг; при внутривенном введении LD_{100} составляет 100 мг/кг, LD_{50} —55 мг/кг, минимальная летальная доза — 40 мг/кг.

Препарат обладает выраженным гипотензивным действием в острых опытах на кроликах и кошках. Сила и продолжительность этого действия зависят от дозы препарата, способов его введения и индивидуальных особенностей животного. Удалось также показать гипотензивное воздействие гексатонида при экспериментальной рефлексогенной форме гипертензии на ранних этапах ее развития (два—четыре месяца). При этом полученный эффект сохраняется в течение 1—1,5 месяца.

Из данных наших исследований можно заключить, что в основе гипотензивного эффекта гексатонида, повидимому, лежит его блокирующее действие на симпатические ганглии, приводящее к временному перерыву проведения нервных импульсов по сосудодвигательным симпатическим путям. Наряду с блокирующим действием гексатонида на симпатические ганглии нами было установлено его тормозящее влияние на передачу возбуждения и в парасимпатических узлах вегетативного отдела нервной системы.

Обладая блокирующим действием на ганглионарный аппарат, гексатонид не влияет на периферические адренореактивные системы сосудов.

Изучение влияния гексатонида на мионевральные синапсы показало, что это вещество обладает слабым курареподобным действием, более выраженным у холоднокровных животных. У теплокровных животных этот эффект проявляется лишь при применении токсических доз.

Исследования показали, что гексатонид тормозит передачу нервных импульсов в симпатических и парасимпатических ганглиях; понижает кровяное давление нормальных кроликов и кошек при однократном подкожном и внутривенном введении в острых опытах.

На кроликов с экспериментальной гипертензией гексатонид оказывает гипотензивное действие, продолжающееся 1—1,5 месяца после окончания его введения.

Гексатонид обладает слабым курареподобным действием, более выраженным у холоднокровных животных.

Вплив гормонів кори надниркової залози на білок ові фракції сироватки крові

Повідомлення I. Зміни білкових фракцій сироватки після адrenaлектомії

Т. К. Валуєва

Дослідженню білкових фракцій при порушенні функції кори надниркових залоз присвячено чимало праць, проте й досі це питання вивчене недостатньо. Є вказівки про зменшення вмісту альбумінів у плазмі хворих на Аддісонову хворобу.

Левін і Літзем (1942) показали, що адrenaлектомія у щурів веде до зниження рівня білка в сироватці крові за рахунок зменшення кількості альбумінів. Автори висловили припущення, що це зниження частково зв'язане з меншим споживанням їжі адrenaлектомованими тваринами.

Гартман, Льюїс (1942) та ін., вивчаючи вплив різних препаратів з надниркових залоз на вміст натрію і білка в плазмі адrenaлектомованих тварин, прийшли до висновку, що кора надниркових залоз є одним з факторів регулювання нормального рівня альбумінів у плазмі. Відсутність кори надниркових залоз веде до зменшення вмісту альбумінів і збільшення вмісту глобулінів у плазмі крові, екстракт кори надниркових залоз підтримує наявний рівень альбумінів, але не перешкоджає підвищенню рівня глобулінів.

Уайт вказує на те, що дані про підвищення рівня глобулінів у сироватці після видалення надниркових залоз не підтвердились.

У вітчизняній літературі ми не знайшли експериментальних праць, присвячених вивченню змін білкових фракцій сироватки крові при недостатності надниркових залоз. Разом з тим зміни в білкових фракціях крові можуть, очевидно, відігравати істотну роль в патогенезі розладів, що спостерігаються при порушенні функції кори надниркових залоз.

Метою цієї роботи є вивчення змін білкових фракцій сироватки крові в різні періоди після адrenaлектомії.

Досліди провадились на шести дорослих собаках обох статей, вагою від 10 до 17 кг. Тварини були на постійному харчовому раціоні. Адrenaлектомію здійснювали в два етапи. Між першою і другою операціями минало від двох тижнів до 1,5—2 місяців. Після видалення другої надниркової залози тваринам по черзі провадили внутрішньозовні ін'єкції дезоксикортикостерону (ДКС) по 0,5 мг на 1 кг ваги і внутрішньочеревинні введення сольового розчину в кількості 300—500 мл залежно від ваги тварини (змінений метод Грольмана).

Під час такої терапії собаки майже нічим не відрізнялись від нормальних тварин (загальний вигляд, активність, апетит, вміст іонів натрію, хлору, калію в крові тощо). Тільки у них у порівнянні з вихідною зменшувалась вага на 1,5—2 кг.

Припиненням введення ДКС і сольового розчину викликали в адре-

налектомованих собак розвиток явищ тяжкої гострої недостатності надниркових залоз, яка виражалась різкою м'язовою слабкістю, відмовленням від їжі, падінням температури тіла, кров'яного тиску, збільшенням вмісту калію у сироватці крові, згущенням крові та ін. Відновлення введення ДКС і сольового розчину виводило тварин з цього стану.

Деякі собаки переносили кілька таких криз гострої надниркової недостатності.

Кров для дослідження білкових фракцій брали кілька разів до операції; в різні строки після видалення однієї надниркової залози—від 7—10 днів до 2—3 місяців; після видалення двох надниркових залоз—від 6—14 днів до 10 місяців у компенсованому стані і під час кризи гострої надниркової недостатності.

Білкові фракції в сироватці крові визначали за аналітичною методикою дифузійного висолювання сірнокислим амонієм, розробленою М. В. Зеленським, яка дає можливість одержати результати, аналогічні даним, що їх дає метод макроелектрофорезу.

Аналіз білків за цією методикою здійснюється за кривою висолювання, яка відбиває функціональну залежність концентрації білка, що висолівся, від концентрації висолювача в розчині. Похідна кривої висолювання (швидкість зміни концентрації білка, який висолівся) показує фракційний склад білків сироватки. Концентрація білка фракції визначається за кривою висолювання на підставі зони висолюваності даного білка. Як встановив М. В. Зеленський (неопубліковані дані), зона висолюваності нативного альбуміну сироватки крові має поріг висолювання 74—76%—залежно від виду тварини—і критичну точку висолювання—86—90%. Зона висолюваності гамма-глобулінів має поріг 34—40% і критичну точку 44—48% від насичення висолювача.

Проміжні білки штучно ділять на дві зони в точці 60—64%, отже вони є відповідно глобулінами середньої і високої дисперсності.

При аналізі білків ми користувалися таблицею, в яку входять графі: підпорогові білки, гамма-глобуліни, глобуліни середньої дисперсності, глобуліни високої дисперсності і альбумін. Кожна зона містить дві і більше підфракцій.

Результати досліджень

За нашими даними (див. таблицю), загальний рівень білка в сироватці крові нормальних собак коливається від 5,0 до 7,2%; межа коливань вмісту альбуміну—від 2,5 до 4,6%, глобулінів—від 2,5 до 3,1%; альбуміно-глобуліновий коефіцієнт коливається від 1,0 до 1,7. Криві висолювання білків сироватки крові нормальних собак зображені на рисунку.

В перші 4—12 днів після односторонньої адреналектомії кількість білка в сироватці крові собак трохи зменшується (на 0,15—0,85 г%) за рахунок зниження рівня альбуміну; кількість глобулінів збільшується (на 0,15—0,85 г%). Згодом ці зрушення в білкових фракціях в одних собак (Тарзан, Джулія) компенсуються, в інших (Вена, Каштан) навіть через 1,5—2 місяці після операції вміст альбуміну нижчий від норми, кількість глобулінів трохи підвищена, білковий коефіцієнт знижений.

Контрольні досліді (аналогічна операція без видалення надниркової залози) супроводжувались лише незначним (на 0,3—0,5 г%) збільшенням вмісту глобулінів; вміст альбуміну не змінювався. Через 10—15 днів після операції ці зміни повністю нівелювались.

Отже, вже одностороння адреналектомія впливає на вміст білкових фракцій сироватки крові.

Двобічна адреналектомія, за нашими даними, викликає різкі зміни в білкових фракціях сироватки крові, які передусім виражаються в порушенні співвідношення між альбумінами і глобулінами.

В перші 6—14 днів після видалення другої надниркової залози в одних собак (Тарзан, Каштан, Рижик) загальний рівень білка трохи знижується (на 0,4—0,8 г%), в інших (Вена, Джулія)—незначно підвищується (на 0,1—0,3 г%).

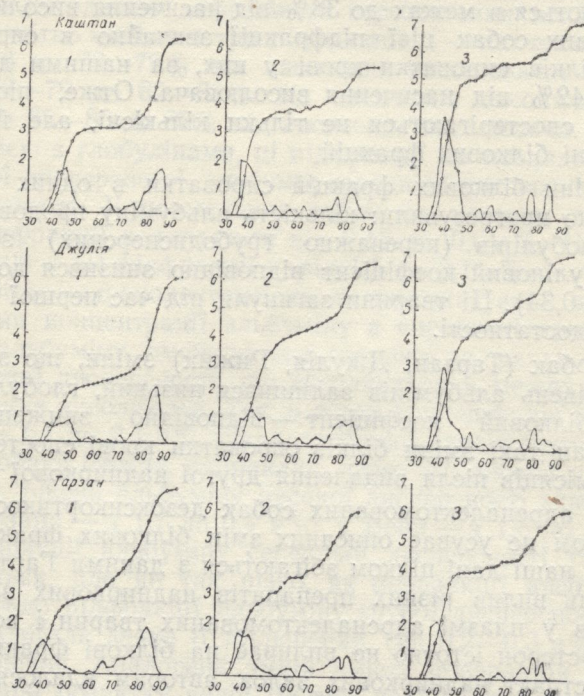
Як це видно з таблиці, в усіх тварин після видалення другої наднир-

**Зміни білкових фракцій сироватки крові собак після
адреналектомії**

Кличка собаки	Умови досліджу	Білки (загальний вміст), г%	Альбумін, г%	Глобуліни, г%				Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт
				Загальний вміст	Грубодисперсні	Середньодисперсні	Високодисперсні	
Джулія	До операції	6,15	3,65	2,5	1,2	1,0	0,3	1,46
	Двобічна адреналектомія (компенсований стан) 12 днів	6,2	1,9	4,3	1,75	1,3	1,25	0,44
	30 днів	6,9	2,65	4,25	2,5	1,15	0,6	0,62
	60 "	6,6	1,8	4,8	2,85	1,25	0,7	0,38
	Криза I (20 днів після операції)	8,1	3,4	4,8	2,8	1,1	0,8	0,71
	Криза IV (70 днів після операції)	6,9	1,4	5,5	3,1	1,7	0,7	0,25
Тарзан	До операції	6,8	4,2	2,6	1,5	0,4	0,7	1,6
	Двобічна адреналектомія (компенсований стан) 12 днів	6,0	2,1	3,9	2,75	0,6	0,55	0,5
	30 днів	5,9	1,2	4,7	3,3	1,1	0,3	0,25
	75 "	5,5	1,2	4,3	3,5	0,5	0,3	0,28
	150 "	6,2	1,9	4,3	2,7	0,9	0,7	0,4
	210 "	5,7	1,6	4,1	2,9	0,95	0,25	0,4
	Криза I (17 днів після операції)	7,8	2,4	5,4	4,0	0,7	0,7	0,4
	Криза III (220 днів після операції)	6,0	2,0	4,0	2,8	0,7	0,5	0,5
Каштан	До операції	6,3	3,2	3,1	2,2	0,3	0,6	1,0
	Двобічна адреналектомія (компенсований стан) 12 днів	5,65	1,25	4,4	3,3	0,65	0,45	0,28
	Криза (24 дні після операції)	7,4	1,2	6,2	5,3	0,55	0,35	0,19
Вена	До операції	5,0	2,5	2,5	1,45	0,55	0,5	1,0
	Двобічна адреналектомія (компенсований стан) 6 днів	5,2	2,0	3,2	1,85	0,75	0,6	0,6
	20 днів	5,1	1,5	3,6	2,6	0,5	0,5	0,42
	Криза (25 днів після операції)	5,5	1,4	4,1	3,1	0,85	0,15	0,34
Рижик	До операції	6,0	3,0	3,0	1,7	0,4	0,9	1,0
	Двобічна адреналектомія							
	12 днів	5,6	1,9	3,7	2,3	0,75	0,65	0,5
	20 "	5,75	1,5	4,25	2,5	1,15	0,75	0,36
	30 "	5,9	1,4	4,5	2,1	1,35	1,05	0,3
	60 "	5,8	1,6	4,2	2,4	1,05	0,75	0,38
Малиш	Криза (75 днів після операції)	5,6	1,4	4,2	2,85	1,25	0,1	0,33
Малиш	До операції	7,2	4,6	2,6	1,4	0,7	0,5	1,7
	Двобічна адреналектомія							
Малиш	Криза	4,6	0,4	4,2	2,5	1,3	0,4	0,09

дисперс
люється
середнь
чення
0,3 г%)
Каштан
трохи пі
(в 1,5—
На
крові со
до опера
і їх похі
сказане

кової залози вміст альбуміну в сироватці крові зменшується (на 0,5—2,0 г%) і в деяких собак становить лише 39% від вихідного (Каштан). Концентрація глобулінів підвищується (на 0,7—1,8 г%), причому збільшення вмісту глобулінів відбувається переважно за рахунок грубо-



Криві висолювання білків сироватки крові собак в нормі і після двосторонньої адреналектомії. По осі абсцис—концентрація білка в г%; по осі ординат—концентрація висолювача в %; верхня крива—крива висолювання; нижня крива (похідна) вказує фракційний характер білків сироватки

Собака Каштан: 1 — норма, 2 — 12 днів після операції, 3 — криза.

Собака Джулія: 1 — норма, 2 — 30 днів після операції, 3 — криза.

Собака Тарзан: 1 — норма, 2 — 12 днів після операції, 3 — 210 днів після операції.

дисперсної фракції типу гамма-глобуліну (на 0,4—1,2 г%), яка висолується в межах 40—48% від насичення висолювача; фракція глобуліну середньої дисперсності, яка висолується в межах 48—60—62% від насичення висолювача, також, як правило, трохи збільшується (на 0,2—0,3 г%), фракція глобулінів високої дисперсності у трьох собак (Тарзан, Каштан, Рижик) знижується на 0,2—0,3 г%, у двох (Вена, Джулія) — трохи підвищується. Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт різко знижується (в 1,5—3 рази).

На рисунку наведені типові криві висолювання білків сироватки крові собак і похідні цих кривих, які відбивають склад фракцій білків до операції і після двобічної адреналектомії. Зміни кривих висолювання і їх похідних після видалення надниркових залоз наочно ілюструють усе сказане вище.

На 12—20-й день після операції в ряді випадків, як це видно на рисунку (крива висолювання білків сироватки собаки Каштан на 12-й день після видалення другої надниркової залози), з'являється в кількості 0,2—0,5 г% підфракція грубодисперсних, так званих підпорогових білків, які висолюються в межах до 38% від насичення висолювача. У нормальних здорових собак цієї підфракції звичайно в сироватці нема, висолювання білків сироватки крові у них, за нашими даними, починається з 40—42% від насичення висолювача. Отже, після двобічної адреналектомії спостерігаються не тільки кількісні, але й якісні зміни у співвідношенні білкових фракцій.

Згодом зміни білкових фракцій сироватки в одних собак (Вена, Каштан) швидко прогресували: кількість альбуміну продовжувала зменшуватись, а глобулінів (переважно грубодисперсних) збільшувались. Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт відповідно знизився до дуже малих величин (0,19—0,34). Ці тварини загинули під час першої кризи гострої надниркової недостатності.

В інших собак (Тарзан, Джулія, Рижик) зміни, що з'явилися, стабілізувалися: рівень альбумінів залишився низький, глобулінів — значно підвищений, білковий коефіцієнт — відповідно знижений — 0,3—0,6. У собаки Тарзан такі зміни білків сироватки крові спостерігалися протягом восьми місяців після видалення другої надниркової залози.

Лікування адреналектомованих собак дезоксикортикостероном і сольовим розчином не усуває описаних змін білкових фракцій сироватки крові. В цьому наші дані цілком збігаються з даними Гартмана, Льюїс і ін., які вивчали вплив різних препаратів надниркових залоз на вміст натрію і білків у плазмі адреналектомованих тварин і встановили, що дезоксикортикостерон істотно не впливає на білкові фракції. Тільки застосувавши екстракт надниркових залоз, авторам вдалося трохи підвищити рівень альбумінів.

Під час гострої надниркової недостатності, яка розвивалася звичайно на 6—10-й день після припинення введення дезоксикортикостерону і сольового розчину, спостерігалось збільшення загальної кількості білка в сироватці крові (на 0,3—2,0 г%). У двох собак (Рижик і Малиш) під час розвитку явищ гострої надниркової недостатності спостерігалось не збільшення, а зменшення кількості білка в сироватці. Поряд із зміною концентрації білка спостерігались і зміни співвідношення білкових фракцій. Рівень альбуміну в більшості тварин, незважаючи на згущення крові, трохи знижувався. Тільки в собак Тарзан і Джулія під час розвитку гострої надниркової недостатності спостерігалось збільшення вмісту альбуміну. Кількість глобулінів зростала на 0,5—1,8 г% в основному за рахунок грубодисперсної фракції. Кількість глобулінів середньої дисперсності в деяких собак збільшувалась на 0,1—0,5 г%, в інших — зменшувалась на 0,1—0,2 г%; вміст фракції глобулінів високої дисперсності, як правило, знижувався на 0,1—0,6 г%. Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт падав.

Особливо різкі зміни у співвідношенні білкових фракцій під час гострої надниркової недостатності ми спостерігали у собаки Малиш (див. таблицю).

Загальна кількість білка зменшилась з 7,2 до 4,6 г%, рівень альбуміну — з 4,6 до 0,4 г%; рівень глобулінів підвищився з 2,6 до 4,6 г%; вміст фракції грубодисперсних глобулінів збільшився з 1,4 до 2,2 г%, фракції глобулінів середньої дисперсності — з 0,6 до 1,3 г%, фракції глобулінів високої дисперсності зменшився з 0,8 до 0,4. Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт знизився з 1,7 до 0,09.

Отже розвиту крові

Детал за аналіт фракції м жах від люється висолуєт

За а альбумін високої альбумін від 0,5 д

Післ значне з собак. Р альбумін 88% від коливаєт до 0,8 г адrenalек 0,55 г%

Вміс вило, зм альбумін собак м незначне спостері

Трес ватки кр і сольові

Отж кори над ду сиров

Вид ження в крові. К фракції головно глобулін

Зел Зел Gro На Lea Lev Уай Інст

Отже, спостережувані зміни білкових фракцій сироватки крові під час розвитку гострої надниркової недостатності не можна пояснити згущенням крові.

Детальний аналіз альбумінової фракції білків сироватки крові собак за аналітичною методикою дифузійного висолювання показує, що в цій фракції можна чітко виділити три підфракції. I — що висолюється в межах від 75—76 до 78—79% від насичення висолювача; II — що висолюється від 78—79 до 82—83% від насичення висолювача; III — що висолюється від 82—83 до 88% від насичення висолювача.

За аналогією з глобулінами, ці підфракції ми називаємо відповідно: альбумін грубої дисперсності, альбумін середньої дисперсності і альбумін високої дисперсності. У нормальних собак, за нашими даними, рівень альбуміну I підфракції коливається від 0,15 до 0,6 г%, II підфракції — від 0,5 до 1,3 г% і III підфракції — від 1,5 до 2,1 г%.

Після двобічної адреналектомії, як ми вже вказували, спостерігається значне зниження концентрації альбуміну в сироватці крові оперованих собак. Вміст альбуміну зменшується головню за рахунок підфракції альбуміну високої дисперсності, що висолюється в межах від 82—83 до 88% від насичення висолювача. Так, в нормі концентрація цієї підфракції коливається від 1,4 до 2,1 г%, після двобічної адреналектомії — від 0,25 до 0,8 г%. У собаки Рижик, наприклад, через 2½ місяця після двобічної адреналектомії рівень альбуміну високої дисперсності знизився з 1,5 до 0,55 г%; у Тарзана — з 1,7 до 0,4 г%; у Вени — з 1,8 до 0,3 г% і т. д.

Вміст підфракції альбуміну середньої дисперсності також, як правило, зменшується, але не так різко, як підфракції високодисперсного альбуміну. Щодо підфракції альбуміну грубої дисперсності, то в двох собак ми спостерігали деяке її збільшення (на 0,2—0,3 г%), в інших — незначне зменшення. Аналогічні зміни вмісту підфракцій альбуміну ми спостерігали і при розвитку явищ гострої надниркової недостатності.

Треба ще раз підкреслити, що ці зміни альбумінової фракції сироватки крові є стійкими і не піддаються лікуванню дезоксикортикостероном і сольовим розчином.

Отже, одержані нами дані підтверджують припущення, що гормони кори надниркової залози істотно впливають на регуляцію білкового складу сироватки крові.

Видалення надниркових залоз у собак призводить до значного зниження вмісту альбуміну і підвищення вмісту глобулінів у сироватці крові. Концентрація альбумінів зменшується переважно за рахунок підфракції альбуміну високої дисперсності. Кількість глобулінів зростає головню за рахунок фракції грубодисперсних глобулінів (типу гамма-глобулінів).

ЛІТЕРАТУРА

- Зеленський М. В., Мед. журнал АН УРСР, т. XXIII, в. 6, 1953.
 Зеленський М. В., Мед. журнал АН УРСР, т. XXIV, в. 4, 1954.
 Grollman A., End., v. 50, 331, 1952.
 Hartman F. A., Lewis L. A., End., v. 31, 287, 1942.
 Leatham J. H., Pros. Soc. Exp. Biol. Med., 60, 260, 1945.
 Levin L. a Leatham J. H., Am. J. Physiol., 136, 306, 1942.
 Уайт, сб. «Белки и аминокислоты в питании человека и животных», М., 1952.
 Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця
 Академії наук УРСР,
 лабораторія ендокринних функцій.