

Вплив натрійгалату і деяких інших поліфенолів на системний артеріальний тиск і тонус судин скелетної мускулатури кішок

В. А. Барабой, О. П. Стоян

*Відділ радіаційної біофізики Інституту фізіології
ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Київ*

Раніше одним з нас [2, 3, 5] було показано, що натрійгалат та інші фенольні сполуки рослинного походження (комплекс катехинів чаю, пірогалол, рутин, кверцетин, галаскорбін та ін.) діють адреналіноподібно на ряд показників життєдіяльності організму: на ритмічну спонтанну активність і тонус мускулатури кишечника і матки кроликів, на вміст глюкози в крові, на амплітуду і частоту скорочень серця холонокровних перфузованого *in situ*. Водночас із власним адреналіноподібним ефектом рослинні поліфеноли, внаслідок притаманних їм антиокислювальної активності і здатності блокувати КОМТ (катехол-О-метилтрансферазу) [4] можуть підсилювати і пролонгувати фізіологічну і токсичну дію адреналіну. Риси подібності у біологічній дії адреналіну і поліфенолів сполучаються з деякими відмінностями в ефектах [3, 13], що, на нашу думку, зумовлено як структурною близькістю (наявністю в їх молекулах спільного ортодифенольного угруповання), так і структурними відмінностями, а також здатністю рослинних фенольних сполук відігравати роль анти-метаболітів адреналіну [3, 4].

Щодо дії на кровеносні судини, то численні природні і синтетичні поліфеноли, в тому числі і галова кислота, зменшують проникність і крихкість їх стінки, мають капіляррозміцнюючу, Р-вітамінну дію [7, 10, 16, 19, 20]. Ефект адреналіну якісно аналогічний, але більш короткочасний [20]. Водночас гемодинамічна дія рослинних і тваринних поліфенолів різна. Для адреналіну характерна фазність дії, зміна пресорного і депресорного ефектів. Галаскорбін, введений повторно через рот, дещо знижує артеріальний тиск, особливо при підвищеному його вихідному рівні.

Внутрішнє введення натрійгалату наркотизованим кішкам у широкому діапазоні доз (60—2000 мг/кг) викликає лише незначні і нерізкі коливання загального артеріального тиску, незважаючи на закономірне і зростаюче з дозою зниження судинного тонусу. Ефіри галової кислоти, що мають значно вищу токсичність, викликають різке і глибоке, хоч і нетривале зниження тиску у дозах 60—100 мг/кг [8]. Можна вважати, що при застосуванні натрійгалату периферичний гіпотонічний ефект у певному діапазоні доз компенсується, певно, за рахунок стимуляції серцевої діяльності, про що посередньо свідчать наші пізніше одержані дані [3].

Метою цього дослідження було порівняльне вивчення дії адреналіну, натрійгалату та деяких інших поліфенолів (пірогалолу, комплексу катехинів чаю) на загальний артеріальний тиск і тонус судин скелетних

м'язів кішок. Відомо [12], що в умовах перфузії судин кінцівки кішки (методом резистографії) вдається одержувати, залежно від дози внутрішньо введеного адреналіну, депресорний (0,1—1 мкг/кг) або пресорний (понад 5 мкг/кг) ефект. При внутріартеріальному введенні ті самі ефекти вдається спостерігати при менших дозах — відповідно 0,001—0,01 мкг і понад 0,1 мкг .

Методика експериментів

У першій частині роботи, виконаній на 20 кішках вагою 2,5—4 кг , під внутріочеревинним нембуталовим наркозом (40—45 мг/кг), досліджували вплив внутрішньовенних ін'єкцій натрійгалату (60 і 300 мг/кг) на тиск у загальній сонній артерії і дихання та на гемодинамічні ефекти адреналіну (15 мкг/кг внутрішньо). У частині експериментів досліджували також вплив внутрішньовенних введення препарату катехінів чаю (60 і 300 мг/кг), люб'язно наданого нам проф. М. Н. Запрометовим (Інститут фізіології рослин ім. К. А. Тімірязєва). Адреналін-гідрохлорид (1:1000) безпосередньо перед введенням розводили десятиразово фізіологічним розчином. У трьох дослідках вивчали вплив ін'єкцій аскорбінової кислоти (60 мг/кг) і цистеаміну $\cdot \text{HCl}$ (60 мг/кг , перераховуючи на основу), одержаного нами від Ф. Ю. Рачинського (ВМА ім. С. М. Кірова).

У другій частині роботи, проведеної на 16 кішках вагою 2,5—4,2 кг методом резистографії [14—15] в умовах перфузії судин задньої кінцівки тварин, реєстрували перфузійний тиск (зрушення якого характеризують зміни периферичного опору кровоструменю в судинах кінцівки) і загальний артеріальний тиск. Адреналін $\cdot \text{HCl}$ у водному розчині вводили в різних дозах у стегнову артерію. Натрійгалат у водному розчині, що виготовляється *ex tempore*, вводили внутрішньо (0,3—240 мг/кг) або внутріартеріально (0,1—1 мг). У частині експериментів вивчали також дію на тонус судин кінцівки ін'єкцій пірогалолу (1—20 мг/кг) і комплексу катехінів (1—10 мг/кг).

Результати досліджень та їх обговорення

Для одержання порівнянних результатів при повторних введеннях адреналіну і вивчення впливу на їх ефект натрійгалату та інших препаратів ми обрали дозу адреналіну 15 мкг/кг . За даними Батрака [6], повторні внутрішньовенні ін'єкції адреналіну в дозі 0,016 мг/кг дають однотипну і добре виражену двофазну реакцію артеріального тиску. У раніше проведених експериментах на трьох кішках ми виявили, що адреналін (15 мкг/кг) викликає спочатку фазу підвищення артеріального тиску (на 50—70 мм рт. ст.) тривалістю 1,5—2,5 хв , потім депресорну фазу (2—3 хв). Одночасно з початком пресорної фази розвиваються зміни дихання, згодом дихання поступово відновлюється. Повторні введення адреналіну з проміжками 12—15 хв дають цілком аналогічну реакцію, без явищ кумуляції або звикання (рис. 1, А). Лише після шостої-сьомої ін'єкції адреналіну спостерігалось деяке зменшення амплітуди і збільшення тривалості фаз реакції (рис. 1, А). Це дає нам право розглядати зміни реакції на адреналін, що розвиваються на фоні введення натрійгалату, цистеаміну тощо, як виявлення їх дії, а не як результат інтерференції ефектів повторних введення самого адреналіну.

Введення натрійгалату (60 і 300 мг/кг), як і в попередніх наших дослідженнях [8], не викликало достовірних змін кров'яного тиску. Одночасне, в одному шприці, об'ємом 3—5 мл , введення натрійгалату (60 мг/кг) і адреналіну (15 мкг/кг) викликало характерну для адреналіну двофазну реакцію. Її особливість у даному випадку полягала в тому, що величина пресорної реакції була більша, ніж при введенні самого адреналіну, на 10—15 мм рт. ст. (тобто приблизно на 20%), а тривалість кожної фази збільшувалась у два-три рази. Ці ефекти можна трактувати як виявлення антиокислювальної дії натрійгалату, як наслідок стабілізації адреналіну в крові.

Адреналін, введений через 1,5—3 хв після ін'єкції натрійгалату, давав реакцію, що майже не відрізнялася від вихідної. Проте при наступ-

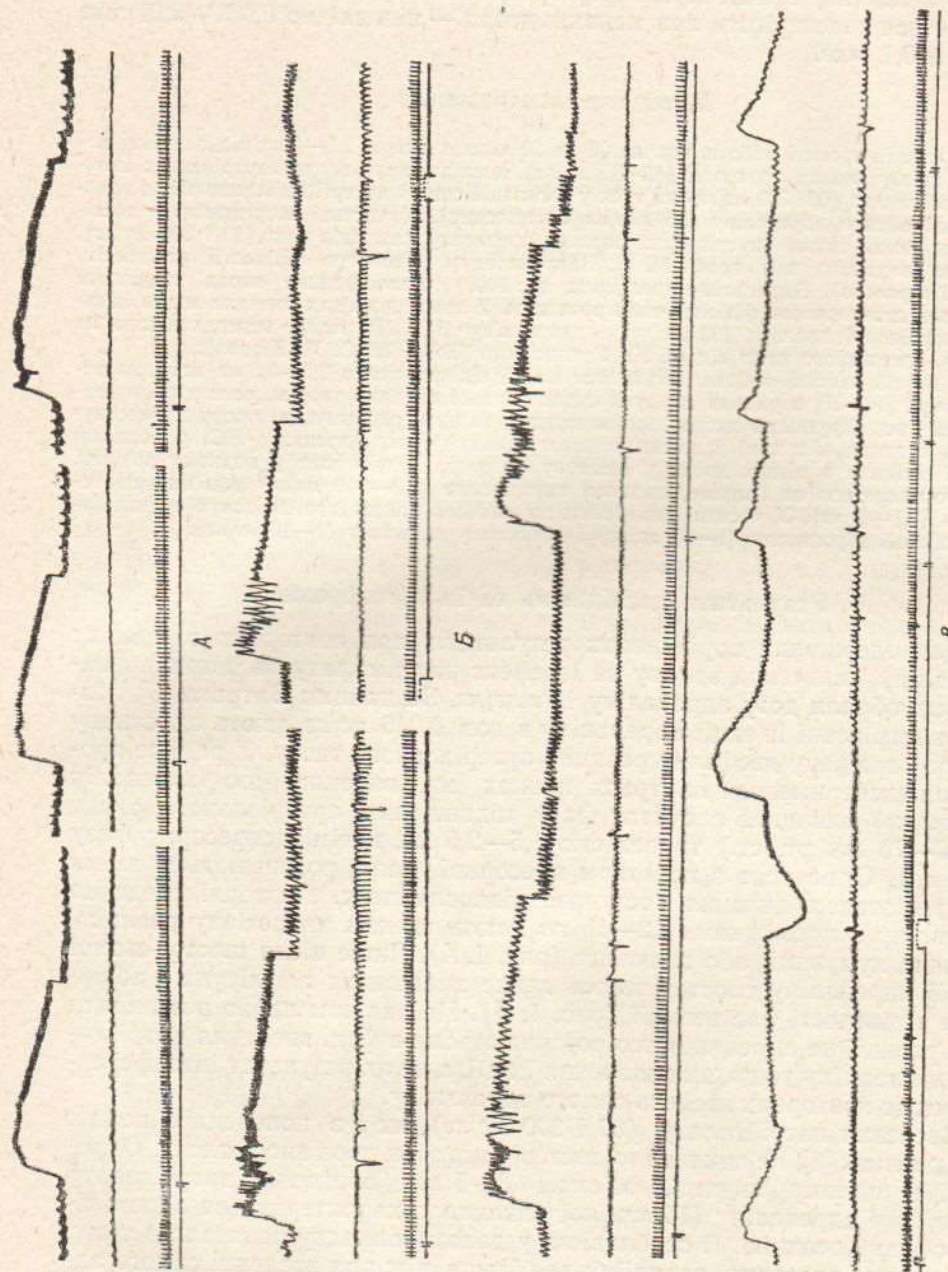


Рис. 1. Вплив адrenaлiну (0,015 мг/кг), натрієгалату (60 мг/кг), цистеаміну (60 мг/кг) на системний артеріальний тиск і дихання у наркотизованих кішок.

Запис зверху вниз: тиск у сонній артерії; дихання; відмітка часу (2 сек); відмітка введення. А — повторне (через 15 хв) введення адrenaлiну. Показано перше, шосте і восьме введення. Б — адrenaлiн; натрієгалат; адrenaлiн через 16 і 30 хв після введення натрієгалату. В — адrenaлiн; цистеамін; адrenaлiн через 15, 30 і 45 хв після введення цистеаміну.

них
деяк
збіль
15—
раху
чи до
налі
про
набл

лату.
тран
ваці
тьом
інши
денн
рігал
наші
ний
досл
збіль
шен
лато
30 м
кисл
лені
корб
зміні

засіб
і тр
Тимч
чем
вості

введе
20—
і тр
адre
менш
для
валі
на н
нічев

літич
денн
дії ц

часті
ефек
зації
15—
хара

Запис зверху вниз: тиск у сонній артерії; дихання; відмітка часу (2 сек); відмітка введення. А — повторне (через 15 хв) введення адреналіну; Б — адреналін; натріягалат; адреналін через 16 і 30 хв після введення натріягалату. В — адреналін; цистамін; адреналін через 15, 30 і 45 хв після введення цистаміну.

В адреналіноподібній дії натрійгалату можна, на підставі першої частини наших експериментів, розрізнити негайний ефект, спільний з ефектом аскорбінової кислоти (і цистеаміну), який є наслідком стабілізації адреналіну в крові, і відставлений ефект (що виявляється через 15–45 хв після введення натрійгалату), який має більш специфічний характер і зумовлений, на нашу думку, оборотною блокадою КОМТ.

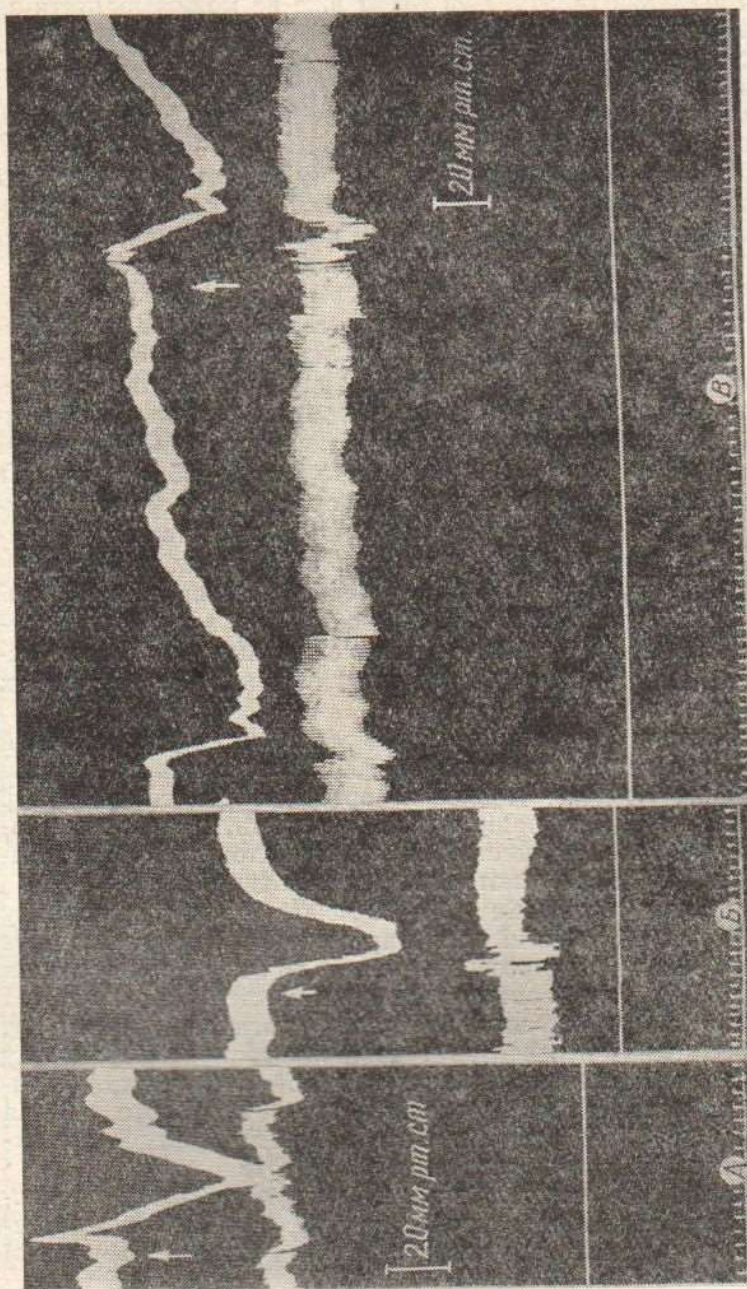


Рис. 2. Вплив натрійгалаату, комплексу катехінів чаю і пірогалолу на системний артеріальний тиск і перфузійний тиск у стегновій артерії наркотизованих кішок.

Запис зверху вниз: перфузійний тиск; загальний артеріальний тиск; нульова лінія; відмітка часу (20 сек).
 А — натрійгалаат (0,1 мг) введений у перфузовану стегнову артерію кішки. Б — натрійгалаат (5 мг/кг) введений внутрішньо. В — комплекс катехінів чаю (5 мг/кг) і пірогалол (5 мг/кг) введені внутрішньо.

особ
част

ний
кінц
20,0;
ричв
зою
ленн

Р
А
че
пі

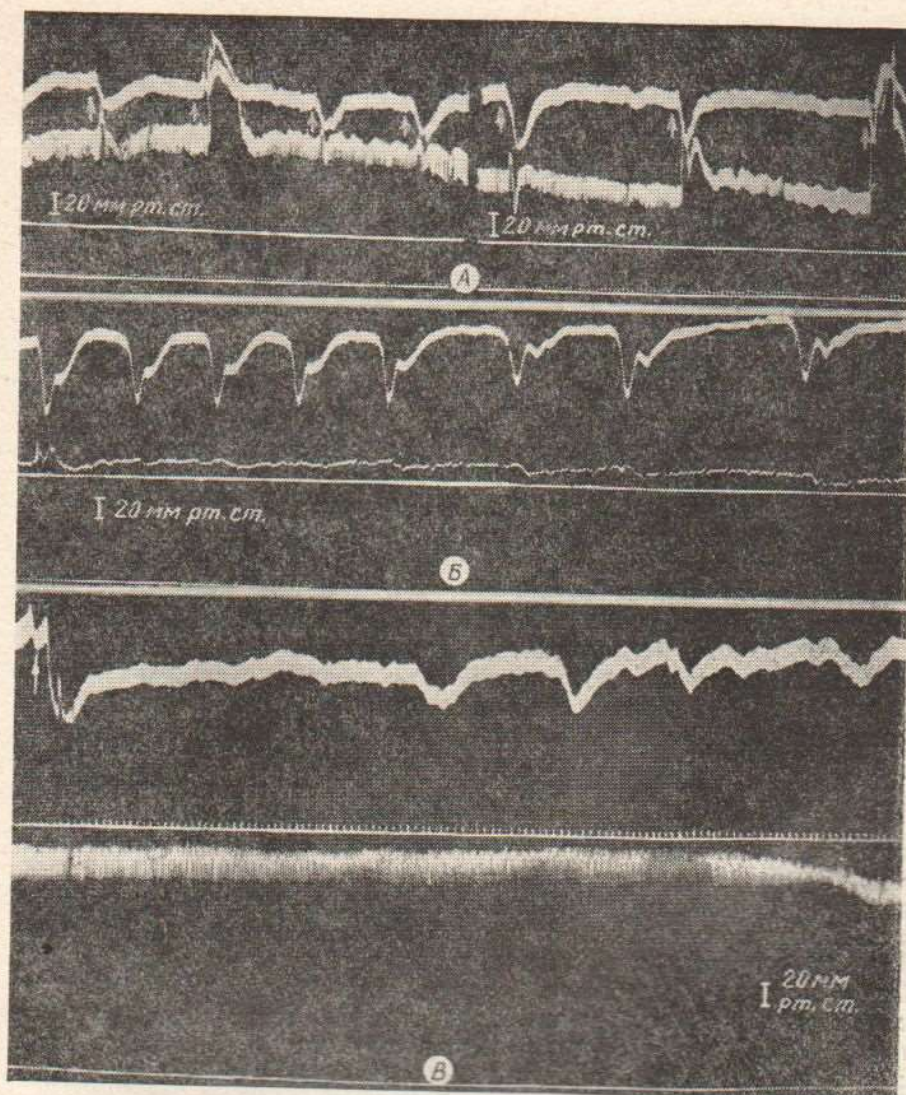


Рис. 3. Вплив внутрішньо введених адреналіну і натрійгалату на загальний і перфузійний артеріальний тиск.

А — адреналін (0,2; 2 і 10 мг/кг); натрійгалат (0,2 і 1 мг/кг); адреналін (0,2; 2 і 10 мг/кг) через 20 хв після введення натрійгалату. Б — адреналін (1 мг/кг) одноразово через 30 хв після введення натрійгалату (10 мг/кг). В — натрійгалат (0,25 мг/кг); натрійгалат (0,25 мг/кг) через 10 хв після першого введення.

З метою перевірки і уточнення цього висновку і глибшого вивчення особливостей дії натрійгалату на гладкі м'язи судин ми провели другу частину дослідження.

Насамперед вивчали власну дію натрійгалату на тонус (периферичний опір) судин скелетної мускулатури в умовах перфузії судин задньої кінцівки кішки. Натрійгалат у широкому діапазоні (0,3; 1,0; 5,0; 10,0; 20,0; 60,0; 120,0; 240,0 мг/кг) викликає короточасне зниження периферичного опору судин. При цьому не виявлено чіткої залежності між дозою і величиною ефекту. Одночасно, при рівних умовах, попереднє окислення препарату в розчині до появи жовто-зеленого забарвлення сприя-

ло розвиткові швидшої і глибшої депресорної реакції судин кінцівки. Введення натрійгалату ($0,01-1 \text{ мг/кг}$) у перфузовану стегнову артерію також викликало закономірну депресорну реакцію (рис. 2). Щодо загального артеріального тиску, то його реакції на введення галату, як і в попередніх наших дослідях, не було відзначено.

При зіставленні ефектів адреналіну і натрійгалату було видно, що дія натрійгалату, незалежно від дози, на судини кінцівки кішки збігається з ефектом малих доз адреналіну ($0,1-1 \text{ мкг/кг}$) і може бути охарактеризована як депресорна (що знижує опір стінки м'язових судин). Аналогічно діють комплекс катехінів чаю і пірогалол (рис. 2, В). Більші дози адреналіну, особливо понад 5 мкг/кг , викликали вже пресорну реакцію, як і було показано раніше [12].

Як і в першій частині роботи, був виявлений і вплив натрійгалату на наступні введення адреналіну. На рис. 3, А представлені результати введення різних доз адреналіну ($0,1$; 2 і 10 мкг/кг) до і через 20 хв після введення натрійгалату. Виразно видно, що реакція загального і перфузійного тиску на кожну дозу адреналіну достовірно збільшується на фоні попереднього введення натрійгалату. Підвищується амплітуда як реакції звуження (10 мкг/кг), так і розширення ($0,2-2 \text{ мкг/кг}$) судин. Описаний ефект спостерігали протягом $10-40 \text{ хв}$ після введення натрійгалату. Аналогічно діяв пірогалол. Натрійгалат у дозі $0,01 \text{ мг}$, введений внутріартеріально, виразно посилював реакцію розширення судин кінцівки на адреналін ($0,001 \text{ мкг/кг}$). Ми гадаємо, що потенціюючий ефект натрійгалату і пірогалолу щодо наступної дії адреналіну на судини м'язів найбільш раціонально можна пояснити з позицій інгібіторного впливу цих препаратів на КОМТ і розглядати як додатковий доказ цього впливу.

Нарешті, заслуговує на увагу і спеціальне вивчення реакції, яку ми спостерігали на трьох кішках при повторному введенні адреналіну на фоні попередньої ін'єкції натрійгалату і на двох кішках після повторного введення натрійгалату (рис. 3, Б, В). В усіх цих дослідях введення натрійгалату так своєрідно впливало на судинну систему тварин, що наступне (через $15-30 \text{ хв}$) введення адреналіну або повторної дози натрійгалату викликало розвиток багаторазової хвилеподібної реакції зниження перфузійного тиску на фоні поступового підвищення тону судин кінцівки. Загальний артеріальний тиск виявляв при цьому тенденцію до зниження. Реакцію спостерігали як при внутрішньому, так і при внутріартеріальному введенні натрійгалату. Механізм її нез'ясований. Більш глибоке її вивчення становить самостійний інтерес.

Висновки

1. Натрійгалат ($0,3-240,0 \text{ мг/кг}$, внутрішньо наркотизованим кішкам) не спричиняє достовірного впливу на загальний артеріальний тиск. Перфузійний тиск реагує, незалежно від дози, закономірною депресорною реакцією, подібно до ефекту малих доз адреналіну. Аналогічно діють пірогалол і комплекс катехінів чаю.

2. Спільне введення натрійгалату (60 і 300 мг/кг), як і аскорбінової кислоти (60 мг/кг) і цистеаміну $\cdot \text{HCl}$ (60 мг/кг), з адреналіном ($0,015 \text{ мг/кг}$) приводить до збільшення і подовження пресорної і депресорної фаз дії адреналіну на загальний артеріальний тиск внаслідок стабілізуючої дії антиоксидантів на адреналін.

3. Введення натрійгалату так змінює реактивність судинної системи щодо адреналіну, що через $10-40 \text{ хв}$, оптимально через $20-30 \text{ хв}$ після введення натрійгалату з боку як загального, так і перфузійного тиску спостерігають підвищену реакцію на ту саму дозу адреналіну. Цей від-

ставлений потенціюючий ефект може бути пов'язаний з тимчасовою блокадою катехол-О-метилтрансферази, ферменту, що метилує молекулу катехоламінів.

4. Адренолітичний ефект цистеаміну (20—60 мг/кг) виявляється у зменшенні реакції загального артеріального тиску на адреналін (0,015 мг/кг), введений через 15—45 хв після цистеаміну.

Література

1. Арбузов С. Я., Барышников И. И., Генералов В. И., Мухин Е. А.—Труды Всес. конфер. по мед. радиол. Клиника и терапия лучевой болезни. М., 1957, 71.
2. Барабой В. А.—Укр. біохім. журн., 1965, 37, 4, 579.
3. Барабой В. А.—Труды I Всес. симпоз. по фенольным соединениям. М., 1967.
4. Барабой В. А.—Фізіол. журн. АН УРСР, 1967, 13, 6.
5. Барабой В. А., Молдавская С. И.—Врач. дело, 1966, 1, 71.
6. Батрак Г. Е.—Бюлл. exper. биол. мед., 1947, 24, 12, 444.
7. Биофлавоноиды и проницаемость капилляров. ИИЛ, М., 1957, 204.
8. Городецкий А. А., Барабой В. А.—Противолучевые свойства галлатов. Изд. АН УССР, 1963, 100.
9. Журавлев А. И.—В сб.: «Роль перекисей и кислорода в начальных стадиях радиобиологического эффекта». Изд. АН СССР, М., 1960, 55.
10. Запрометов М. П.—Биохимия катехинов. Наука, М., 1964, 295.
11. Кузнецов В. И., Танк Л. И.—Фармакол. и клин. применение аминотиолов. Медицина, М., 1966, 22.
12. Стоян О. П.—Фізіол. журн. АН УРСР, 1966, 12, 1, 34.
13. Хаджай Я. И.—Труды I Всес. симп. по фенольным соединениям. М., 1967.
14. Хаятин В. М.—Физиол. журн. АН СССР, 1958, 44, 7, 645.
15. Хаятин В. М., Данчаков В. М., Цатуров В. Л.—Бюлл. exper. биол. мед., 1958, 45, 2, 117.
16. Шамрай Е. Ф. (ред.) — К проблеме взаимодействия витаминов С и Р. Госмедиздат УССР, 1962, 275.
17. Axelrod J.—Physiol. Revs., 1959, 39, 4, 751.
18. Vaseq T. M.—Chemical Protection Against Ionizing Radiation. Ch. C. Thomas Publ., 1965, 328.
19. Böhm K.—Arzneimittel-Forsch. 1960, 10, 6, 468.
20. Lavollay J., Neumann J.—In: The Pharmacology of Plant Phenol. Acad. Press, 1959, 103.
21. Udenfriend S., Creveling C. R., et al.—Arch. Biochem., 1959, 84, 1, 249.

Надійшла до редакції
27.XII 1967 р.

Действие натрийгаллата и некоторых других полифенолов на системное артериальное давление и тонус сосудов скелетной мускулатуры кошек

В. А. Барабой, Е. Ф. Стоян

Отдел радиационной биофизики Института физиологии
им. А. А. Богомольца АН УССР, Киев

Резюме

На 20 кошках под нембуталовым наркозом показано, что внутривенное введение натрийгаллата (60 и 300 мг/кг) не оказывает достоверного влияния на артериальное давление. При введении совместно с адреналином (15 мкг/кг) — несколько увеличивает амплитуду прессорной реакции последнего и значительно увеличивает продолжительность обеих фаз. Введение той же дозы адреналина через 1,5—3 мин после галлата давало реакцию обычной величины и длительности, а через 15, 30, 45 мин наблюдалось увеличение амплитуды и длительности реакции на адрена-

лин. Этот эффект не может быть объяснен антиокислительными свойствами галлата и косвенно свидетельствует, по мнению авторов, о способности натрийгаллата обратимо блокировать катехол-О-метилтрансферазу; максимум последнего эффекта наблюдается через 20—30 мин после введения препарата [4].

Цистеамин при совместном введении с адреналином также усиливает эффект, но угнетает реакцию на адреналин при введении последнего через 15—45 мин. При общности антиокислительных свойств цистеамин и натрийгаллат противоположно влияют на эффект адреналина. Собственное действие цистеамина состоит в снижении артериального давления на 20—60 и более мм рт. ст.

На 16 кошках методом резистографии исследовалось влияние натрийгаллата (0,3—240 мг/кг) на периферическое сопротивление сосудов задней конечности в условиях перфузии. Обнаружена закономерная депрессорная реакция сосудов конечности, сравнимая с эффектом малых доз (0,1—1 мкг/кг) адреналина, при введении натрийгаллата, а также комплекса катехинов чая (1—10 мг/кг) и пирогаллола (1—20 мг/кг) внутривенно и в перфузируемую артерию. Окисление галлата увеличивало его депрессорную активность.

На трех кошках при введении адреналина после галлата и на двух кошках после двукратного введения галлата описана повторная волнообразная реакция снижения перфузионного давления, вызванная, очевидно, временной блокадой процесса инактивации адреналина.

Effect of Sodium Gallate and Some Other Polyphenols on Systemic Arterial Pressure and Tone of Vessels of the Skeletal Muscles of Cats

V. A. Baraboy, E. F. Stoyan

*Division of Radiation Biophysics, the A. A. Bogomoletz Institute,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev*

Summary

It is shown in the experiments with 36 narcotized cats that sodium gallate (0.3—300 mg/kg), being injected intravenously without affecting on the systemic pressure, decreases pressure in the perfused artery of the cat's extremity. This effect coincides with the action of the small doses (0.1—1 µg/kg) of adrenaline. Being injected simultaneously with adrenaline, gallate intensifies and lengthens the pressing reaction of the last, probably, owing to the antioxidative action (cysteamine and ascorbic acid react analogically).

In 15—45 min after gallate the reaction on adrenaline also intensifies, probably, owing to the temporary blockade of catechol-o-methyltransferase by sodium gallate. The same effect is obtained with the catechol and pyrogallol complex, but cysteamine and ascorbic acid do not give this effect. The preliminary oxidation of sodium gallate intensifies its depression effect. The extension of vessels of cat's extremity causes the complexes of catechols (1—10 mg/kg) and pyrogallol (1—20 mg/kg) as well.

The injection of adrenaline on a phone of gallate in some experiments caused the wavy reaction of lowering the perfusion pressure, probably, by gallate blockade (1—20 mg/kg) the process of adrenaline inactivation.