

До фармакології норадреналіну

(Вплив на кров'яний тиск)

М. С. Бившук

В останні роки увагу фізіологів, біохіміків і фармакологів привертає фізіологічно активна адреналіноподібна речовина — норадреналін. За даними літератури, вона міститься поряд з адреналіном в усіх органах і тканинах, що мають симпатичну іннервацію. Найбільша кількість норадреналіну міститься в нервових закінченнях, стовбурах і гангліях симпатичної нервової системи (Ейлер). Ця речовина розглядається багатьма авторами (Кеннон, Ейлер, Утевський, Уест, Бак, Ман, Раб та ін.) як основний медіатор адренергічних нервів.

Норадреналін являє собою діоксифеніл-етаноламін, він відрізняється від адреналіну відсутністю метильного радикалу в аміногрупі, його можна розглядати як деметильований адреналін.

Деякі автори вважають цю адреналіноподібну речовину не тільки продуктом обміну адреналіну, а й самостійним гормоном. Є вказівки на те, що він відіграє в тонусі судин важливу роль, навіть більшу, ніж адреналін. Гольц, Ріхтер і Шюман вважають його специфічним судинним симпатином. Речовину цю виділено в чистому вигляді з тканин, з природного адреналіну, а також одержано синтетично. Їй дано назву — норадреналін (СРСР), норепінефрін, артеренол, левофед (США, Німеччина). Фізіологічні, біохімічні і фармакологічні властивості норадреналіну вивчені ще мало.

У цьому повідомленні наведені результати вивчення впливу норадреналіну на артеріальний тиск в порівнянні його пресорної дії з впливом адреналіну.

В останній час ми вивчаємо основні особливості фармакодинаміки вітчизняного норадреналіну (синтетичний норадреналін-бітарtrat, виготовлений в Українському інституті експериментальної ендокринології Г. І. Купріяновим і Б. Є. Френкелем).

Наші дослідження на двох видах тварин (миші, кролики), а також дані зарубіжної літератури (Гоппе, Сепелін, Ланде) (1949) вказують, що норадреналін приблизно вдвое менш токсичний, ніж адреналін.

Подібність хімічної будови норадреналіну до адреналіну, мала його токсичність, а також літературні дані про те, що він відіграє роль медіатора симпатичної нервової системи, є прямою вказівкою на доцільність вивчення фармакодинаміки норадреналіну. Дослідження в цьому напрямі ми провадили протягом останніх двох років.

Методика досліджень

Дослідження провадились на здорових тваринах (кроликах, котах і собаках) і при експериментальній гіпотензії (гостра крововтрата, спинальний шок). Силу і характер впливу норадреналіну в усіх дослідках порівнювали з дією синтетичного хлоргідрат-адреналіну. Препарати брали в еквімолекулярних дозах, тобто у ваговому спів-

відношенні — адреналін: норадреналін = 1:1,45. Розчини препаратів виготовляли ек темпоре, підкисляли 1-н. розчином НСІ до рН 4—5 і вводили внутрішньо. Тиск крові вимірювали звичайним ртутним манометром у сонній артерії.

Результати досліджень та їх обговорення

При вивченні впливу норадреналіну на артеріальний тиск здорових тварин цілком чіткі дані одержано в дослідях на котах і собаках. (У кроликів із збільшенням дози препаратів згладжувалась різниця в силі дії

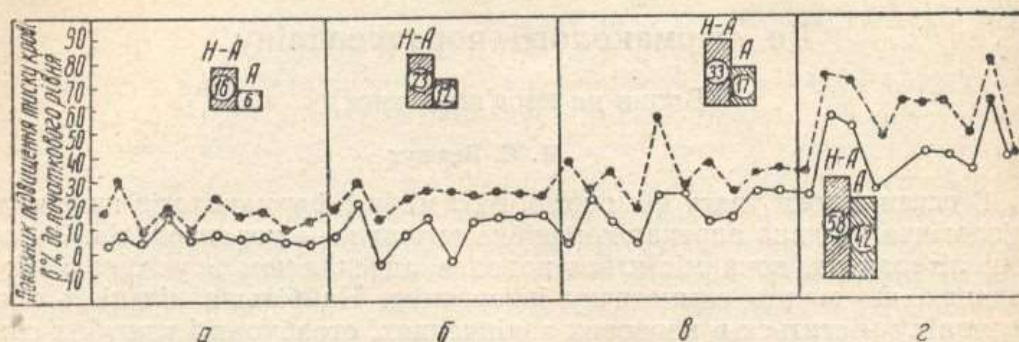


Рис. 1. Гіпертензивний ефект (середні дані) норадреналіну (---●---) і адреналіну (—○—). Досліди проведені на котах.

Застосовані дози:

а — норадреналіну — 1,45 $\gamma/\text{кг}$, адреналіну — 1 $\gamma/\text{кг}$; б — відповідно — 7,25 $\gamma/\text{кг}$ і 5 $\gamma/\text{кг}$; в — 14,5 $\gamma/\text{кг}$ і 10 $\gamma/\text{кг}$; г — 72,5 $\gamma/\text{кг}$ і 50 $\gamma/\text{кг}$.
Н = А — норадреналін; А — адреналін.

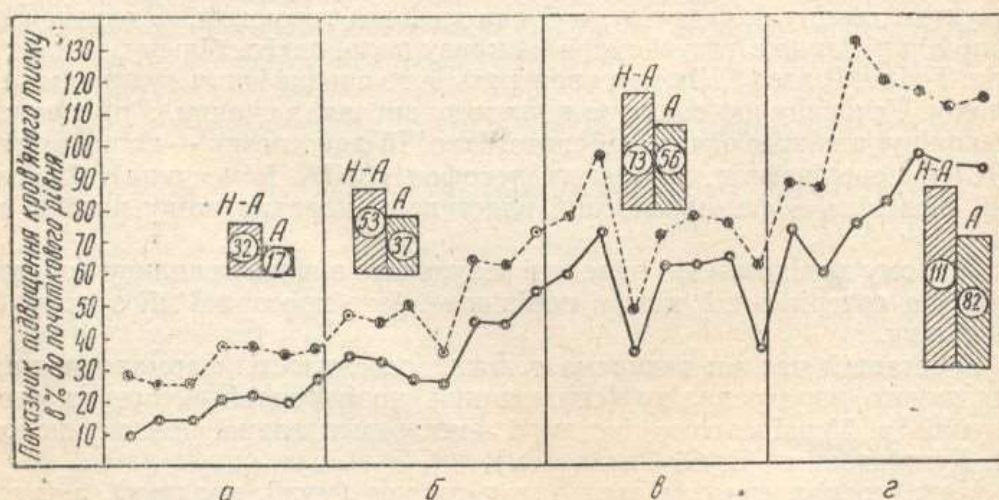


Рис. 2. Гіпертензивний ефект (середні дані) норадреналіну і адреналіну. Досліди проведені на собаках.

Застосовані дози:

а — норадреналіну — 2,9 $\gamma/\text{кг}$, адреналіну — 2 $\gamma/\text{кг}$; б — відповідно — 7,25 $\gamma/\text{кг}$ і 5 $\gamma/\text{кг}$; в — 29 $\gamma/\text{кг}$ і 20 $\gamma/\text{кг}$; г — 72,5 $\gamma/\text{кг}$ і 50 $\gamma/\text{кг}$.

між норадреналіном і адреналіном, що, можливо, пояснюється видовою чутливістю тварин).

У 80 експериментах на котах з кількома дозами норадреналіну (1,45; 7,25; 14,5; 72,5 $\gamma/\text{кг}$) і еквімолекулярними кількостями адреналіну (1, 5, 10, 50 $\gamma/\text{кг}$) встановлено, що норадреналін є високоактивною пресорною речовиною: він в 1,5—2 рази сильніше підвищує кров'яний тиск, ніж адреналін, а тривалість викликаного ним ефекту в 3—4 рази довша.

Аналогічні результати ми одержали також в усіх 56 дослідах на собаках. Основні дані цих експериментів графічно зображені на рис. 1 і 2. Крім того, на рис. 3—4 наведені найбільш характерні кімограми.

Слід також додати, що при вивченні пресорної дії норадреналіну ми в дослідах на різних видах тварин ніколи не спостерігали, щоб його гіпертензивний ефект закінчувався значним зниженням кров'яного тиску нижче від початкового рівня, тобто, можна сказати, що при застосуванні норадреналіну властива адреналіну «депресорна фаза» майже була відсутня.

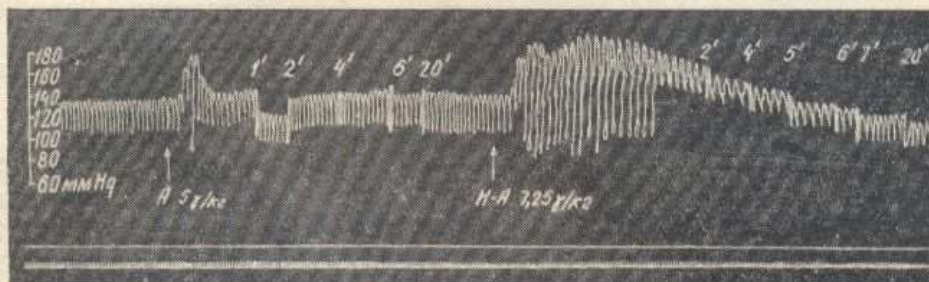


Рис. 3. Вплив адреналіну (5 $\mu/\text{кг}$) та еквімолекулярної дози норадреналіну (7,25 $\mu/\text{кг}$) на кров'яний тиск собаки.

Для з'ясування механізму гіпертензивної дії норадреналіну проводились дослід з високим перерізанням спинного мозку (під довгастим), двобічним перерізанням блукаючих нервів, а також з введенням холінолітика — атропіну.

Після перерізання спинного мозку, блукаючих нервів і атропінізації пресорна дія норадреналіну зберігалась і навіть дещо посилювалась. Це свідчить про те, що основна гіпертензивна дія норадреналіну здійснюється не за рахунок його впливу на вазомоторні центри, розташовані в довгастому чи головному мозку, і що парасимпатичні нерви дещо стримують розвиток цього ефекту.

Щоб з'ясувати питання, в якій мірі ганглії вегетативної нервової системи беруть участь у пресорному ефекті норадреналіну, були проведені дослід (на котах) з внутрішнім введенням норадреналіну на фоні гангліоблокатора — гексатоніду. Цей препарат блокує передачу імпульсів у симпатичних і парасимпатичних вузлах (А. М. Домбровська, В. А. Крементуло, О. І. Черкес). В цих умовах дослід встановлено, що сила і тривалість пресорної дії норадреналіну на фоні гексатоніду не тільки зберігаються, а навіть трохи збільшуються.

Звідси випливає, що виключення вегетативних вузлів не зменшує ефекту і що основна пресорна дія норадреналіну, як і адреналіну, здійснюється не внаслідок впливу цих речовин на ганглії вегетативної нервової системи. Деяке посилення гіпертензивного ефекту препаратів на фоні гексатоніду, очевидно, зв'язане з блокуванням компенсаторних механізмів парасимпатичної нервової системи, що створює кращі умови для здійснення збуджуючої дії симпатоміметичних амінів, на що також вказують Патон і Цеймс (1952).

У наступних дослідах ми намагалися зняти пресорний ефект норадреналіну адренолітичною (а за деякими авторами і симпатолітичною) речовиною — дибенаміном (дибензол- β -хлоретиламіном). Останній вводили котам внутрішньо в дозі 5 мг/кг за 5—10 хв. перед введенням досліджуваних симпатоміметичних речовин (рис. 5).

шоку). Реакція тиску крові на норадреналін при цих патологічних станах за силою і тривалістю дії перевищує реакцію на адреналін ще в більшій мірі, ніж у здорових тварин.

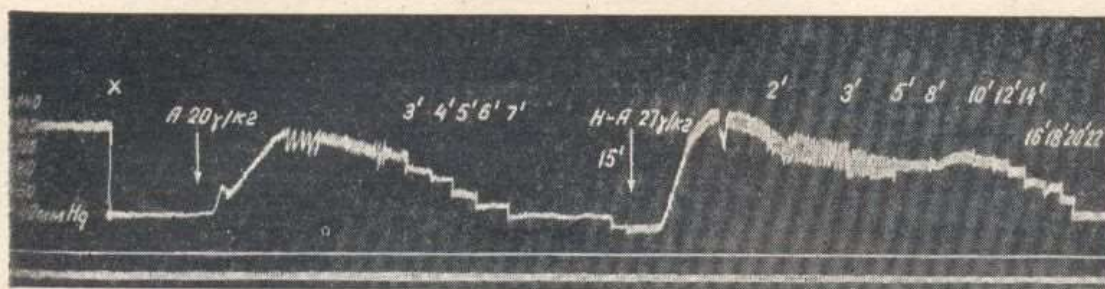


Рис. 6. Вплив адреналіну (20 μ /кг) та еквімолекулярної дози норадреналіну (29 μ /кг) на кров'яний тиск kota в умовах спинального шоку. Знаком X відмічено момент перерізання мозку.

Висновки

1. Норадреналін є високоактивною пресорною речовиною.
 2. За силою гіпертензивної дії, тривалістю і характером ефекту норадреналін має перевагу над адреналіном; його пресорний ефект в 1,5—2 рази сильніший, до того ж він триває в 3—4 рази довше, ніж при застосуванні адреналіну.
 3. Пресорна дія норадреналіну зберігається і навіть дещо посилюється після виключення функції довгастого і головного мозку, блукаючих нервів і гангліїв вегетативної нервової системи. На відміну від адреналіну ця властивість норадреналіну не перевертається і не усувається навіть високою дозою адреналітичної речовини (5 мг/кг дибенаміну).
 4. При експериментальній гіпотензії норадреналін виявився значно ефективнішим препаратом, ніж адреналін.
- Мала токсичність норадреналіну і велика його пресорна активність вказують на можливість його використання при гострих розладах судинного тону.

ЛІТЕРАТУРА

- Утевский А. М., сб. «Биохимия нервной системы», Изд-во АН УССР Киев, 1954, с. 247.
- Утевский А. М., Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, № 1, 1955, с. 19.
- Утевский А. М., Доклад на VIII Всесоюзном съезде физиологов, биохимиков и фармакологов, 1955.
- Васц Z. M., Pharmacodynamie dans le domaine de la système nerveux autonome, Introduction, Paris, 1955, p. 100.
- Сannon W. B. a. Rosenblueth A., Amer. Journ. Physiol., v. 104, 1933, p. 557.
- Euler U. S., Acta Physiol. Scandinav., v. 16, 1948, p. 63.
- Euler U. S., Pharmacological Reviews, v. 3, 1951, p. 247.
- Euler U. S., Science, v. 107, 1948, p. 422.
- Euler U. S., Erg. d. Physiol., v. 46, 1950, p. 261.
- Holtz P., Richter W., Schumann H., J. Klinische Wochenschrift, V. 29, Heft 21/22, 1951.
- Mann M., J. Physiol., v. 110, 1949, p. 11.
- Mann M., West G. B., Brit. J. Pharmacol., v. 5, 1950, p. 173.
- Paton W. D., Zaimis E. J., Pharmacol. Reviews, 4, 3, 1951, p. 212.
- Raab W., Lepeschkin E., Sigel, Peart W., Circulation, v. 1, Heft 21/22, 1951.
- West G. B., Brit. J. Pharmacol., v. 5, 1950, p. 165.
- Київський медичний інститут ім. акад. О. О. Богомольця, кафедра фармакології.

К фармакологии норадреналина

(Действие на кровяное давление)

Н. С. Бывшук

Резюме

В последние годы внимание физиологов, биохимиков и фармакологов привлекает физиологически активное вещество — норадреналин (диоксифенил-этанолламин), которое, по данным Кеннона, Эйлера, Бакка, Утевского и других, является одним из медиаторов адренергических нервов (симпатин Е). Норадреналину некоторые авторы приписывают более важную роль в обеспечении сосудистого тонуса, чем адреналину.

Физиологические, биохимические, фармакологические свойства норадреналина еще недостаточно изучены.

В настоящем сообщении приведены результаты изучения влияния двувиннокислотной соли норадреналина на кровяное давление здоровых животных (кроликов, собак, кошек) и при экспериментальной гипотензии (острой кровопотере, спинальном шоке). Проведены также опыты по выяснению механизма гипертензивного эффекта (высокая перерезка спинного мозга под продолговатым, атропинизация, изучалось прессорное действие норадреналина на фоне ганглиоблокатора — гексатонида и адренолитика — дибенамина).

Исследования показали, что норадреналин является очень активным прессорным веществом. Его гипертензивное действие в 1,5—2 раза больше и длится в 3—4 раза дольше, чем у адреналина. Прессорное действие норадреналина сохраняется и даже несколько усиливается при выключении функции головного мозга, ганглиев вегетативной нервной системы; оно не устраняется и не извращается даже высокой адренолитической дозой дибенамина (5 мг/кг). Норадреналин оказался более эффективным препаратом и в опытах на животных с острой гипотензией.

Малая токсичность норадреналина, высокая прессорная активность и обнаруженная при экспериментальной гипотензии большая, чем у адреналина, эффективность препарата указывают на целесообразность использования его для оказания помощи при остром падении кровяного давления.

On the Pharmacology of Noradrenaline

(Effect on the Blood Pressure)

N. S. Byvshuk

Summary

The author presents data obtained on studying the effect of 1-noradrenaline-bitartrate on the blood pressure of healthy animals (rabbits, dogs, cats) and in experimental hypotension (acute loss of blood, spinal shock). Experiments were conducted to analyse the hypertensive effect: high severance of spinal cord under the medulla oblongata, atropinization, testing the preparations on a background of ganglion blockade produced by hexatonide (1,5 hexamethylene-bis-trimethylammonium diiodyl) and on a background of adrenolysis produced by dibenamine (dibenzol β -chloroethylamine).

The results of the investigations showed that the hypertensive effect of 1-noradrenaline-bitartrate is 1.5—2 times as intense and lasts 3—4 times as long as that of hydrochloric adrenaline. The pressor effect of noradrenaline is somewhat intensified on excluding the function of the brain and medulla oblongata, the vegetative ganglia; nor is it eliminated or perverted by adrenolytic doses of dibenamine. In experimental hypotension the efficaciousness of noradrenaline, in comparison with that of adrenaline, was higher than in healthy animals.