

- ка, двенадцатиперстной кишки и желчевыделительной системы после введения синтетического пентагастрина.— Физиол. журн. СССР, 1972, 58, № 4, с. 579—591.
3. *Bennett A.* Effect of gastrin on isolated smooth muscle preparations.— *Nature*, 1965, 208, N 5006, p. 170—173.
 4. *Dozois R., Kelly K.* Effect of a gastrin pentapeptide on canine gastric emptying of liquids.— *Amer. J. Physiol.*, 1971, 221, N 1, p. 113—119.
 5. *Gregory R. A., Tracy H. J.* The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa.— *Gut*, 1964, 5, N 2, p. 103—117.
 6. *Hunt J. N., Ramsbottom N.* Effect of gastrin II on gastric emptying and secretion during a test meal.— *Brit. Med. J.*, 1967, 4, N 1, p. 386—387.
 7. *Reeder D., Conlee J. L., Thompson J. C.* Changes in gastric secretion and serum gastrin concentration in duodenal ulcer patients after oral calcium antacid.— In: Intern. Sympos. Gastrointestinal hormones. Erlangen, 1972, p. 19—24.
 8. *Smith A. N., Hogg D.* Effect of gastrin II on the motility of the gastrointestinal tract.— *Lancet*, 1966, 1, N 19, p. 403—404.
 9. *Thompson J. C.* Chemical structure and biological actions of gastrin, cholecystokinin and related compounds.— In: Pharmacology of gastrointestinal motility and secretion. Oxford, New York, 1973, vol. 1, p. 261—273.

Ин-т физиологии Киев. ун-та

Поступила 12.04.82

УДК 612.217.24:615:711.7

А. Г. Козлов, А. В. Шмиголь

ИНОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИЗОПРЕНАЛИНА НА ИНТАКТНОЕ И РЕЗЕРПИНИЗИРОВАННОЕ СЕРДЦЕ КРЫСЫ ПРИ ПОВТОРНЫХ ВВЕДЕНИЯХ ПРЕПАРАТА

Катехоламины являются наиболее мощным регулятором адаптационной перестройки организма вообще и сердца в частности. Вопросы инотропного действия их при однократном введении изучены достаточно хорошо, значительно слабее в литературе освещены вопросы реакций сердца на повторные введения. Адренорецепторы сердца крысы представлены, в основном, β_1 - и β_2 - подтипами, что было показано в опытах с мечеными катехоламинами (КА). Соотношение их — $\beta_1 : \beta_2 = 83 : 17$ [10], а по данным [7] — $71 : 29$. Таким образом, основная масса адренорецепторов сердца — это подтип β_1 . Наиболее адекватным стимулятором этих рецепторов является изопреналин (И). При изучении действия КА на сердце нельзя не учитывать и роль эндогенных катехоламинов, находящихся в терминалях симпатических нервов [3]. Известно, что анюсия и ишемия перфузируемого сердца такой выброс стимулирует [9, 11]. В предыдущей нашей работе [5] было высказано предположение, что и при действии И возникает функциональная гипоксия и в силу этого — выход эндогенных катехоламинов. Такое предположение было основано на том, что зависимость «доза И — инотропный эффект» отличалась от михаэлисовой и имела спады при промежуточных концентрациях И. Мы предположили, что в данном случае осуществлялась конкуренция между И и эндогенным норадреналином (НА), учитывая меньшее число молекул аденилатциклазы по отношению к рецепторам [2], а также меньшее сродство к последним у НА. Для прямой проверки данного предположения были необходимы опыты с десимпатизацией сердца.

Мы изучали реакции изолированного сердца крысы на повторное введение И на фоне естественного уровня КА сердца и в условиях предварительной химической десимпатизации.

Методика. Опыты проводили на перфузируемых по Лангендорфу изолированных сердцах белых крыс, согласно методике, описанной в предыдущей работе [5]. С целью исключения влияния эндогенных КА на инотропное действие И резерпин (рауседил) вводили внутривенно в дозе 1,5 мг/кг за 48 ч до опыта или 5 мг/кг за 24 ч.

Были проведены две серии опытов: на сердцах с нормальным содержанием эндогенных КА (контроль) и на сердцах резерпинизированных крыс (опыт). Применяли следующие диапазоны концентраций И: 10^{-13} — 10^{-14} , 10^{-11} — 10^{-12} и 10^{-9} — 10^{-10} г/л. Осуществляли: 1) предварительную резерпинизацию (опытная серия); 2) за 1 ч до опыта внутривенное введение 375 МЕ гепарина [1]; 3) внутривенный 100 мг/кг веса гексеналовый наркоз [4]; 4) извлечение сердца и закрепление его в перфузионной установке; 5) перфузию 20 мин; 6) первое введение И объемом 1 мл с постоянной

скоростью 0,05 мл/с, которая задавалась аппаратом для регионарной перфузии; 7) повторное введение И в тех же условиях через время Δt от начала первого введения (t — время достижения максимального эффекта инотропизма после первого введения И).

По полученным кривым рассчитывали следующие показатели: эффективность I введения И, судя по давлению $P-X_1=\frac{a_2}{a_1}$, эффективность II введения И, судя по $P-X_2=\frac{a_4}{a_3}$. Аналогично оценивали эффективность введения И, судя по $\frac{dp}{dt}$: $Y_1=\frac{b_2}{b_1}$ и $Y_2=\frac{b_4}{b_3}$ (a_1 и b_1 — величина P и $\frac{dp}{dt}$, соответственно, перед I введением И, a_2 и b_2 — максимальная реакция на это введение, a_3 и b_3 — исходные величины P и $\frac{dp}{dt}$ перед II введением, a_4 и b_4 — максимальная реакция на это введение).

Степень снижения чувствительности к повторному введению И оценивали по коэффициенту десенситизации: для P $z_x=\frac{x_1}{x_2}$, для $\frac{dp}{dt}$ $z_y=\frac{y_1}{y_2}$.

Статистическая обработка стандартная, по Стьюденту, с принятой вероятностью различия $p=0,05$.

Результаты и обсуждение. Как следует из представленных в таблице данных, при низких концентрациях И эффективность I введения препарата (судя по P и $\frac{dp}{dt}$) мало зависит от дозы. Снижение сократительной активности сердца при промежуточной дозе И (10^{-11} — 10^{-12}) может трактоваться как тенденция. Другими словами, разброс данных об инотропизме И при концентрации не превышает разброса индивидуальных свойств животных.

С целью учета роли эндогенных КА в инотропном действии И производили предварительную химическую десимпатизацию сердца крысы. Резерпин (рауседил), благодаря хорошей липидной растворимости, легко проникает через сарколемму и путем блокады Mg — АТФ-зависимого захвата НА везикулами симпатических терминалей [8] увеличивает доступность НА для МАО. Тем самым осуществляется истощение КА депо за счет уменьшения количества циркулирующего КА.

Как показали опыты, в концентрационном диапазоне И 10^{-14} — 10^{-11} г/л нет достоверного отличия в реакции сердец с естественным КА фоном и после десимпатиза-

Влияние различных доз изопrenalина на внутрижелудочковое давление и его производную при повторных введениях препарата в условиях естественного катехоламинового фона (контроль) и резерпинизации (опыт)

Доза изопrenalина (г/л)	Показатели	Эффективность I введения изопrenalина			
		судя по P (x_1)		судя по dp/dt (y_1)	
		контроль	опыт	контроль	опыт
10^{-9} — 10^{-10}	$M \pm m_x$	$4,08 \pm 0,55$	$8,7 \pm 1,82$	$4,57 \pm 0,96$	$7,67 \pm 0,65$
	n	19	7	11	7
	p	$<0,001$		$>0,05$	
10^{-11} — 10^{-12}	$M \pm m_x$	$3,00 \pm 0,49$	$3,2 \pm 0,56$	$2,84 \pm 0,45$	$3,25 \pm 0,6$
	n	16	8	16	8
	p	$>0,05$		$>0,05$	
10^{-13} — 10^{-14}	$M \pm m_x$	$4,55 \pm 0,67$	$2,78 \pm 0,7$	$4,17 \pm 0,4$	$4,28 \pm 0,73$
	n	15	8	14	8
	p	$>0,05$		$>0,05$	
Доза изопrenalина (г/л)	Показатели	Коэффициент десенситизации			
		судя по P (z_x)		судя по dp/dt (z_y)	
		контроль	опыт	контроль	опыт
10^{-9} — 10^{-10}	$M \pm m_x$	$2,82 \pm 0,4$	$5,1 \pm 0,92$	$3,27 \pm 0,63$	$5,0 \pm 0,79$
	n	19	7	11	7
	p	$<0,05$		$<0,001$	
10^{-11} — 10^{-12}	$M \pm m_x$	$1,62 \pm 0,19$	$1,33 \pm 0,2$	$1,78 \pm 0,14$	$1,49 \pm 0,23$
	n	16	8	16	8
	p	$>0,05$		$>0,05$	
10^{-13} — 10^{-14}	$M \pm m_x$	$1,96 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,28$	$1,83 \pm 0,22$	$1,75 \pm 0,38$
	n	15	8	14	8
	p	$>0,05$		$>0,05$	

ции ($p > 0,05$). Очевидно, указанные дозы И являются допороговыми в их действии на высвобождение эндогенного НА. Однако при увеличении дозы И ($10^{-9} - 10^{-10}$) миметик достоверно увеличивает P сердец десимпатизированных крыс. Значение X_1 в контроле $4,08 \pm 0,55$ против $8,7 \pm 1,82$ в опыте ($p < 0,001$). Десимпатизация усиливает чувствительность сердца к И в плане влияния этого миметика на $\frac{dp}{dt}$. Однако это влияние, судя по Y_1 , недостоверно ($p > 0,05$).

Установленное повышение чувствительности десимпатизированного сердца к И может трактоваться, прежде всего, как результат высвобождения β_1 -адренорецепторов от НА, имеющего меньшее сродство к аденилатциклазе и другим механизмам инотропии. Не исключается также и повышение чувствительности адренорецепторов. В то же время число рецепторов, по-видимому, неизменно, учитывая, во-первых, кратковременность опыта, а во-вторых, тот факт, что единственный фактор, влияющий на число рецепторов — это масса клеток [6].

Коэффициенты десенситизации z_x и z_y позволяют учесть эффективность повторного введения И. Установлено, что при низких концентрациях И степень десенситизации не зависит от дозы агониста. Это хорошо коррелирует с невыраженной реакцией сердца на И в этих дозах и на I введение. В то же время при концентрации И $10^{-9} - 10^{-10}$ г/л оба коэффициента достоверно увеличивают свою величину, иными словами, после введения И сердце достаточно медленно возвращается к состоянию готовности воспринять новый сигнал. Однако и здесь обращает на себя внимание тот факт, что десимпатизация увеличивает невосприимчивость сердца к повторному воздействию И. Так, значение z_x в контроле составляло $2,82 \pm 0,4$, в опыте же $-5,1 \pm 0,92$ ($p < 0,05$). Аналогично и z_y : $3,27 \pm 0,63$ в контроле против $5,0 \pm 0,79$ в опыте ($p < 0,001$).

Указанное различие может быть объяснено тем, что в условиях десимпатизации абсолютное большинство β_1 -адренорецепторов занято И. В то же время значение константы диссоциации комплекса И — β_1 -адренорецептор значительно меньше, чем у комплекса НА- β_1 -адренорецептор: $(1,0 \pm 0,28) \cdot 10^{-7}$ и $(2,1 \pm 1,1) \cdot 10^{-6}$ моль, соответственно [7]. Это различие обуславливает большую инерционность распада комплекса рецептора с И, т. е. и плохую восприимчивость сердец опытной серии к повторным введениям изучаемого адреномиметика.

Вывод. Эндогенные катехоламины сердца в условиях введения изопrenalина уменьшают чувствительность органа к инотропному действию данного миметика, но увеличивают чувствительность сердца к повторным введениям адреномиметика.

Список литературы

1. Алюхин А. С. Энергетика сердца и температурная адаптация организма. — Физиол. журн. СССР, 1975, 61, № 5, с. 749—757.
2. Балденков Г. Н., Ткачук В. А. Регуляция активности аденилатциклазы гормонами. — В кн.: Циклические нуклеотиды. М.: Наука, 1979, с. 5—19.
3. Гацура В. В. Эндогенные катехоламины при регионарной гипоксии и пути торможения их кардиотоксического действия. — Фармакология и токсикология, 1977, 40, № 1, с. 105—113.
4. Гацура В. В., Саратиков А. С. Фармакологические агенты в экспериментальной биологии и медицине. — Томск, 1977. — 156 с.
5. Козлов А. Г., Шмиголь А. В., Дюльдин А. А. Кинетика инотропного действия изопrenalина на изолированное сердце крысы. (Математическое моделирование). — В кн.: Фармакология и токсикология. Киев: Здоров'я, 1982, с. 5—10.
6. Baker S. P., Potter L. T. Cardiac β -adrenoceptors during normal growth of male and female rats. — Br. J. Pharmacol., 1980, 68, N 1, p. 65—70.
7. Hancock G., Axelrod J., Whitby L. G. Effect of drugs on the uptake and metabolism of 3H -norepinephrine. — J. Pharm. Exp. Therap., 1961, 134, N 2, p. 146—153.
8. Hertting G., Axelrod J., Lefkowitz R. J. Quantitative resolution of beta-adrenergic receptors subtypes by selective ligand binding: application of computerized model fitting technique. — Molec. Pharmacol., 1979, 16, N 1, p. 1—9.
9. Hough F. S., Gevers W. Catecholamine release as mediator of intracellular enzyme activation in ischemic perfused rat heart. — South. Afr. Med. J., 1975, 19, N 14, p. 538—543.
10. Kopin I. J., Hertting G., Gordon E. K. Fate of norepinephrine — H^3 in isolated perfused rat heart. — J. Pharm. Exp. Therap., 1962, 138, N 1, p. 34—40.
11. Wollenberger A., Shahab L. Anoxia induced release of noradrenaline from the isolated perfused heart. — Nature, 1965, 207, N 1, p. 88—89.

Киев. мед. ин-т

Поступила 15.04.82