

До механізму судинорухової дії лобеліну

Л. О. Грабовський

*Відділ патології кровообігу Інституту фізіології
ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Київ*

Властивість лобеліну стимулювати дихальний центр була описана Дрезером [8] у 1890 р. З того часу лобелін широко застосовують у медичній практиці при необхідності відновлення дихання. Описано [2, 3, 5, 9, 10 та ін.] механізм дії лобеліну як аналептика дихання, проте, незважаючи на широке застосування препарату відомості про його вплив на кровообіг досить обмежені.

Відомо, що крім стимулювання дихання лобелін викликає пресорну реакцію загального кров'яного тиску, але систематичних досліджень впливу лобеліну на серцево-судинну систему у літературі нема. Зовсім відсутні відомості про дію лобеліну на регіонарний кровообіг.

Методика досліджень

Досліди проводились на десяти собаках вагою 8—14 кг під хлоралозним (80—100 мг/кг) або морфійно (2,5 мг/кг)-хлоралозним (60—100 мг/кг) наркозом.

Вивчали вплив лобеліну на гідравлічний опір кровотруменню судин головного мозку, вінцевих судин, судин легенів, тонкого кишечника та задньої кінцівки.

Про зміни гідравлічного опору судили за збільшенням перфузійного тиску при аутоперфузії згаданих судинних ділянок з постійним хвилинним об'ємом (метод резистографії [7]). Одночасно реєстрували загальний артеріальний тиск у стегновій артерії і в деяких дослідках тиск у правому та лівому шлуночках серця (електроманометр), тиск у передсердях, легеневій артерії та порожнистих венах.

Лобелін вводили внутрівнирно у вигляді 1%-ного розчину хлористоводневої солі з розрахунку 0,1—0,5 мг/кг.

Для з'ясування деяких деталей механізму судинорухової дії лобеліну його вводили через катетери в дугу аорти, в легеневу артерію, а також безпосередньо в судинні ділянки, які перфузували резистографом (судини головного мозку, легенів, кінцівок).

Результати досліджень

На рис. 1, А показано ефект внутрішнього введення лобеліну (0,1 мг/кг). Введення цієї дози викликає типові для лобеліну зміни дихання: апное з наступним збільшенням частоти та поглибленням дихальних коливань. Водночас спостерігається різко виражений ефект серцево-судинної системи, також фазового характеру. Перша фаза виявляється у зниженні артеріального тиску та в зменшенні гідралічного опору в усіх досліджуваних нами органах. Зниження судинного тиску, яке спостерігається в першій фазі, по-різному виражене у різних судинних ділянках. Так, при зниженні загального артеріального тиску на 34% опір у судинах задньої кінцівки зменшується на 24%, у судинах тонкого кишечника — на 12% і у вінцевих судинах на 3—4% від вихідного рівня. Ця фаза спостерігається одночасно з виникненням



Рис. 1. Дія

Зверху вниз:
фузійний тиск
відмітка ч

збільшенні опору
ника на 87%, у вік

Як видно з рисунка має таку ж Трохи інакше змін кінцівки,— на фоні ження судин брижі, че вихідного рівня ного рівня.

Внутрішнє в
кровоструменю в с
рактуру. Слід відз
дин у вертебральни
сонних.

Крім судинору
кає зміни і в діяль
часному зменшенні
ням серцевих скоро

Беручи до уваги першу фазу впливу викликається рефлексивний інтерес стану кола кровообігу.

рис. 2, Б. Добре ви

апноє і триває недовго. Нами відзначено також, що величина депресорного компонента реакції залежить від початкового стану тварини — після розтину грудної клітки та переведення на штучне дихання депресорний ефект набагато зменшується (рис. 2, Б).

Перша фаза змінюється другою, яка проявляється у значному підвищенні загального артеріального тиску у середньому на 60% і

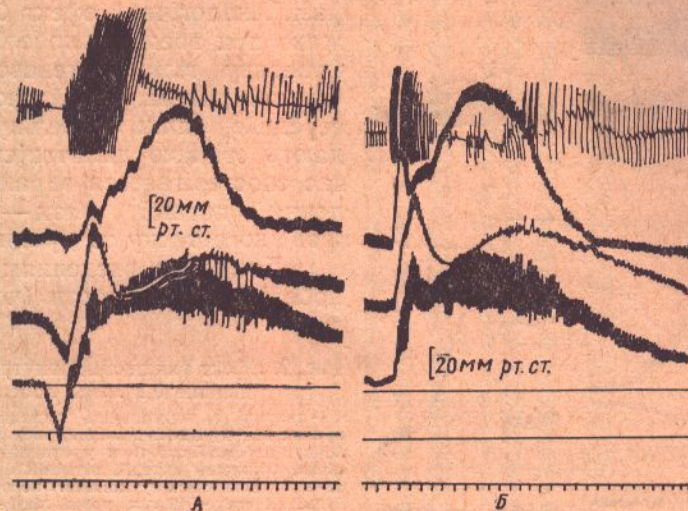


Рис. 1. Дія лобеліну (0,1 мг/кг) при його введенні у стегнову вену (А) та в дугу аорти (Б).

Зверху вниз: дихання, перфузійний тиск у верхній брижовій артерії, перфузійний тиск у судинах задньої кінцівки, загальний артеріальний тиск, відмітка часу — 10 сек, прямі лінії — нульові відмітки манометрів.

збільшенні опору в судинах задньої кінцівки на 57%, тонкого кишечника на 87%, у вінцевих судинах — на 9% від вихідного рівня.

Як видно з рис. 2, А, підвищення опору в судинах тонкого кишечника має таку ж направленість, як і загальний артеріальний тиск. Трохи інакше змінюється опір у вінцевих судинах та судинах задньої кінцівки, — на фоні підвищення загального артеріального тиску і звуження судин брижі, опір судин кінцівки і серця знижується до або нижче вихідного рівня (рис. 1, А і Б та рис. 2, А) з відновленням до вихідного рівня.

Внутрішнє введення лобеліну викликає виражені зміни опору кровоструменю в судинах головного мозку (рис. 3), також фазного характеру. Слід відзначити, що перша фаза — розширення мозкових судин у вертебральних артеріях була більше виражена, ніж у внутрішніх сонних.

Крім судинорухового ефекту внутрішнє введення лобеліну викликає зміни і в діяльності серця, що виявляється у початковому, короткочасному зменшенні частоти ритму з далішим прискоренням і посиленням серцевих скорочень (рис. 2, А).

Беручи до уваги, що на думку ряду дослідників [1—3, 5, 10 та ін.], перша фаза впливу лобеліну, а саме, короткочасне припинення дихання викликається рефlekсами з рецепторів легень, з нашої точки зору, особливий інтерес становить вивчення впливу лобеліну на систему малого кола кровообігу.

Дані про зміни опору кровоструменю в судинах легень наведені на рис. 2, Б. Добре видно, що поряд з посиленням діяльності правого шлу-

ночка серця і підвищенням тиску у великому і малому колах кровообігу, спостерігається виражене (понад 60%) розширення легеневи́х судин. Таким чином, при введенні лобеліну спостерігається різноспрямована судинорухова реакція у великому і малому колі кровообігу.

Підвищення тиску в системі легеневої артерії, очевидно, пов'язане з посиленням діяльності правого шлуночка серця і, можливо, із збільшенням хвилинного об'єму в другій фазі. Аналогічний ефект було одержано при введенні лобеліну у перфузовану гілку легеневої артерії. Судини легень, сприймаючи безпосередньо вплив лобеліну, відповідають стійкою дилатацією. Водночас спостерігається виражене посилення першої фази — зниження кров'яного тиску та брадикардія.

Досліди з введенням 0,1 мг/кг лобеліну в дугу аорти (чотири спо-

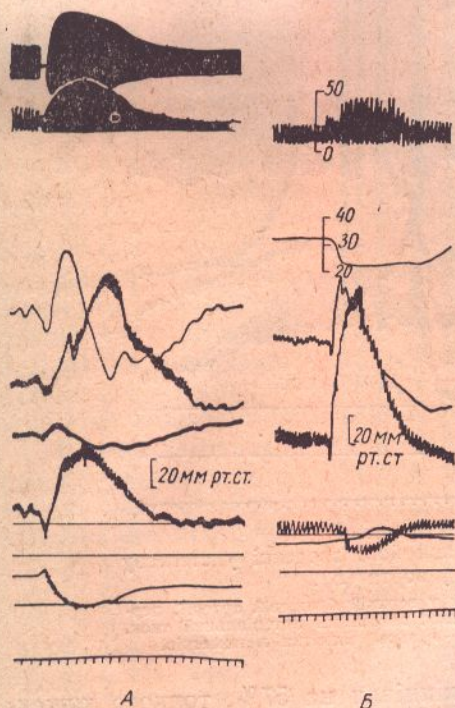


Рис. 2. Ефект викликаний внутрішнім введенням 0,1 мг/кг лобеліну.

А — тварині з нормальним диханням. Значення кривих зверху вниз: дихання, тиск у лівому шлуночку, перфузійний тиск у судинах задньої кінцівки, брижовій артерії, вінцевій артерії, артеріальний тиск, тиск у нижній порожнистій вені. Відмітка часу — 10 сек, прямі лінії — нульові відмітки манометрів. Б — тварині з відкритою грудною порожниною та штучним диханням. Значення кривих зверху вниз: тиск у правому шлуночку серця, тиск у лівому передсерді, перфузійний тиск у задній кінцівці, артеріальний тиск, перфузійний тиск у дольовій артерії лівої легені, тиск у легеневій артерії (інші позначення див. рис. 1).

стереження) показали, що при цьому повністю відсутня перша фаза дії лобеліну — припинення дихання і зниження опору судин у всіх досліджених нами ділянках (рис. 1, Б). Реакція у цьому разі починається безпосередньо з пресорного ефекту.

В п'яти дослідях вивчали вплив лобеліну на судини при введенні його безпосередньо в артеріальну систему перфузованої ділянки. Виявилось, що введення лобеліну у артерії мозку і кінцівки викликає зниження опору кровоструменю у згаданих судинах на 27% від початкового рівня, при цьому не було відзначено ніяких змін загального артеріального тиску та опору кровоструменю в інших досліджуваних судинних ділянках.

Обговорення результатів досліджень

Проведені дослідження показали, що всі досліджені судинні ділянки, в більшості випадків, відповідали на введення лобеліну багатозаочною реакцією.

Перша депресорна фаза зумовлена, мабуть, хеморефлексами з рецепторів легень. Про це можуть свідчити проведені нами дослідження, в яких депресорна фаза повністю відсутня (при введенні лобеліну в дугу аорти), а також збільшена (при введенні безпосередньо в судини легень). Наші дані узгоджуються з даними інших авторів [3, 4, 10], одержаними при вивченні дії лобеліну на дихання. Таким чином, можна припустити, що рефлекторне припинення дихання і первинний депре-

сорний ефект зміни дихання. Ефект зниження можна пояснити, з одного боку, рефлекторним звуженням периферичних судин, а з іншого — збільшенням об'єму.

Первинно викликаний значним підвищенням тиску в шлуночках серця й одержаний одночасно з рефлексом дихання, показали, і збудженням дихання, скорочень і підвищення тиску в судинних ділянках кровообігу.

Виходячи з одержаних даних, можна зробити загальний висновок: введення лобеліну в дугу аорти викликає первинним, з

Рис. 3. Реакція мозкових судин на введення лобеліну.

Зверху вниз: перфузійний тиск у мозку, правий внутрішній сонний тиск. Відмітка часу 10 сек.

пресорної реакції, яка викликає рефлекторно викликаний стрикторний ефект зменшення рефлекторного скорочень. На користь цього висновок свідчить ефект і звуження судин при введенні лобеліну в дугу аорти, яке, як було показано, не має рецепторів серцево-легеневої системи.

Пресорний ефект викликаний з безпосереднім введенням лобеліну в судини мозку. Досліди з введенням лобеліну в судини мозку зберігає тільки нерезко виражений ефект лобеліну не супроводжується зміною тиску в судинах мозку.

Згодом у виникненні пресорної реакції, а також залою під впливом лобеліну в судинах задньої кінцівки наших дослідів. Ці дані свідчать, що кінцівки і серця, одержані малі дози адреналіну викликають ефект одержано і в судинах мозку.

Цікаво відзначити, що при введенні лобеліну в судини мозку пресорна реакція зменшується в тидних клубочків. При введенні каротидних синусів лобеліну Реакція при цьому досліді зовсім не з

сорний ефект зміни загального кров'яного тиску мають однакове походження. Ефект зниження кров'яного тиску, з нашої точки зору, можна пояснити, з одного боку, рефлекторно викликаним зниженням опору периферичних судин, і з другого — можливим зменшенням хвилинного об'єму.

Первинно викликана лобеліном депресорна реакція змінюється значним підвищенням загального кров'яного тиску. Реєстрація тиску в шлуночках серця й опору в судинних ділянках, проведені одночасно з реєстрацією артеріального тиску і дихання, показали, що поряд з підвищенням тиску і збудженням дихання настає почастищення серцевих скорочень і підвищується опір у всіх досліджених нами судинних ділянках системи великого кола кровообігу.

Виходячи з одержаних нами результатів та літературних даних, можна припустити, що у підвищенні загального артеріального тиску зумовленого введенням лобеліну, бере участь цілий ряд обставин.

Первинним, з нашої точки зору, у виникненні



Рис. 3. Реакція мозкових судин на внутрішнє введення 0,5 мг/кг лобеліну.

Зверху вниз: перфузійний тиск у лівій внутрішній сонній, лівій вертебральній, правій внутрішній сонній та правій вертебральній артеріях, артеріальний тиск. Відмітка часу 10 сек, прямі лінії — нульові відмітки манометрів

пресорної реакції, яка спостерігається при введенні лобеліну, може бути рефлекторно викликаний з хеморецепторів судинної системи вазоконстрикторний ефект з можливим підвищенням хвилинного об'єму, зумовленого рефлекторним збільшенням сили та почастищенням серцевих скорочень. На користь цього припущення свідчить той факт, що пресорний ефект і звуження периферичних судин настає зразу ж після введення лобеліну в дугу аорти і виявляється одночасно із збудженням дихання, яке, як було показано раніше, зумовлене подразненням хеморецепторів серцево-судинної системи.

Пресорний ефект, спостережуваний при введенні лобеліну, не пов'язаний з безпосередньою дією лобеліну на вазомоторний центр, тому що введення лобеліну в судини головного мозку та наші раніше проведені досліді з введенням його в гуморально ізольовану голову собаки, яка зберігає тільки нервові зв'язки з тулубом, свідчать, що центральна дія лобеліну не супроводжується виразним судиноруховим ефектом.

Згодом у виникненні пресорної реакції можуть брати участь гуморальні фактори, а саме адреналін, який виділяється з надниркових залоз під впливом лобеліну [1]. Про це можуть свідчити зміни опору судин задньої кінцівки і серця в перебігу реакції, які спостерігались в наших дослідіах. Цей механізм може відповідати за розширення судин кінцівки і серця, спостережуване за пресорною реакцією. Як відомо, малі дози адреналіну розширюють судини цих ділянок. Аналогічний ефект одержано і в наших дослідіах (рис. 2, А).

Цікаво відзначити роль синокаротидної зони у виникненні судинорухової реакції, викликаной лобеліном. За літературними даними [3], пресорна реакція зумовлена впливом лобеліну на хеморецептори каротидних клубочків. Проведені нами дослідіаження показали, що денервація каротидних синусів не усуває пресорного ефекту, викликаного лобеліном. Реакція при цьому не зменшується, а навпаки, збільшується. Наші дослідіа зовсім не заперечують можливості впливу лобеліну на вазомо-

торний центр з хеморецепторів каротидних клубочків, але їх роль значно менша щодо рефлексів з інших хеморецепторних полів організму. Збільшення пресорної реакції, відзначене нами на введення лобеліну після денервації каротидних синусів, пов'язано, очевидно, з порушенням буферної функції механорецепторів цієї зони.

Отже, завдяки наведеним вище даним, можна прийти до висновку, що введення в організм лобеліну спричиняє складний і багатофазний вплив на серцево-судинну систему.

Безпосередній вплив лобеліну на судини проявляється в їх розширенні. Депресорна реакція, спостережувана в першу фазу дії лобеліну, пов'язана з рефlekсами з рецепторного поля легень.

Найбільш складною виявляється пресорна реакція. Звуження периферичних судин може бути наслідком як нервово-рефлекторного збудження вазомоторного центра, так і безпосередньо гуморальних впливів, викликаних введенням лобеліну.

Для виявлення характеру взаємовідношень між нервовими і гуморальними механізмами у виникненні цієї реакції необхідні далі дослідження.

Література

1. Аничков С. В.—Вестник хирургии и погран. област., 1926, 8, 24, 136.
2. Аничков С. В.—Физиол. журн. СССР, 1934, 17, 6, 1323.
3. Аничков С. В.—В кн.: Руководство по фармакол. Л., 1961, 153.
4. Гейманс К., Кордые Д.—В кн.: Дыхательный центр, М., 1940.
5. Закусов В. В.—Физиол. журн. СССР, 1933, 16, 4.
6. Закусов В. В.—Фармакол. и токсикол., 1939, 2, 20.
7. Хаятин В. М., Дончаков В. М., Цатуров В. Л.—Бюлл. exper. биол. и мед., 1958, 2, 117.
8. Dreser H.—Arch. exper. Pathol. Pharmacol., 1890, 26, 237.
9. Neumans C., Bouchaert T. T., Dautrebande Z.—Arch. int. Pharmacodyn., 1931, 1, 54.
10. Wieland H.—Arch. exper. Pathol., Pharmacol., 1916, 79, 94.

Надійшла до редакції
20.IX 1966 р.

К механизму сосудодвигательного действия лобелина

Л. А. Грабовский

Отдел патологии кровообращения Института физиологии
им. А. А. Богомольца АН УССР, Киев

Резюме

В опытах на наркотизированных животных исследовались некоторые стороны механизма действия лобелина на гидравлическое сопротивление кровотоку сосудов головного мозга, коронарных сосудов, сосудов легких, тонкого кишечника и задней конечности, а также на уровень общего кровяного давления и деятельность сердца.

Проведенные исследования показали, что введенный в организм лобелин оказывает сложный многофазный эффект на сердечно-сосудистую систему, который зависит от способа его введения.

Внутривенное введение лобелина вызывает фазовую реакцию. Первая фаза проявляется одновременно с появлением апное и выражается в падении артериального давления, расширении периферических сосудов и в некотором снижении давления в желудочках сердца. Этот эффект, по-видимому, вызывается рефлекторно с хеморецепторного поля легких, так как введение лобелина в аорту, то есть в обход малого круга

кровообращения приводит к апноэ, что вызывает увеличение де

Вторая фаза проявляется в сужении периферических сосудов, учащается пульс, наблюдается как при внутрибрюшном давлении, так и при одновременном с возбуждением дыхания с хеморецепторных полостей, с аортальной рефлексогенной зоной.

Непосредственно введение лобелина в периферические области (мозга, легких, задней конечности) вызывает рефлекторную реакцию.

На основании собственных исследований некоторых механизмов действия лобелина показано, что она оказывает рефлекторное действие на сосудодвигательную реакцию.

Contribution to the M

Department of pathology
Institute of Physiology

In experiments on narcotized animals, some aspects of lobeline action on hydraulic resistance of blood flow in the vessels of the brain, coronary vessels, pulmonary vessels, small intestine and hind leg were studied.

The conducted experiments showed that the introduced lobeline exerted a complicated and multi-phased effect on the cardiovascular system, which depended upon the mode of lobeline administration.

An intravenous injection of lobeline caused a phasic reaction. The first phase manifested simultaneously with the appearance of apnoea and was expressed in a fall of arterial pressure, dilatation of the peripheral vessels and a certain decrease in pressure in the heart ventricles.

The second phase is manifested by a narrowing of peripheral vessels, an increase in pulse rate and a reflex reaction.

Direct administration of lobeline into the periphery (brain, lungs, hind leg) induces vessel reflex reaction.

On the basis of private experiments it is shown that lobeline exerts a reflex action on the vascular motor reaction of the different region vessels.

кровообращения приводит к исчезновению этой фазы, а введение его в легочную артерию вызывает увеличение депрессорной реакции.

Вторая фаза проявляется в повышении общего артериального давления, сужении периферических сосудов, учащении и увеличении силы сердечных сокращений, что наблюдается как при внутривенном, так и внутриартериальном введении и наступает одновременно с возбуждением дыхания. Эта фаза обусловлена рефлекторным влиянием с хеморецепторных полей артериальной части большого круга и, в первую очередь, с аортальной рефлексогенной зоны.

Непосредственно введение лобелина в артериальную систему перфузируемой области (мозга, легких, задней конечности) вызывает расширение сосудов указанных областей.

На основании собственных исследований и литературных данных автор дает анализ некоторых механизмов действия лобелина на сердечно-сосудистую систему, а также показывает роль сосудов различных областей в осуществлении общей сосудодвигательной реакции.

Contribution to the Mechanism of Lobeline Vasomotory Action

L. A. Grabovsky

*Department of pathology of blood circulation of the A. A. Bogomoletz
Institute of Physiology, Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev*

Summary

In experiments on narcotized animals certain sides were studied of the mechanism of lobeline action on hydraulic resistance to the blood flow of the brain vessels, coronary ones, the vessels of the lungs, small intestines and hind leg as well as on the total blood pressure level and heart activity.

The conducted experiments showed that lobeline administrated into the organism exerted a complicated and multiphase effect on the cardiovascular system, depending upon the mode of lobeline administration.

An intravenous injection of lobeline causes phase reaction. The first phase is manifested simultaneously with the appearance of apnoea and is expressed in the drop of arterial pressure, dilatation of peripheral vessels and in somewhat decrease of pressure in the heart ventricles.

The second phase is manifested in the elevation of the total arterial pressure, narrowing of peripheral vessels, heart acceleration and increasing the strength of heart contractions.

Direct administration of lobeline into arterial system of perfused region (brain, lungs, hind leg) induces vessel dilatation of the mentioned regions.

On the basis of private investigations and literary data the author analyses certain mechanisms of lobeline action on the cardiovascular system and also shows the role of the different region vessels in realizing the total vasomotory reaction.