

I. Soloviev

REGIME UNDER
CELETAL
XEMIA

concentrated parameters shown
muscles accompanied by exercises
h vascular muscles. Moreover,
ansitional period from rest to
oxygen regime of vascular wall
ial hypoxemia. The data obtai-
ta on vascular reactions under
nation of exercise hyperemia in

2 ы

менения реактивности сосуди-
енации перфузата.— Физиол.

орода на электрические и со-
л. АН СССР, 1969, 189, № 3,

ций на изменения кислородно-
Киев, 1973. 36 с.

кратительные эффекты симпа-
разных уровнях оксигенации
493.

инаміки за дефіцитом кисню в
—265.

revich M. I., Bershtein S. A.,
of vascular smooth muscles ef-
armacology of smooth muscle:

юзной окклюзии на гемодина-
Физиол. журн. СССР, 1970, 56,

др. Моделирование динамики
тика и вычислительная техни-
54—61.

ка, 1973. 325 с.
обращения. Л.: Наука, 1967.

следования сложных физиоло-
2.

ости переходных процессов в
ия оптимальных решений. Ки-

мышц.—Итоги науки и тех-
3, с. 46—106.

№ 23 Международной комис-
496 с.

or of the vasodilatation in ske-
—J. Physiol., 1972, 222, N 2,

inst oxygen being the primary
39, 216, N 4, p. 788—793.

in autoregulation of blood flow
1951—1954.

ension, oxygen uptake and oxy-
34, 206, N 4, p. 858—866.

Поступила в редакцию
15.IX 1980 г.

УДК 612.13—612.213:615:711.7

М. А. Навакатилян, В. А. Цыбенко

КИНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АДРЕНАЛИНА, НОРАДРЕНАЛИНА И ИЗАДРИНА С АДРЕНОРЕЦЕПТОРАМИ МАЛОГО И БОЛЬШОГО КРУГОВ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Несмотря на то, что для описания взаимодействия активных ве-
ществ с сосудистыми рецепторами предложен ряд формул [4, 8, 10],
в основе которых лежит кинетическая теория Михаэлиса — Ментен,
влияние ряда катехоламинов на кровообращение изучено, в основном,
качественно, без расчета кинетических констант [1, 11] и, естественно,
без проведения сравнительного анализа констант для рецепторов ма-
лого и большого круга. В настоящее время есть данные об отличии
адренорецепторов малого и большого кругов кровообращения [9], и
подобный анализ мог бы помочь в выяснении природы этого отличия.
На наш взгляд, применение математического аппарата сдерживалось
недостаточной адекватностью существующих методов расчета [12].
Поэтому цель данной работы — с помощью предложенного нами более
адекватного метода вычисления кинетических констант [5] дать коли-
чественную оценку влияния адреналина, норадреналина и изадрина
(изопропилинорадреналина) на адренорецепторы малого и большого
кругов кровообращения.

Методика исследований

В острых опытах на семи собаках различного возраста и пола массой 6—30 кг
под нембуталовым наркозом (30—40 мг/кг) исследовали влияние адреналина, норадре-
налина и изадрина на давление в обоих кругах кровообращения. Через катетеры, вве-
денные в бедренную артерию и правый желудочек сердца, регистрировали системное
артериальное давление и давление в правом желудочке, по которому судили о систо-
лическом давлении в легочной артерии. Запись осуществляли электроманометром ЭМГ-01
на регистраторе физиографа-068. Катехоламины вводили в бедренную вену, в каждом
опыте по 8—10 раз в дозах от 0,1 до 100 мкг/кг. Для анализа результатов рассчитывали
кинетические константы P_m и K по формулам [4] для описания реакции катехоламинов
с сосудистыми рецепторами при протекании реакций первого (1) или второго (2)
порядков:

$$y = \frac{P_m \cdot x}{K + x} \quad (1), \quad y = \frac{P_m \cdot x^2}{K + x^2}, \quad (2)$$

где y — реакция давления на введение вещества; x — доза; P_m — константа, равная
максимально возможной реакции на вещество и пропорциональная количеству рецепто-
ров в русле; K — кажущаяся константа диссоциации комплекса катехоламина с адрено-
рецептором. Кроме того, определяли эффективность реакции $E = P_m/2K$. По [4] параметр
 K входит в формулу (2) во 2-й степени, однако вывод формул из кинетических уравне-
ний Михаэлиса — Ментен дает выражение в 1-й степени [8]. В качестве реакции y бра-
ли разницу между давлением до введения вещества и после него.

Для расчета кинетических констант был применен предложенный нами ранее [5]
машинный метод аппроксимации экспериментальных данных. Поскольку метод не тре-
бует преобразования исходной формулы в линейную зависимость, он был назван «пря-
мым». Это свойство метода обуславливает его преимущество перед остальными и по-
зволяет получить значения констант, как угодно близко приближающиеся к истинному,
т. е. фактически найти истинные значения параметра. Машинное вычисление параметра
 K проводили с точностью не менее чем до 0,001 мкг/кг. Результаты аппроксимации обра-
батывали по критерию знаков и по t -критерию Стьюдента с отбраковкой выскакиваю-
щих вариант по специальным таблицам [7].

Манухин [4] в качестве параметра y для аппроксимации рекомендует брать абсолютную величину давления на максимуме адренергической реакции, чтобы избежать влияния изменяющейся в процессе опыта фоновой величины давления. Однако такой прием означает, что мы допускаем в отсутствие введенного катехоламина наличие определенной реакции со стороны сосудов (равной фоновой величине давления). Это должно неминуемо нарушить точность расчетов. Мы полагаем, что несмотря на колеблющийся фоновый уровень, правильнее использовать для расчетов прирост давления по отношению к исходному уровню. Для решения этого вопроса было проведено вычисление кинетических констант по экспериментальным точкам, соответствующим абсолютным значениям давления и значениям прироста давления в большом круге кровообращения в ответ на введение адреналина и норадреналина. Для оценки точности аппроксимации рассчитывали суммы квадратов отклонений (СКО) экспериментальных точек от теоретической кривой. Расчеты подтвердили нашу точку зрения: при аппроксимации по изменениям давления точность выше (СКО — меньше) в 1,2—7,4 раза.

Определение порядка реакции для какого-либо процесса сводится к выбору из совокупности формул, описывающих реакции разного порядка, той, которая более точно отражает экспериментальные данные. Для подобного выбора широко используется построение по экспериментальным точкам графика зависимости в преобразованных координатах [4, 8, 10]. Применительно к сосудистым реакциям чаще всего решается вопрос о реакции 1 или 2 порядка (подразумевается, что при реакции 1 порядка сосудистый рецептор активируется одной молекулой вещества, а при реакции 2 порядка — двумя). При этом строится график зависимости в двойных обратных координатах ($1/y$ от $1/x$ или от $1/x^2$), соответствующих преобразованию уравнений (1) и (2) в линейную форму методом Лайнуивера — Берка [12]. Уравнение, для которого график в обратных координатах больше походит на прямую линию, и считается описывающим исследуемую экспериментальную зависимость. Такой же метод оценки адекватности теоретической формулы предлагают и некоторые статистики [6]. При этом не учитывается, что из-за разброса экспериментальных точек при переходе к преобразованным координатам исходная зависимость искажается, что ведет к ошибкам при вычислении констант [5] и должно сказаться на определении порядка реакции. Для доказательства этого положения были рассчитаны константы уравнений (1) и (2) методом Лайнуивера — Берка и прямым методом, и определена в каждом случае величина СКО. Наиболее пригодным для описания считали уравнение (1 или 2), расчет по которому давал минимальную СКО. Поскольку предложенный нами прямой метод дает точное решение, (т. е. истинное математическое значение порядка), он использовался как эталон для оценки способа Лайнуивера — Берка. Оказалось, что метод Лайнуивера — Берка в 25 % случаев (10 из 40) дает ошибку в определении порядка реакции.

Результаты исследований и их обсуждение

Использование прямого метода показало, что основная масса реакций (34 из 40) лучше описывается формулой (1). Первоначально мы предположили, что часть реакций в наших исследованиях, как и в экспериментах Турпаева [8], имеет 2-й порядок. Однако, отбросив по 2—3 экспериментальные точки в каждом случае и проведя повторную аппроксимацию, мы получили неожиданный результат. Порядок реакции оказался нестабильным: часть случаев стала лучше описываться формулой (1), а часть — формулой (2), хотя по-прежнему большинство случаев (28 из 40) лучше описывалось выражением (1). По-видимому, вариабельность экспериментальных точек вносит какую-то долю случайности в определение порядка реакции, тем большую, чем меньше число экспериментальных точек, что и обуславливает некоторый процент ошибочных определений порядка. Учитывая это, мы полагаем, что и в наших опытах, и, по-видимому, в опытах Турпаева все реакции в действительности протекают по механизму реакций 1 порядка, и в дальнейшем рассчитывали константы, исходя из формулы (1).

При введении исследуемых катехоламинов в легочном русле развивались выраженные прессорные реакции, сила и длительность которых зависела от дозы вводимого вещества. В большом круге кровообращения изадрин вызывал депрессорный, а адреналин и норадреналин — прессорный эффекты. По экспериментальным точкам были рассчитаны кинетические константы, значения которых приведены в таблице.

Наименьшее значение ратно пропорциональное а на, а наибольшее — для стант K наблюдалось и в В легочном русле K для из ($t=3,06$; $p<0,05$) и нор

Значения кинетических констант

Вещество	Статистические показатели
Изадрин	$M \pm m$ n
Адреналин	$M \pm m$ n
Норадреналин	$M \pm m$ n

Вещество	Статистические показатели
Изадрин	$M \pm m$ n
Адреналин	$M \pm m$ n
Норадреналин	$M \pm m$ n

K — мкг/кг; P_m — гПа; E — гПа · кг/м

В большом круге величина реналина ($t=5,26$; $p<0,001$) налина ($t=1,98$; $p<0,1$).

Величина максимального у испытанных нами веществ адреналина и норадреналина. Поскольку изадрин вызывает соответствующее значение I

Эффективность реакции для изадрина, чем для адреналина ($t=2,83$; $p<0,05$), а в бо абсолютной величине и отлитак и в больших кругах кровообращения не отличались по абсолютности должны быть вызваны рецепторами.

Сравнительный анализ сосудистого русла показал, что для изадрина значения констант ниже, а для норадреналина — выше, однако это различие достаточное для различия в действии

аппроксимации рекомендует брать абсолютной реакции, чтобы избежать влияния давления. Однако такой вид катехоламина наличие определенной величины давления). Это должно, что несмотря на колеблющийся характер прироста давления по отношению было проведено вычисление и, соответствующим абсолютным в большом круге кровообращения и оценки точности аппроксимации экспериментальных точек от теоретических: при аппроксимации по изм-

2—7,4 раза. процесса сводится к выбору из порядка, той, которая более точно о выбора широко используется зависимости в преобразованных координатах чаще всего решается во-при реакции 1 порядка сосудистой при реакции 2 порядка — двумя). братных координатах ($1/y$ от $1/x$ ений (1) и (2) в линейную форму оторого график в обратных координатах описывающим исследуемую адекватности теоретической и этом не учитывается, что из-за преобразованным координатам ис-м при вычислении констант [5]. Для доказательства этого поло-2) методом Лайнуивера—Берка и ичина СКО. Наиболее пригодным оторому давал минимальную СКО. нное решение, (т. е. истинное ма-эталон для оценки способа Лай-Берка в 25 % случаев (10 из 40)

Обсуждение

о, что основная масса реак-ой (1). Первоначально мы исследованиях, как и в экс-Однако, отбросив по 2—3 и проведя повторную ап-езультат. Порядок реакции а лучше описываться фор-по-прежнему большинство ижением (1). По-видимому, исит какую-то долю случай-ольшую, чем меньше число ет некоторый процент оши-, мы полагаем, что и в на-ева все реакции в действи-1 порядка, и в дальнейшем (1).

в в легочном русле разви-ла и длительность которых льшом круге кровообраще-еналин и норадреналин — м точкам были рассчитаны риведены в таблице.

Наименьшее значение кажущейся константы диссоциации — K (обратно пропорциональное адреночувствительности) получено для изадрина, а наибольшее — для норадреналина. Подобное соотношение констант K наблюдалось и в малом, и в большом кругах кровообращения. В легочном русле K для изадрина достоверно ниже, чем для адреналина ($t=3,06$; $p<0,05$) и норадреналина ($p<0,05$ по критерию знаков).

Значения кинетических констант для реакций катехоламинов с адренорецепторами

Вещество	Статистические показатели	Большой круг		
		K	P_m	E
Изадрин	$M \pm m$ n	$0,37 \pm 0,10$ 6	$-70,9 \pm 6,4$ 6	$-100,7 \pm 22,7$ 5
Адреналин	$M \pm m$ n	$1,46 \pm 0,18$ 6	$118,7 \pm 21,5$ 7	$31,7 \pm 4,0$ 7
Норадреналин	$M \pm m$ n	$4,45 \pm 2,06$ 7	$109,2 \pm 21,3$ 7	$20,5 \pm 4,8$ 6
Вещество	Статистические показатели	Малый круг		
		K	P_m	E
Изадрин	$M \pm m$ n	$0,18 \pm 0,05$ 5	$63,3 \pm 18,1$ 6	$112,5 \pm 36,3$ 5
Адреналин	$M \pm m$ n	$5,26 \pm 1,66$ 7	$84,0 \pm 19,6$ 8	$11,1 \pm 2,9$ 6
Норадреналин	$M \pm m$ n	$12,4 \pm 5,8$ 7	$71,6 \pm 19,5$ 7	$9,6 \pm 3,3$ 7

K —мкг/кг; P_m —гПа; E —гПа·кг/мкг.

В большом круге величина K для изадрина отличается от K для адреналина ($t=5,26$; $p<0,001$), и есть тенденция к отличию от норадреналина ($t=1,98$; $p<0,1$).

Величина максимальной реакции (P_m) достоверно не отличалась у испытанных нами веществ для малого круга кровообращения, и у адреналина и норадреналина при действии на системное давление. Поскольку изадрин вызывает депрессорную реакцию в большом круге, соответствующее значение P_m (как и E) отрицательно.

Эффективность реакции E в легочном русле была на порядок выше для изадрина, чем для адреналина ($t=2,79$; $p<0,05$) и норадреналина ($t=2,83$; $p<0,05$), а в большом — была в несколько раз выше по абсолютной величине и отличалась знаком. Учитывая, что как в малом, так и в большом кругах кровообращения величины P_m для разных веществ не отличались по абсолютной величине, различия в эффективности должны быть вызваны, в основном, отличием в сродстве с адренорецепторами.

Сравнительный анализ кинетических констант для разных участков сосудистого русла показал следующее. Величина K для изадрина была ниже, а для норадреналина и адреналина выше, чем в большом круге, однако это различие достоверно только для адреналина ($t=2,28$;

$p < 0,05$). R_m и E для изадрина в большом и малом круге отличались знаком, но не отличались по абсолютной величине. R_m для адреналина (как и для норадреналина) достоверно не отличались в разных кругах кровообращения. Эффективность адренергической реакции на адреналин в большом круге была выше ($t=4,15$; $p < 0,05$), чем в малом. При введении норадреналина E для большого круга также была выше, но отличие не было достоверным ($t=1,90$; $p < 0,1$).

Поскольку R_m и E вычисляются с учетом величин давления, а не количества комплексов катехоламин — адренорецептор, на их значения влияют механические свойства участков сосудистой системы. Это затрудняет их использование для сравнения адренорецепторов различных участков сосудистого русла. Величина K при наличии линейной связи между количеством комплексов катехоламин — рецептор и изменением давления не зависит от механических свойств сосудов и пригодна для сравнения адренорецепторов разных участков.

Как уже упоминалось, значения K для изадрина и норадреналина достоверно не отличались в большом и малом кругах, а для адреналина K в малом круге была выше. Сравнение выявило значительное сходство между обоими участками сосудистого русла по соотношению констант K . И в малом, и в большом круге изадрин обладал наибольшим сродством к адренорецепторам, а норадреналин — наименьшим. Такое соотношение характерно и для других органов, обладающих адренорецепцией [2]. Однако реакция на изадрин в разных кругах кровообращения существенно отличается — она имеет противоположную направленность. Обсуждение этого вопроса [9] привело нас к заключению о сосудистом, а не сердечном генезе реакции давления в малом круге. В интактном организме изадрин действовал на β -рецепторы, а норадреналин и адреналин — на α -рецепторы (эффекты снимались соответственно индералом и фентоламином). При перфузии доли легкого мы обнаружили следующее явление: примерно в 1/3 случаев изадрин уменьшал скорость кровотока, а в 2/3 — увеличивал. Увеличение кровотока блокировалось индералом. Итак, изадрин при действии на β -рецепторы вызывал как сосудосуживающие (у интактных животных), так и сосудорасширяющие (при перфузии) реакции. К сожалению, не удалось подвергнуть анализу с помощью блокаторов феномен снижения скорости кровотока при перфузии в ответ на изадрин. Введение адреналина и норадреналина в условиях перфузии почти всегда давало сосудосуживающую реакцию, блокируемую фентоламином [9]. Можно предположить, что при сосудосуживающей реакции, вызываемой изадринном в условиях перфузии, он так же, как в интактном организме, действовал через β -рецепторы сосудов малого круга, но при изменении условий перфузии направленность эффекта менялась. Подобные явления уже описаны в литературе и трактуются как конформационные переходы одного типа рецепторов в другие [13].

Разнонаправленность эффектов в малом и большом кругах кровообращения при стимуляции β -рецепторов изадринном мы пытались объяснить функциональными различиями между легочными и системными β -адренорецепторами [9]. Однако представленный в данной работе материал о сходстве некоторых констант, характеризующих адренорецепторы большого и малого кругов кровообращения, позволил выдвинуть еще одно предположение. Можно допустить, что сосудистые β -рецепторы в обоих кругах кровообращения идентичны, а различие эффектов связано не с различными свойствами β -рецепторов большого и малого кругов, а с различием в функционировании механизма сопряжения β -адренергического стимула с активностью гладкомышечных во-

локон сосудистой стенки. Е

М. А. Нава

KINETIC ANALYSIS AND NEOEPINEPHRINE OF SYSTEMIC

The changes of blood pressure in response to intravenous injections of epinephrine, norepinephrine, and isoproterenol in anesthetized dogs. The results of catecholamine-adrenoreceptor reactions in different circulations was found for N, where the difference between values of constants for the studied catecholamines, but N constants for the studied catecholamines (depressor reactions). All reactions were studied on the basis of the studied constants' similarity. The results of receptors stimulation in systemic and pulmonary circulation regimes of adrenergic stimulus.

Список

1. Заславская Р. М. Фармакология. Медицина, 1974. 152 с.
2. Комиссаров И. В. Лекарственные средства. 1976, 112 с.
3. Лабри А. Регуляция обменных процессов. 1976, 112 с.
4. Манухин Б. Н. Физиология адренорецепторов. М.: Изд-во АН СССР, 1962. 140 с.
5. Навакатилян М. А. Количественное определение адренорецепторов по уравнениям титрования. Вестник АН СССР, 1976, 52, № 1, с. 1897—1900.
6. Терентьев П. В., Ростова Н. С. Вестник АН СССР, 1977, 52, № 1, с. 1897—1900.
7. Трахтенберг И. М., Сова Р. Е., Лабри А. В. Физиология адренорецепторов лабораторных животных в токе крови. М.: Изд-во АН СССР, 1962. 140 с.
8. Турпаев Т. М. Медиаторная функция адренорецепторов. М.: Изд-во АН СССР, 1962. 140 с.
9. Цыбенко В. А., Навакатилян М. А. Количественное определение адренорецепторов по уравнениям титрования. Вестник АН СССР, 1976, 52, № 1, с. 1897—1900.
10. Ariens E. J. Molecular pharmacology. 1964, 503 p.
11. Hebb C. O., Konzett H. Vasoconstriction in isolated perfused dog lungs. — p. 228—237.
12. Lineweaver H., Burk D. The dependence of reaction rate on concentration. Amer. Chem. Soc., 1934, 56, N 6, p. 658—672.
13. Nikerson M. Adrenoreceptors of the heart. Physiol. Sci. Paris, 1977, 12, p. 78—80.

Кафедра физиологии человека и животных Киевского университета

малом круге отличались чине. P_m для адреналина ичались в разных кругах кой реакции на адрена- (0,05), чем в малом. При та также была выше, но).

величин давления, а не рецептор, на их значения дистой системы. Это за- енорецепторов различных наличии линейной связи — рецептор и изменением сосудов и пригодна для

адрина и норадреналина кругах, а для адреналина ло значительное сходство по соотношению констант ладал наибольшим сред- — наименьшим. Такое со- обладающих адренорецеп- х кругах кровообращения оложную направленность. аключению о сосудистом, алом круге. В интактном , а норадреналин и адре- соответственно индералом мы обнаружили следую- уменьшал скорость кро- ровотока блокировалось -рецепторы вызывал как ак и сосудорасширяющие лось подвергнуть анализу рости кровотока при пер- ина и норадреналина в досуживающую реакцию, предположить, что при дрином в условиях пер- , действовал через β -ре- нении условий перфузии ые явления уже опи- ционные переходы одного

большом кругах крово- адрином мы пытались ду легочными и систем- тавленный в данной ра- характеризующих адре- овообращения, позволил опустить, что сосудистые идентичны, а различие β -рецепторов большого овании механизма сопря- ю гладкомышечных во-

локон сосудистой стенки. Вероятно, механизм сопряжения может функционировать в разных режимах, т. е. в нормальных условиях кровообращения в легочных сосудах механизм сопряжения работает в режиме, обеспечивающем сокращение мышц в ответ на адренергическую стимуляцию, а в большом круге — в режиме, обеспечивающем расслабление. В случае искусственной перфузии доли легкого могут создаваться условия, переводящие первый режим функционирования во второй. Это предположение отчасти совпадает с концепцией Лабори [3] о зависимости направленности реакций от типа метаболизма клеток, на которые действуют адренергические стимулы. По-видимому, и при оценке других эффектов адренергической стимуляции следует учитывать возможность локализации причины разных по качеству эффектов не только в адренорецепторах, но и в звеньях механизма сопряжения.

М. А. Navakatikyan, V. A. Tsybenko

KINETIC ANALYSIS OF EPINEPHRINE, NOREPINEPHRINE AND NEOEPINEPHRINE INTERACTION WITH ADRENORECEPTORS OF SYSTEMIC AND PULMONARY CIRCULATION

The changes of blood pressure in systemic and pulmonary arteries evoked by intravenous injections of epinephrine, norepinephrine (NE) and neoepinephrine (N-isopropyl-noradrenaline) in anesthetized dogs were used for calculation of the kinetic constants of catecholamine-adrenoreceptor reactions. The maximal affinity for adrenoreceptors in both circulations was found for N, whereas NE showed the least affinity. There was no difference between values of constants that characterized the maximal possible reaction for all studied catecholamines, but N constant in the greater circulation has a negative sign (depressor reactions). All reactions were considered to be the first order reactions. On the basis of the studied constants' similarity it was assumed that different effects of β -adrenoreceptors stimulation in systemic and pulmonary circulation were due to different functioning regimes of adrenergic stimulus and vessel cells reaction coupling mechanism.

Список литературы

1. Заславская Р. М. Фармакологическое воздействие на легочное кровообращение. М.: Медицина, 1974. 152 с.
2. Комиссаров И. В. Лекарственная регуляция адренергических процессов. Киев: Здоров'я, 1976. 112 с.
3. Лабори А. Регуляция обменных процессов. М.: Медицина, 1970. 383 с.
4. Манухин Б. Н. Физиология адренорецепторов. М.: Наука, 1968. 236 с.
5. Навакатикян М. А. Количественная оценка взаимодействия катехоламинов с адренорецепторами по уравнениям типа уравнений Михаэлиса — Ментен. — Физиол. журн. СССР, 1976, 52, № 1, с. 1897—1900.
6. Терентьев П. В., Ростова Н. С. Практикум по биометрии. — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1977. 152 с.
7. Трахтенберг И. М., Сова Р. Е., Шефтель В. О., Оникиенко Ф. А. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте. М.: Медицина, 1978.
8. Турпаев Т. М. Медиаторная функция ацетилхолина и природа холинорецептора. М.: Изд-во АН СССР, 1962. 140 с.
9. Цыбенко В. А., Навакатикян М. А. Влияние некоторых катехоламинов на легочное кровообращение. — Физиол. журн., СССР, 1977, 53, № 5, с. 707—714.
10. Ariens E. J. Molecular pharmacology. New York; London: Acad. Press, 1964, v. 1. 503 p.
11. Hebb C. O., Konzett H. Vaso- and bronchodilator effects of N-isopropyl-norepinephrine in isolated perfused dog lungs. — J. Pharmacol. and Exp. Therap., 1949, 96, N 3, p. 228—237.
12. Lineweaver H., Burk D. The determination of enzyme dissociation constants. — J. Amer. Chem. Soc., 1934, 56, N 6, p. 658—666.
13. Nikerson M. Adrenoreceptors of the cardiovascular system. — In: Proc. 27 Int. Congr. Physiol. Sci. Paris, 1977, 12, p. 78—79.

Кафедра физиологии человека и животных
Киевского университета

Поступила в редакцию
13.VII 1979 г.