

## Про розмежування прямої і рефлекторної дії адреналіну і норадреналіну на судини кінцівки

О. П. Стоян

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

Питання про зміни тонуусу судин кінцівки під впливом катехоламінів і про механізм цих змін досі залишається недостатньо з'ясованим. Більшість авторів дотримуються того, що адреналін і норадреналін у малих дозах при внутрішньому введенні викликають розширення, а у великих — звуження судин кінцівок [1, 2, 4, 13, 15, 19, 20]. Проте з питання про механізм судинорозширення, що виникало в судинах скелетних м'язів при внутрішньому введенні малих доз адреналіну, досі нема єдиної думки [3, 9, 11, 17].

Наше дослідження присвячене вивченню ефектів рефлекторної і місцевої дії адреналіну і норадреналіну на тонус судин кінцівки. Розмежування прямої і рефлекторної дії катехоламінів на судини кінцівок здійснювалось трьома шляхами: 1) штучним подовженням екстракорпорального шляху кровоструменя у кінцівці за допомогою змійовика; 2) порівнянням реакції до і після денервації кінцівки; 3) порівнянням змін тонуусу судин кінцівки при внутрішньому і внутріартеріальному введенні катехоламінів.

### Методика досліджень

Досліди проводились на 13 собаках вагою від 6 до 15 кг і 19 кішках вагою від 2,5 до 5 кг, наркотизованих хлоралозою (50 мг/кг) з уретаном (600 мг/кг) за методикою, описаною нами раніше [4].

У перфузійну систему кінцівки включали змійовик, що продовжує шлях екстракорпоральної циркуляції крові. Реакції судин кінцівки, які настають до закінчення екстракорпоральної циркуляції, вважали рефлекторними. Реакції, що розвиваються, коли введена в кровострумін речовина пройшла перфузійну систему і досягла судин кінцівки, вважали результатом прямої дії катехоламінів.

Денервацію кінцівки досягали перерізуванням нервів або симпатектомією. Сідничний та стегновий нерви перерізували відповідно на рівні великого вертела і пупартової зв'язки. У дослідах з симпатектомією на досліджуваному боці перерізуали симпатичний ланцюжок на рівні IV—V поперекових хребців.

### Результати досліджень

**1. Внутрішнє введення адреналіну.** Адреналін в дозах до 1 мг/кг викликав у собак і в більшості випадків у кішок розширення судин задньої кінцівки, про що свідчить зменшення периферичного опору кровоструменя в судинах кінцівок. Із збільшенням дози (1—5 мг/кг) реакції змінювались від двофазних (розширення з наступним звуженням) до судинозвужувальних (доза понад 5 мг/кг).

При підключенні в перфузійну систему кінцівки змійовика однофазна реакція розширення судин у кішок у частині випадків змінювалась на двофазну: слідом за зменшенням периферичного опору судин, що спостерігалось під час екстракорпоральної циркуляції, наставало вторинне зменшення опору після проходження крові через змійовик, коли введений у кровострумінь адреналін надходив у судини

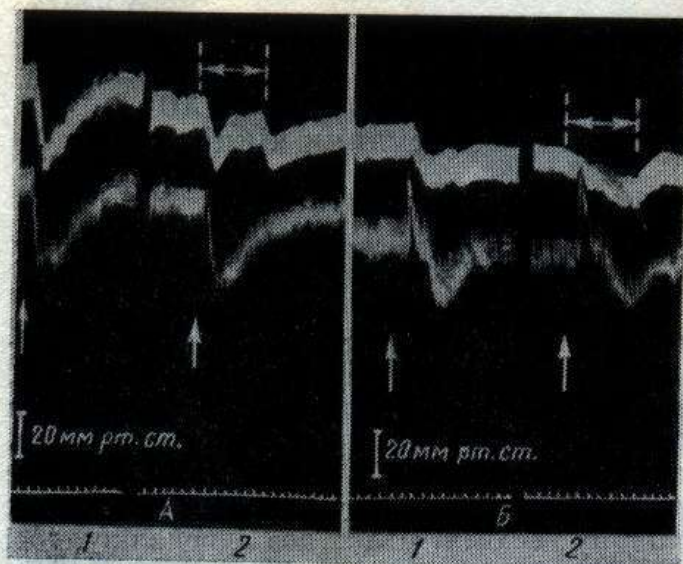


Рис. 1. Зміни периферичного опору судин задньої кінцівки кішки при внутрішньому введенні 0,1 мг/кг адреналіну (А) і норадреналіну (Б) до (1) і після (2) підключення змійовика в перфузійну систему стегнової артерії.

Зверху вниз: перфузійний тиск у стегновій артерії; системний кров'яний тиск; нульова лінія манометра перфузійного тиску в стегновій артерії; відмітка часу 10 сек і нульова лінія манометра кров'яного тиску. Стрілкою позначений момент введення.

досліджуваної кінцівки (рис. 1, А). У частині випадків периферичний опір кровоструменю під час проходження крові через змійовик помітно не змінювався; при попаданні адреналіну безпосередньо в судини кінцівки периферичний опір судин зменшувався. Реакції звуження судин, що спостерігались при введенні більших доз адреналіну (1—5 мг/кг), після ввімкнення змійовика були зсунутими на час екстракорпоральної циркуляції і за своєю величиною мало відрізнялись від вихідних.

У собак при штучному подовженні шляху екстракорпоральної циркуляції реакція розширення судин кінцівки на введення адреналіну в дозах до 1 мг/кг не змінювалась. При надходженні адреналіну в судини кінцівки після закінчення екстракорпоральної циркуляції периферичний опір судин підвищувався. При двофазних реакціях, що здійснювались до підключення змійовика при введенні 1—5 мг/кг адреналіну реакція звуження, що наставала слідом за реакцією розширення, була зсунутою на час проходження крові через змійовик (рис. 2).

Денервація кінцівки тварини викликала зменшення периферичного опору приблизно на одну третину вихідної величини. Через 5—10 хв тонус судин відновлювався, не досягаючи, проте, вихідного рівня. Після денервації реакція розширення судин при внутрішньому введенні невеликих доз адреналіну (до 1 мг/кг) в більшості дослідів зберігалась, проте була менш чіткою (рис. 3). У частині дослідів реакція розширення змінювалась реакцією звуження. Це особливо характерно для реакції судин денервованої кінцівки у собак. На дози 1—5 мг/кг, які звичайно викликають двофазну реакцію, судини денервованої кінцівки реагували тільки звуженням. Звуження судин кінцівки на введення адреналіну в дозах понад 5 мг/кг зберігалось після денервації і було навіть дещо більш вираженим.

**2. Внутрішнє введення норадреналіну.** Вплив внутрішнього введення норадреналіну в дозах менше 1 мг/кг був аналогічний адреналі-

ну, але реакція розширення судин була слабкішою, ніж при введенні тих же доз адреналіну. У кішок норадреналін навіть у малих дозах нерідко викликав звуження судин кінцівки. В дослідях на кішках з подовженим шляхом екстракорпоральної циркуляції реакція розширення на

Рис. 2. Зміна периферичного опору судин задньої кінцівки собаки при внутрішньому введенні 1,0  $\mu\text{г}/\text{кг}$  адреналіну до (А) і після (Б) підключення змійовика в перфузійну систему лівої стегнової артерії.

Зверху вниз: перфузійний тиск у правій стегновій артерії; перфузійний тиск у лівій стегновій артерії; системний кров'яний тиск; нульова лінія перфузійного тиску в правій стегновій артерії; нульова лінія перфузійного тиску в лівій стегновій артерії; відмітка часу 10 сек і нульова лінія кров'яного тиску. Стрілкою позначений момент введення.

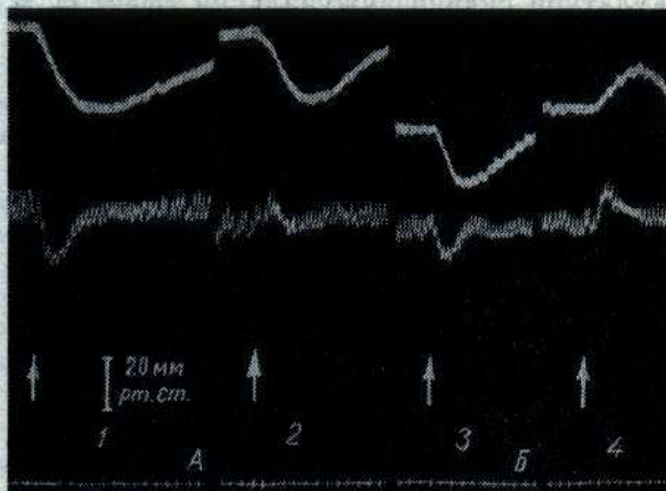
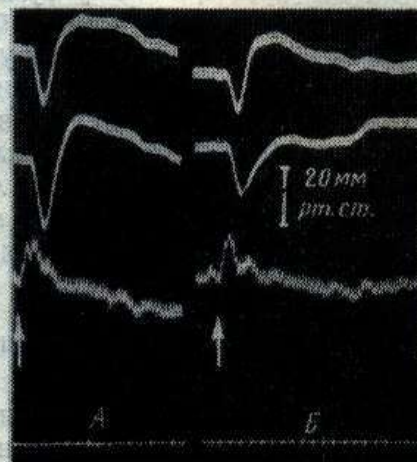


Рис. 3. Зміна периферичного опору судин задньої кінцівки кішки до (А) і після (Б) денервації при внутрішньому введенні 0,1  $\mu\text{г}/\text{кг}$  адреналіну (1, 3) і норадреналіну (2, 4).

Інші позначення див. рис. 1.

Рис. 4. Зміна периферичного опору судин задньої кінцівки кішки при введенні в стегнову артерію 0,001  $\mu\text{г}$  норадреналіну (А) і адреналіну (Б).

Інші позначення див. рис. 1.

введення норадреналіну в дозах менше 1  $\mu\text{г}/\text{кг}$ , що спостерігалася до ввімкнення змійовика, змінювалася або на двофазну (розширення під час проходження крові через змійовик з наступним звуженням, коли адреналін досягав судин кінцівки), або на розтягнуту в часі реакцію звуження (рис. 1, Б). У собак реакції після підключення змійовика були в більшості випадків аналогічні тим, що спостерігались при введенні тих же доз адреналіну.

Після денервації судин розширювальної реакції при введенні малих доз норадреналіну у кішок і собак не відзначено (рис. 3). Реакції звуження при введенні норадреналіну в дозах 1—5  $\text{мкг/кг}$  в судинах денервованої кінцівки завжди були більш вираженими, тобто чутливість до норадреналіну судин денервованої кінцівки підвищувалась.

**3. Внутріартеріальне введення адреналіну і норадреналіну.** Контрольне введення в стегнову артерію кішки або собаки 0,1  $\text{мл}$  фізіологічного розчину не спричиняло істотного впливу на периферичний опір судин кінцівки. Введення в 0,1  $\text{мл}$  фізіологічного розчину адреналіну в дозах 0,001—0,01  $\text{мкг}$  викликало розширення судин у кінцівках собак і кішок. Дози понад 0,01  $\text{мкг}$  викликали звуження судин. Введення у стегнову артерію навіть мінімальних доз норадреналіну (0,001  $\text{мкг}$ ) завжди викликало звуження судин кінцівки (рис. 4).

### Обговорення результатів досліджень

Положення про звуження судин кінцівки в результаті прямої дії адреналіну на судинну стінку вважають загальноприйнятим [5, 6, 11, 21, 23 та ін.]. Результати наших дослідів підтверджують цей висновок: реакція звуження судин на дози адреналіну, понад 1  $\text{мкг/кг}$  зберігалася і після денервації кінцівки. Досліди з внутріартеріальним введенням адреналіну в дозах понад 0,01  $\text{мкг}$  також свідчать про пряму судинозвужувальну дію адреналіну на судини кінцівок.

Відомо також, що норадреналін викликає в судинах взагалі, зокрема і в судинах скелетної мускулатури судинозвужувальний ефект [4, 9, 12, 14, 22 та ін.]. Проте, при внутрішньому введенні норадреналіну в дозах менше 1,0  $\text{мкг/кг}$  у собак завжди, а у кішок майже в половині випадків ми спостерігали розширення судин кінцівки. Досліди з продовженням шляху екстракорпоральної циркуляції вказують на рефлексорну природу цього судинорозширення, оскільки зниження перфузійного тиску в судинах кінцівки наставало ще до того, як норадреналін проходив крізь перфузійну систему і входив у безпосередній контакт з досліджуваними судинами. Після закінчення часу екстракорпоральної циркуляції норадреналін викликав звуження судин, пов'язане з його прямою дією. Після денервації кінцівки судинорозширювальний ефект норадреналіну, як правило, зникав. Дані інших авторів, одержані в дослідях з денервацією кінцівки, узгоджуються з цими результатами [9, 10, 16, 19]. Про рефлексорну природу судинорозширення при введенні малих доз норадреналіну свідчать і досліди з внутріартеріальним введенням норадреналіну, який, навіть у дуже малих дозах (0,001  $\text{мкг/кг}$ ), викликає лише звуження судин кінцівки.

Більш докладно слід спинитися на механізмі розширення судин кінцівок при внутрішньому введенні малих (менше 1  $\text{мкг/кг}$ ) доз адреналіну. Це судинорозширення зберігалось в наших дослідях і після денервації кінцівки. Результати наших дослідів у цьому питанні збігаються з даними інших авторів [9—11, 16, 19].

Про пряму розширювальну дію малих доз адреналіну на судини кінцівки свідчать і дані дослідів із зміїовиком, одержані на кішках, коли після первинного судинорозширення, що наставало при проходженні адреналіну крізь зміїовик, спостерігалось вторинне судинорозширення, коли введенний у кровострумінь адреналін надходив у судини кінцівки.

Досліди з внутріартеріальним введенням адреналіну показали, що в малих дозах він викликає розширення судин кінцівки [4, 7, 9, 11, 23].

Дорнер [13], проте, вважає, що не варто приділяти великої уваги розширенню судин, викликаному невеликими дозами адреналіну, введеного в стегнову артерію, оскільки, за його даними, навіть фізіологічний розчин, введений в артерію, викликає розширення. В наших дослідах відповідні дози адреналіну, введені внутріартеріально в 0,1 мл фізіологічного розчину, викликали розширення судин кінцівки, тоді як введення 0,1 мл фізіологічного розчину майже не змінювало периферичного опору судин, а норадреналін в будь-якій дозі, введений в 0,1 мл фізіологічного розчину в стегнову артерію, завжди викликав звуження судин кінцівки. Аналогічні результати одержав Бавман [9].

Отже, можна вважати, що на відміну від норадреналіну адреналін у малих дозах викликає в судинах кінцівки прямий судинорозширювальний ефект. Не можна, однак, вважати, що значне розширення судин кінцівки при внутрієнному введенні малих доз адреналіну є результатом лише прямої дії адреналіну на судини. Про роль рефлекторного фактора в механізмі розширення судин свідчать такі факти:

1. Після денервації кінцівки у собак та кішок розширення судин при введенні адреналіну менш виражене, ніж при введенні тих же доз адреналіну до денервації.

2. В дослідах з штучним подовженням екстракорпорального шляху циркуляції кровоструменя судин розширювальна реакція на введення адреналіну розвивалася ще до того, як він потрапляв у судини кінцівки (рефлекторна дія). Бек [8], Гуревич, Кондратович [1] на підставі дослідів з штучним подовженням шляху циркуляції (змійовик) також вказують на наявність рефлекторного розширення судин задньої кінцівки під впливом адреналіну.

3. При внутрієнному введенні тваринам адреналіну в дозах 1—5 мг/кг реакції звуження судин у частині експериментів передувала реакція розширення. При внутріартеріальному введенні таких доз адреналіну судини кінцівки ніколи не розширювались.

4. Розширення судин під впливом адреналіну при внутрієнному введенні було більшим, ніж при внутріартеріальному [7, 9, 13, 23]. Відомо, що при внутрієнному введенні пряма дія адреналіну на судини досліджуваного органа здійснюється на фоні гемодинамічних зрушень і нервоворефлекторних впливів з інших ділянок. Можливо, ці впливи сприяють більш значному зниженню опору кровоструменя в судинах кінцівки.

Отже дані про можливість розмежування в дії катехоламінів на судини прямого і рефлекторного компонентів [1, 1а та ін.] дістали підтвердження в проведених нами дослідах по вивченню впливу катехоламінів на судини кінцівки.

### Література

1. Гуревич М. И., Кондратович М. А.—В сб.: Регуляция регионарного кровообращения. Материалы симпозиума, Л., 1965.
- 1а. Гуревич М. И., Вышатина А. И., Кондратович М. А.—X съезд Всес. физиол. об-ва, Ереван, 1964.
2. Докукин А. В.—Физиол. журн., СССР, 1959, 45, 7, 848.
3. Родионов И. М.—Физиол. журн. СССР, 1965, 51, 1, 111.
4. Стоян О. П.—Физиол. журн. АН УРСР, 1966, XII, 1.
5. Тринус Ф. П.—Бюлл. exper. биол. и мед., 1964, 58, 7, 70.
6. Ahlquist R. P.—Pharmacology of Medicine, 1958, 2, 378.
7. Allen W. G. a. o.—J. Pharmacol., 1946, 105, 2, 255.
8. Beck L., Brody M. J.—Angiology, 1961, 12, 6, 202.
9. Bowman W. C.—J. Pharmacy a. Pharmacol., 1959, 11, 1, 104.
10. Burn J. N. a. Hutcheon D. E.—Brit. J. Pharmacol., 1949, 4, 373.

11. Celander O.—Acta Physiol. Scand., 1954, 32, 116, 31.
12. Cobbold A. F. a. Vass C. C. N.—J. Physiol., 1953, 120, 1, 105.
13. Dorner J.—Arch. exper. phath. u. Pharmacol., 1954, 221, 287.
14. Von Euler U. S.—Norepinephrine, 1956.
15. Folkow B.—Circulation, 1960, 21, 5, 760.
16. Griffin P. P. a. o.—J. Pharmacol. et Exper. Therap., 1954, 110, 93.
17. Gruhzt C. G.—J. Pharmacol. a. Exper. Therap., 1954, 112, 138.
18. Gruber C. M.—Am. J. Physiol., 1929, 89, 650.
19. Imig C. J. a. o.—Am. J. Physiol. 1952, 169, 22.
20. Lindgren P. a. o.—Acta Physiol. scandinav., 1959, 47, 2—3, 243.
21. Mohme-Lundholm E.—Acta Physiol. scandinav., 1953, 29, 108, 1.
22. Wakim K. G. a. Essex H. E.—Circulation, 5, 1952, 370.
23. Whelan R. F. a. Lande I. S.—Brit. Med. Bull., 1963, 19, 2, 125.

Надійшла до редакції  
30.VII 1966 р.

## О разграничении прямого и рефлекторного действия адреналина и норадреналина на сосуды конечности

Е. Ф. Стоян

Лаборатория физиологии кровообращения Института физиологии  
им. А. А. Богомольца АН УССР, Киев

### Резюме

В опытах на наркотизированных кошках и собаках с помощью метода резистографии изучались механизмы действия различных доз катехоламинов на тонус сосудов конечности.

Эксперименты с искусственным удлинением экстракорпорального пути кровотока в конечности с помощью змеевика, опыты с денервацией конечности и сравнение реакций периферического сопротивления сосудов на внутривенное и внутриартериальное введение адреналина и норадреналина показали, что в механизме расширения сосудов конечности при введении малых доз адреналина можно различать прямое и рефлекторное влияние на тонус сосудов. Расширение сосудов при внутривенном введении малых доз норадреналина имеет рефлекторный характер.

## On Differentiation of the Direct and Reflex Adrenaline and Noradrenalin Action on Extremity Vessels

E. F. Stoyan

Laboratory of physiology of circulation, the A. A. Bogomoletz Institute  
of Physiology, Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

### Summary

In experiments on narcotized cats and dogs the mechanisms of the action of various doses of cachetolamines on the tone of the extremity vessels were studied by resistography method.

The experiments with artificial lengthening of the extracorporeal blood flow pathway in the extremity by means of coil tube, and those with denervation of the extremity and comparison of the response of the vessel peripheral resistance to the intravenous and intraarterial injection of adrenaline and noradrenaline showed that in the mechanism of the vasodilatation in the extremity the direct and reflex effect on the vessel tone, may be distinguished at injecting small doses of adrenaline. The vaso dilatation have reflex nature at intravenous injecting small doses of noradrenaline.