

Е. В. ПЕТРОВА и Г. М. ПРУСС

*(Из кафедры фармакологии ветеринарного института—
зав. Е. В. Петрова и кафедры физиологии медицинского института—
зав. Г. М. Прусс)*

ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА РЕФЛЕКСОГЕННЫЕ ЗОНЫ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

СООБЩЕНИЕ 2

РЕФЛЕКСЫ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ, ДЫХАНИЕ И ПЕРИСТАЛЬТИКУ КИШЕЧНИКА ПРИ ДЕЙСТВИИ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПЕРИФЕ- РИЧЕСКИЕ СОСУДЫ И РОЛЬ БЛУЖДАЮЩИХ НЕРВОВ

Отечественная физиология уделяет большое внимание проблеме интероцепции. За последние 20 лет было доказано наличие интероцепторов во всех внутренних органах. Особенно большое значение в изучении этой проблемы принадлежит академику К. М. Быкову и его школе.

И. П. Павлов говорил: «Важнейшим недочетом надо считать крайне малое, сравнительно с важностью предмета, изучение действия различных веществ на периферические окончания центrostремительных нервов. Этими окончаниями пронизаны все органы и ткани. Эти окончания необходимо представить как крайне разнообразные, специфические, подобные окончаниям нервов органов чувств, приспособленные каждое к своему своеобразному раздражителю механического, физического или химического характера образования».

Широко и всесторонне развернулось изучение проблемы рецепции в наших отечественных физиологических, фармакологических и морфологических лабораториях (Быков, Лаврентьев, Черниговский, Моисеев, Кузнецов, Веселкин, Поляков-Станевич, Закусов, Беленький, Ярошевский и др.). Раздражение этих рецепторов рефлекторно изменяет деятельность циркуляторного, дыхательного и других аппаратов. В настоящее время считается общепризнанным, что сино-каротидная и аортальная зоны играют большую роль в ряде физиологических и некоторых патологических процессах регуляции артериального давления.

За последнее время появился ряд интересных исследований по рецепции периферических сосудов. В этом направлении ведутся работы в лаборатории профессора В. А. Долго-Сабурова (1948) и Г. Ф. Иванова (1947).

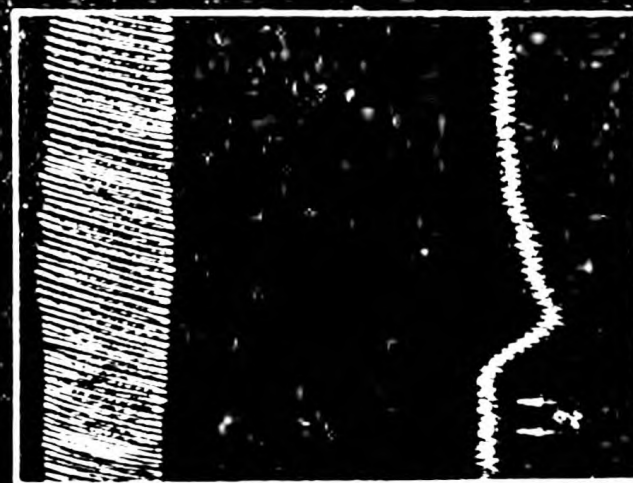
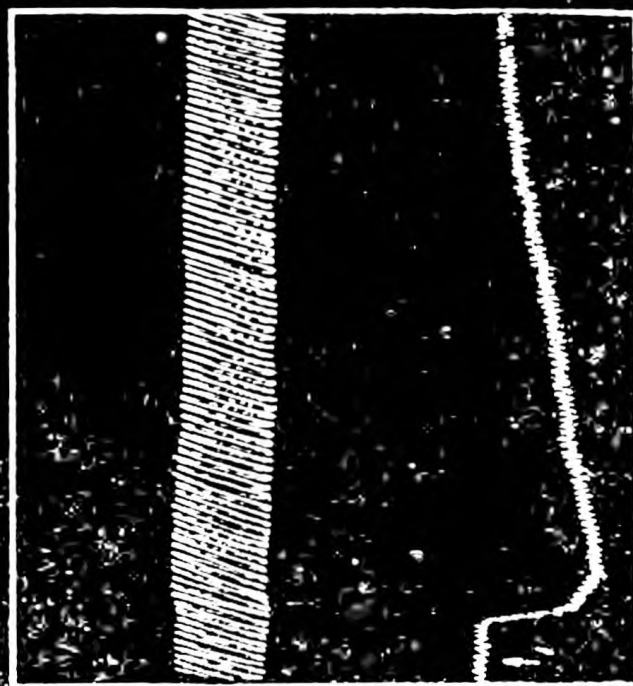
Приступая к нашей работе, мы поставили перед собой задачу изучить характер рефлекторного влияния на артериальное

давление, дыхание и перистальтику кишечника и выяснить пути рефлекторного действия некоторых лекарственных веществ, вводимых в сосуды конечностей. Все наши опыты поставлены на кошках и собаках. В предыдущих опытах мы изолировали участок сосуда путем перевязки и перерезки центрального и периферического конца, а также всех веточек, отходящих от сосуда. Эта методика дала возможность установить не только наличие рецепторов в стенке сосуда, но изучить их свойства. Однако этот способ изолирования сосудов все же оставляет сомнение в возможности поступления вводимых химических веществ из изолированного участка сосуда в общий кровоток. Поэтому в дальнейшем мы ставили опыты по следующей методике. У кошки или у собаки под эфирно-хлороформным наркозом производилась ампутация задней или передней конечности так, что последняя оставалась соединенной с организмом только с помощью седалищного, бедренного нервов и кости. Все мягкие ткани бедра перерезались. Бедренная артерия и вена перевязывались и между лигатурами перерезались. В периферический конец бедренной артерии или вены вводились исследуемые вещества. Конечность на протяжении опыта согревалась грелками. Бедренная кость оставалась как «опора» во избежание растяжения нервов. Чтобы исключить возможность перехода исследуемых веществ через сосуды кости, нами не производилась перфузия сосудов конечности, следовательно, движение жидкости по сосудам исключалось. Этим мы также достигали сохранения крови в сосудах вместо искусственных растворов при перфузии.

Указанная методика также позволяет изучать устойчивость рецепторов к нарушению кровообращения. При этой методике ни одна капля введенных растворов не могла попасть в общий кровоток.

Всего проделано 256 опытов на 24 животных. В 1-й серии опытов мы проверяли действие карбохолина и адреналина (веществ, применявшихся в предыдущих опытах)¹ на рефлексогенные зоны периферических сосудов по новой методике. Результаты оказались совершенно одинаковые. Карбохолин рефлекторно со стороны рецепторов сосудистой системы всегда вызывает понижение артериального давления и усиление перистальтики. Эффект действия на артериальное давление наступает через 8—12 секунд после введения карбохолина в сосуд. Изменения в деятельности кишечника наступают несколько позднее падения кровяного давления (через 18—24 сек.) и продолжаются более длительное время, чем понижение артериального давления. Карбохолин, введенный в изолированные участки сосудов после денервации их, не вызывает изменения со стороны кровяного давления и перистальтики кишечника.

¹ Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины № 1, 1949 г.



В

А

Рис. 1. Сравнительное действие карбохолина на рецепторы вен и артерии; А—бедренная вена, В—бедренная артерия.

Рефлекторное действие адреналина непостоянно, в одной и той же дозировке адреналин иногда вызывал повышение, иногда понижение кровяного давления, в некоторых опытах эффект отсутствовал. При постановке опытов по новой методике нами выяснено, что через 1—1½ часа после ампутации конечности рефлекторный эффект начинал понижаться, а через 2½—3 часа совершенно исчезал. Это явление можно объяснить изменением функции рецепторов в результате нарушения кровообращения. Таким образом, рецепторы довольно чувствительны к нарушению кровообращения, что безусловно имеет значение в патологии при наложении жгута, перевязке сосудов и т. д.

Изучая характер рефлекторного действия карбохолина и адреналина со стороны различных отделов сосудистой системы, в некоторых опытах мы обнаружили различную чувствительность к химическим веществам рецепторов вен и артерий, например, карбохолин вызывает рефлекторное падение кровяного давления со стороны изолированного участка артерии более сильное, чем со стороны одноименной вены (рис. 1).

Почти во всех опытах рефлекторное изменение кровяного давления со стороны глубоких вен бедра выражено слабее, чем со стороны поверхностных вен. Этот факт может иметь значение при внутривенном и подкожном введении лекарственных веществ (рис. 2). Кроме того, рефлекторное влияние карбохолина со стороны яремных вен выражено слабее, чем со стороны сосудов нижних конечностей (рис. 3).

Неодинаковой чувствительностью также обладают хеморецепторы одного и того же сосудистого участка к различным лекарственным веществам. Адреналин не всегда вызывает рефлекторный эффект на кровяное давление из яремных вен, между тем как карбохолин постоянно вызывает довольно выраженное депрессорное действие.

Подобные результаты получил Кузнецов. Он обнаружил случай полной нечувствительности каротидного синуса к адреналину, в то время как объект прекрасно реагировал на ацетилхолин. При сравнительном изучении действия карбохолина, введенного в общий ток и в изолированный участок сосуда, мы всегда получали при общем действии более выраженный и длительный эффект, чем при рефлекторном (рис. 4). Если же ввести карбохолин в общий ток через *a. carotis* (в дозе 1 мл 1:100000), то как правило, наступает значительное повышение кровяного давления с последующим падением или без него (рис. 5). Такое извращенное действие карбохолина представляет большой интерес, ибо в данном случае карбохолин вводится в общий кровоток, а эффект получается обратный. Это, безусловно, имеет значение при введении лекарственных веществ в сонную артерию.

Мы попытались выяснить, не зависит ли полученный нами эффект от изменения кровообращения в сосудах мозга под

влиянием введения 1 мл жидкости. Для контроля в ряде опытов в сонную артерию вводили 1 мл раствора Рингера и никаких изменений кровяного давления не получали. Двусторонняя ваготомия и атропинизация животного часто снимает эффект

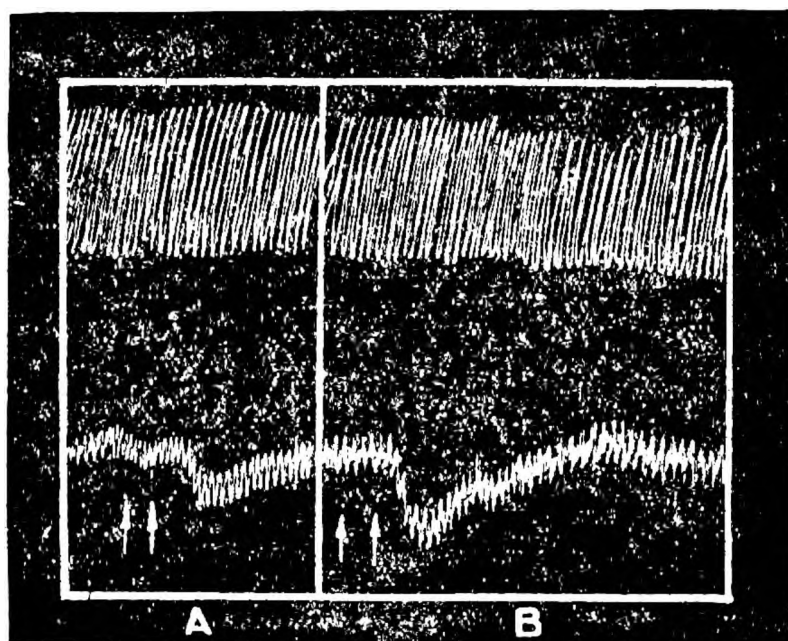


Рис. 2. Сравнительное действие карбохолина на рецепторы глубоких (А) и поверхностных (В) вен бедра.

от введения карбохолина в сонную артерию, а иногда наблюдалось даже небольшое понижение кровяного давления.

В следующей части опытов по определению чувствительности хеморецепторов сосудистой стенки к другим лекарственным веществам—пилокарпину, стрихнину, строфантину, хлористому кальцию, кофеину нами выяснено, что солянокислый пилокарпин в дозе 1 мл 1-процентного раствора при введении в изолированный отрезок сосуда правой бедренной вены вызывает также рефлекторное понижение кровяного давления, дыхания, перистальтики кишечника, но эффект слабее, чем от карбохолина (рис. 6).

Представляет интерес изучить, как изменяется чувствительность хеморецепторов к карбохолину после воздействия на них стрихнина. Для выяснения этого вопроса через 3—5 мин. после определения рефлекторного эффекта карбохолина вводили азотнокислый стрихнин в этот же сосудистый участок в количестве 1 мл 1:1000. Мы наблюдали, что чувствительность хеморецепторного аппарата сосудистого участка к карбохолину после введения стрихнина повышается. Рефлекторное падение артериального давления от карбохолина более выражено, чем до введения стрихнина. Аналогичные изменения мы наблюдали со стороны дыхания и перистальтики кишечника. Сам стрихнин рефлекторно с хеморецепторов сосудов вызывает не-

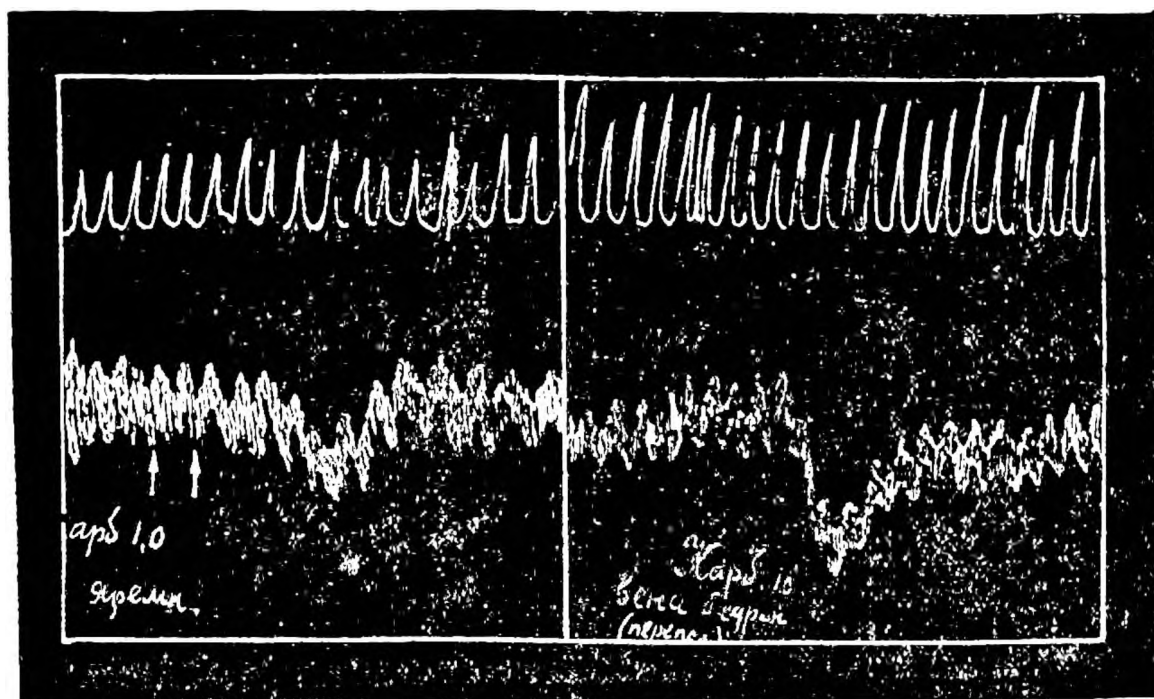
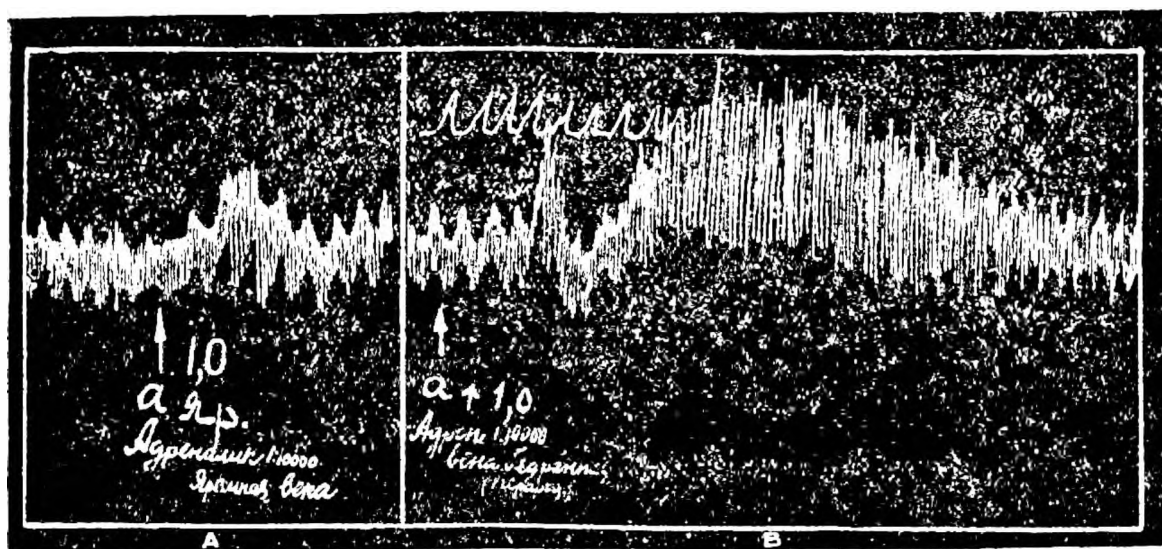


Рис. 3. Сравнительное действие карбохолина (1 мл 1:10 000) адреналина (1 мл 1:10 000) на рецепторы яремных (А) и бедренных (В) вен собаки.

значительное кратковременное понижение кровяного давления. Таким образом, стрихнин вызывает повышение рефлекторной возбудимости не только при введении его в общий кровоток (о чем известно давно), но и повышает чувствительность рецепторов сосудов к карбохолину. Следовательно, изменение пресорного эффекта может быть следствием не только изменения самого вазоконстрикторного центра, но и может быть результатом изменения состояния рецепторов:

Черниговский в опытах с предварительной обработкой сосудистых рецепторов моноиодоуксусной кислотой получил из-

вращенное действие CO_2 ; вместо обычного повышения наблюдалось падение кровяного давления. Автор считает, что новые условия деятельности рецепторов ведут к какому-то качественному или количественному новому потоку импульсов в

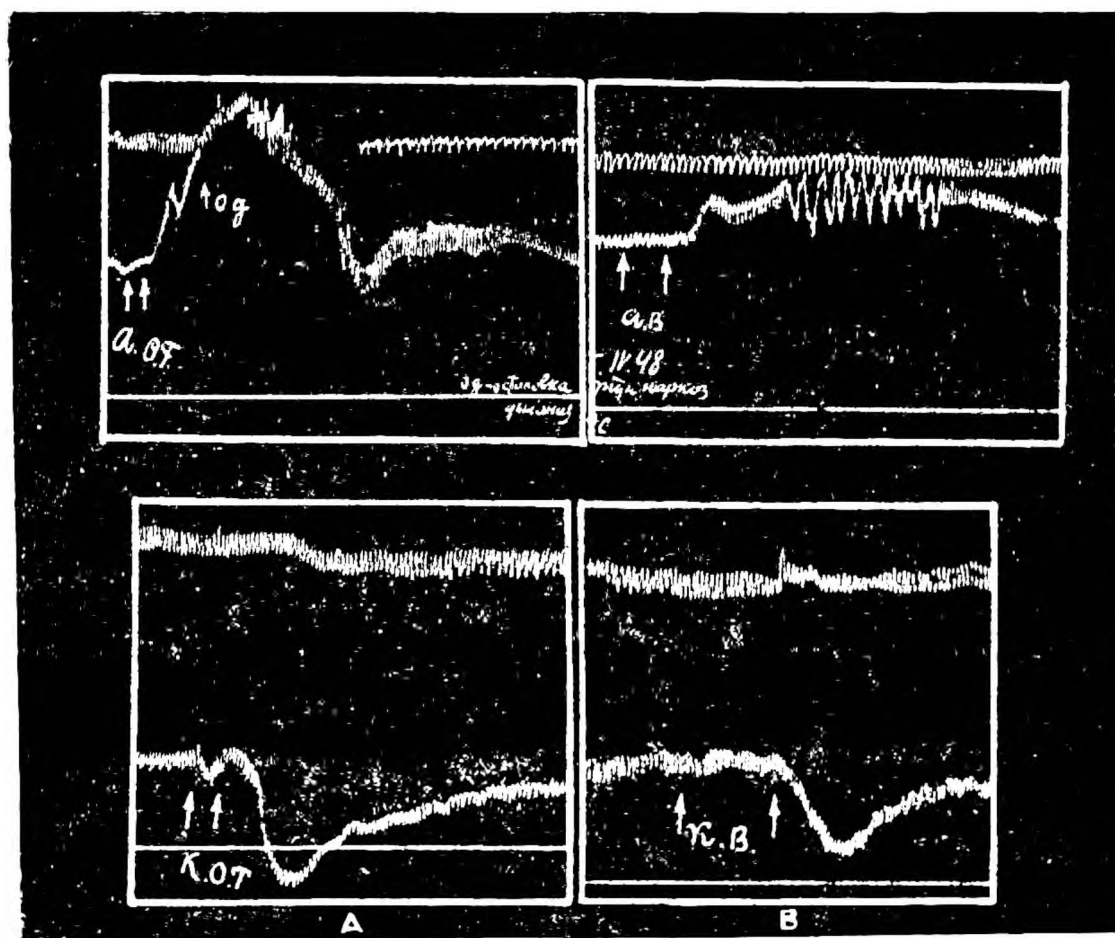


Рис. 4. Сравнительное действие адреналина (1 мл 1 : 10 000) и карбохолина (1 мл 1 : 100 000), введенных в общий ток (А) и в изолированный участок сосуда (В).

центр, что изменение состояния рецепторов на ограниченном участке где-то на периферии может вызвать совершенно противоположную реакцию центров.

В клинической практике при острой сердечной слабости с благоприятным эффектом применяют внутривенно настойку строфанта и под кожу кофеин. Естественно, что перед нами возник вопрос о возможности рефлекторного механизма действия этих веществ. Для этой цели мы вводили настойку строфанта до 10 капель в 1 мл физиологического раствора и 1 мл 10-процентного раствора соли кофеина в изолированные участки сосудов. Хотя вводимая доза настойки строфанта в несколько раз превышала лечебную и давала выраженный эффект при введении в общий кровоток, но рефлекторного влияния на кровяное давление и дыхание она не оказывала.

При неоднократном введении соли кофеина в изолированный участок сонной артерии и бедренных вен и артерий реф-

латорного изменения кровяного давления и дыхания получить нам также не удалось. По-видимому, рефлекторное влияние этих веществ со стороны сосудов конечности в механизме действия их существенного значения не имеет.

В шести опытах мы исследовали влияние 1—2 мл 10-процентного раствора хлористого натрия и хлористого кальция на хеморецепторы изолированного участка сосудистой стенки сонной артерии, бедренных вен и артерий. Во всех опытах рефлекторного изменения кровяного давления мы не получали.

Вопрос о механизме возбуждающего действия на хеморецепторы сосудов конечностей и яремных вен в настоящее время еще очень мало изучен. Мы попытались выяснить значение парасимпатической нервной системы в рефлек-

торном действии лекарственных веществ. Для этой цели мы производили двухстороннюю ваготомию или же атропинизацию животного. Опыты обычно проводились в такой последовательности: вначале устанавливался фон рефлекторного влияния лекарственного вещества, затем производилась двухсторонняя ваготомию или атропинизация путем введения в общий ток 0,001 атропина на 1 кг живого веса. После ваготомии или атропинизации животному вводили в изолированный участок или в сосуды ампутированной конечности те же лекарственные вещества и в той же дозе.

Из всех опытов выяснилось, что двусторонняя ваготомию несколько понижает рефлекторное действие карбохолина, пи-



Рис. 5.

Влияние карбохолина (1 мл 1 : 100.000), введенного через а. carotis в общий кровоток собаки.

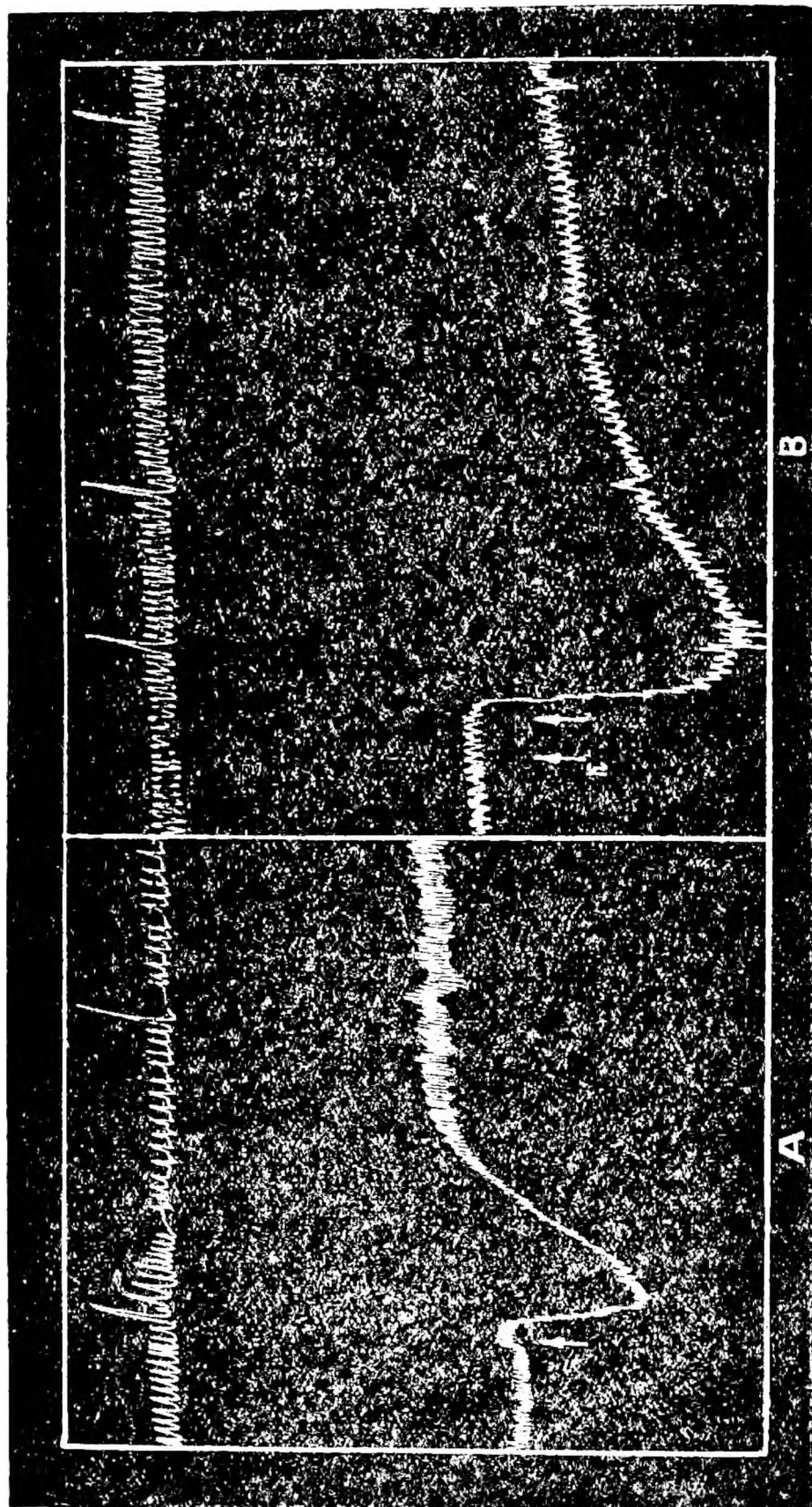


Рис. 6. Сравнительное действие пилокарпина 1 мл 1-прод. раствора (А) и карбохолина (В) (1 мл 1;100.000) на рецепторы бедренной вены кошки.

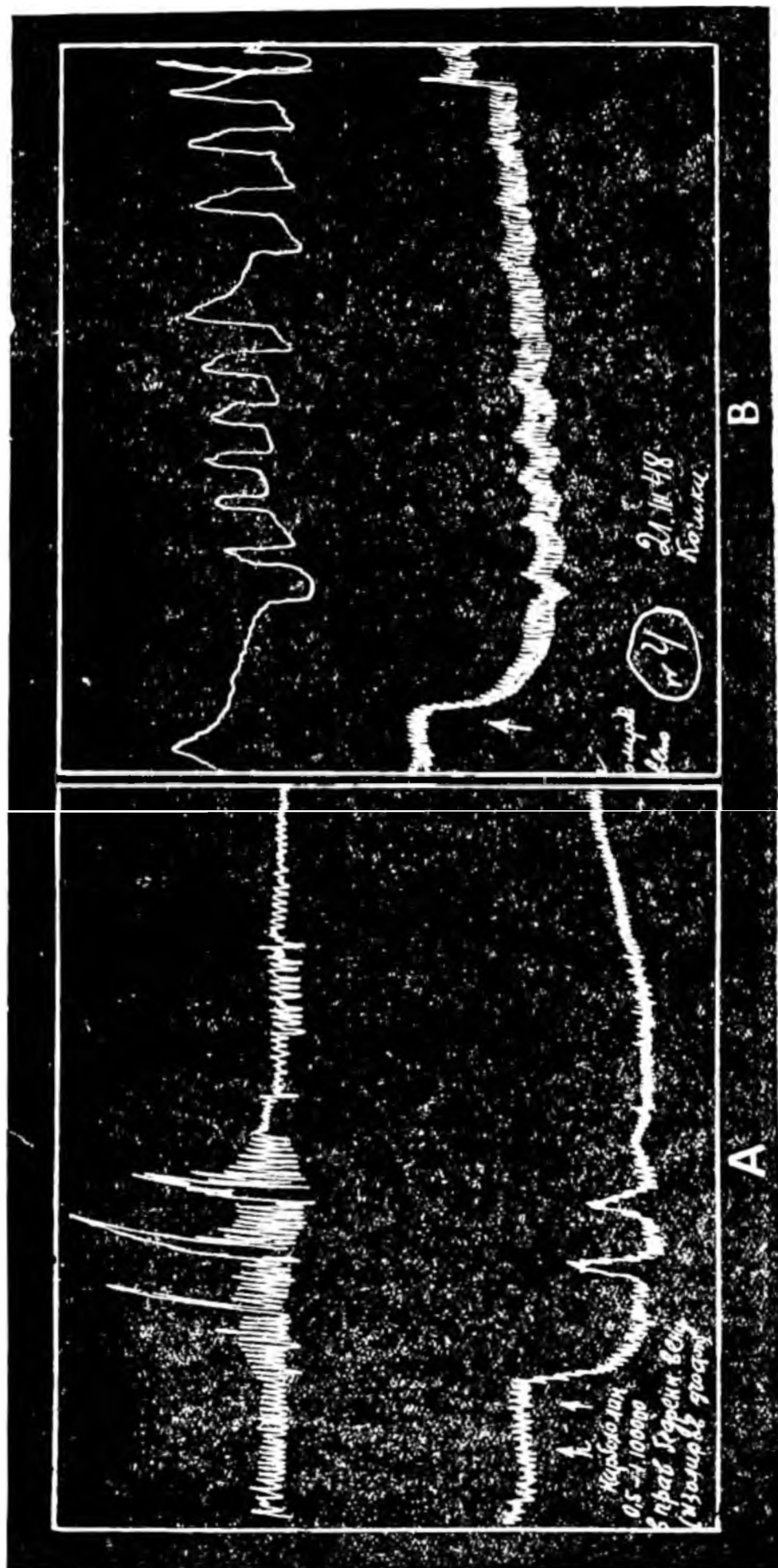


Рис. 7. Рефлекторное действие карбохолина (0,5 мл 1:100000) до ваготомии (А) и после ваготомии (В)

локарпина и адреналина (рис.7). Нам не удавалось наблюдать случая, чтобы выключение блуждающих нервов путем перерезки (на шее) снимало полностью действие этих веществ.

Однако, характер падения кровяного давления у ваготомированных и неваготомированных животных был неодинаков. У животных с неперерезанными блуждающими нервами рефлекторное падение кровяного давления от ваготропных веществ всегда сопровождалось небольшой брадикардией, в то время как у ваготомированных падение кровяного давления не сопровождалось замедлением сердечного ритма. Отсюда следует, что рефлекторное понижение кровяного давления обуславливается возбуждением центра блуждающего нерва и угнетением сосудодвигательного центра. Ваготомия исключает один компонент (замедление сердечной деятельности) и остается рефлекторное угнетающее действие на сосудодвигательный центр, в результате чего расширяются сосуды и кровяное давление падает.

Нами отмечено, что первый компонент (замедление сердечной деятельности) имеет меньшее значение в рефлекторном понижении кровяного давления, чем второй компонент (угнетение сосудодвигательного центра), поэтому ваготомия значительно понижает эффект рефлекторного действия ваготропных веществ на кровяное давление.

Если рефлекторное падение кровяного давления является результатом воздействия на центры сосудодвигательный и блуждающий, то представляет большой интерес изучить, как изменяются эти рефлексы у атропинизированного животного. Для этой цели в ряде опытов после установления определенного фона рефлекторного влияния карбохолина на кровяное давление и дыхание животному в общий ток крови вводился сернокислый атропин в дозе от 0,0001 до 0,002 на 1 кг живого веса, после чего через 5—10 мин. в изолированный участок сосуда вводили карбохолин. В результате наших опытов выяснилось, что атропин в указанной дозе не снимает рефлекторного действия карбохолина и пилокарпина.

Полученные результаты вполне согласуются с литературными данными Смирнова и Трегубова.

Так как рефлекторно-депрессорное действие карбохолина сохранялось после инъекции атропина в общий кровоток, мы решили испытать рефлекторное действие самого атропина и его влияние на реактивность рецепторов по отношению к карбохолину и пилокарпину. Атропин вводится в изолированный участок сосуда, через 3—5 минут в этот же участок сосуда вводился карбохолин. Атропин в дозе 0,5 мл 1:10000 вызывает рефлекторное кратковременное повышение кровяного давления (рис. 8).

Действие карбохолина, введенного в этот же участок сосуда после атропина, не изменяется, т. е. рефлекторное понижение кровяного давления, вызванное введением карбохолина, не снимается атропином. Отсюда можно сделать вывод, что атропин в этой дозировке не влияет на рецепторы, возбуждаю-

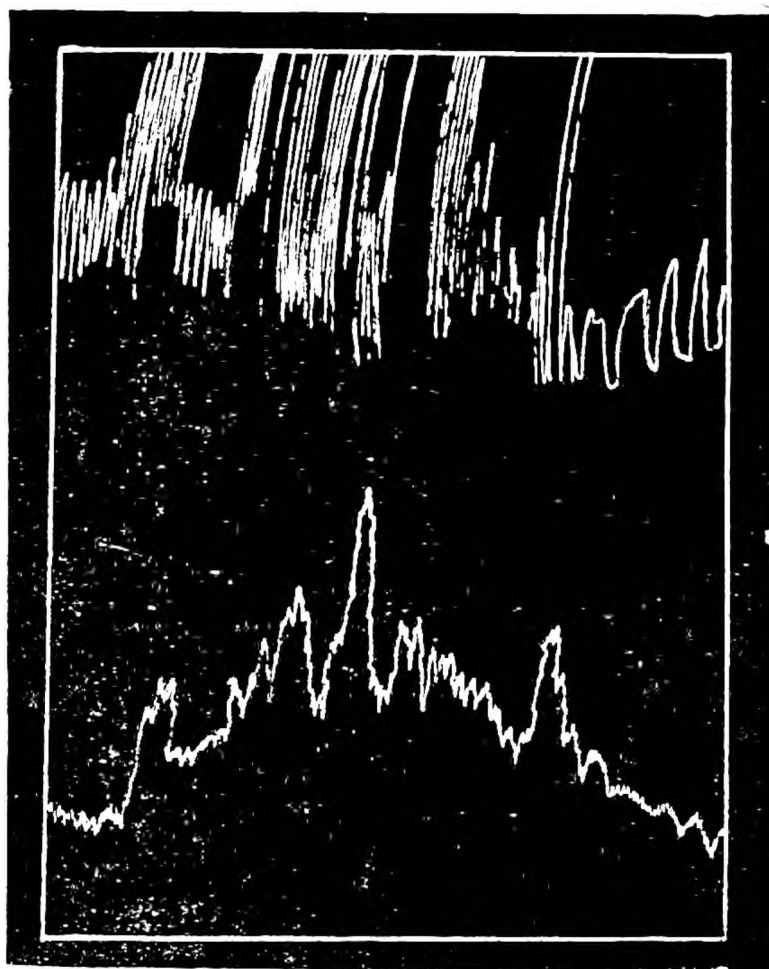


Рис. 8. Действие атропина (0,5 мл 1:10000) на рецепторы правой бедренной артерии кошки.

щиеся карбохолином, хотя атропин, как известно, парализует окончание парасимпатической нервной системы.

Что касается пути передачи чувствительных импульсов с задних конечностей у собак и кошек, то нами установлено, что рефлекторное влияние со стороны сосудов задних конечностей сохраняется после перерезки всех тканей и бедренного нерва и снимается перерезкой седалищного нерва.

Эти опыты являются лишним доказательством того, что вводимые в сосуды ампутированной конечности вещества не поступали в общий кровоток.

Изучение сравнительного действия карбохолина на рецепторы задних (22 опыта) и передних (12 опытов) конечностей показало, что существенной разницы в рефлекторном изменении кровяного давления не обнаруживается. Рефлекторное же влияние на дыхание со стороны сосудистых рецепторов передних конечностей значительно более выражено, чем со стороны рецепторов задних конечностей.

Широкое применение лекарственных веществ путем внутримышечных инъекций побудило нас исследовать наличие хемо-

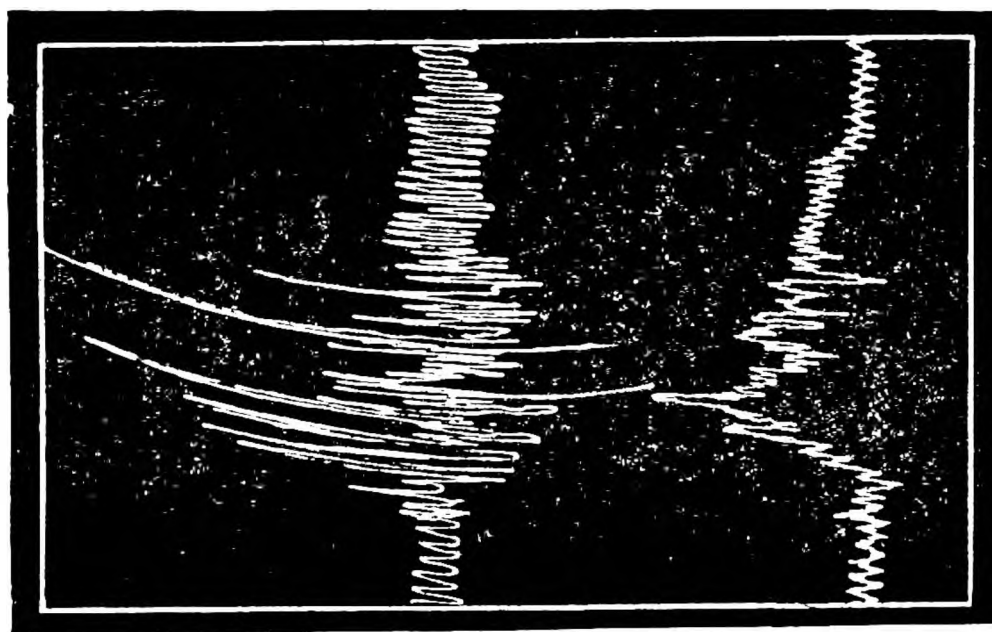


Рис. 9. Рефлекторное влияние карбохолина при внутримышечном введении в ампутированную конечность с сохраненной нервной связью.

рецепторов в мышцах. Для этого внутримышечно в сосуды ампутированной конечности (с сохранением нервной связью) вводился карбохолин (1 мл 1:1000), при этом очень быстро наступало небольшое повышение артериального давления и учащение дыхания (рис. 9).

Большое значение для исследования рефлекторного влияния различных лекарственных веществ имеет глубина наркоза. Почти во всех опытах нами обнаружено отсутствие рефлекторного действия спериферических сосудов при глубоком хлороформном и эфирном наркозе. По мере ослабления наркоза, когда животное начало просыпаться (визжало, шевелилось) рефлексы появлялись; степень рефлекторной реакции зависела от глубины наркоза (рис. 10).

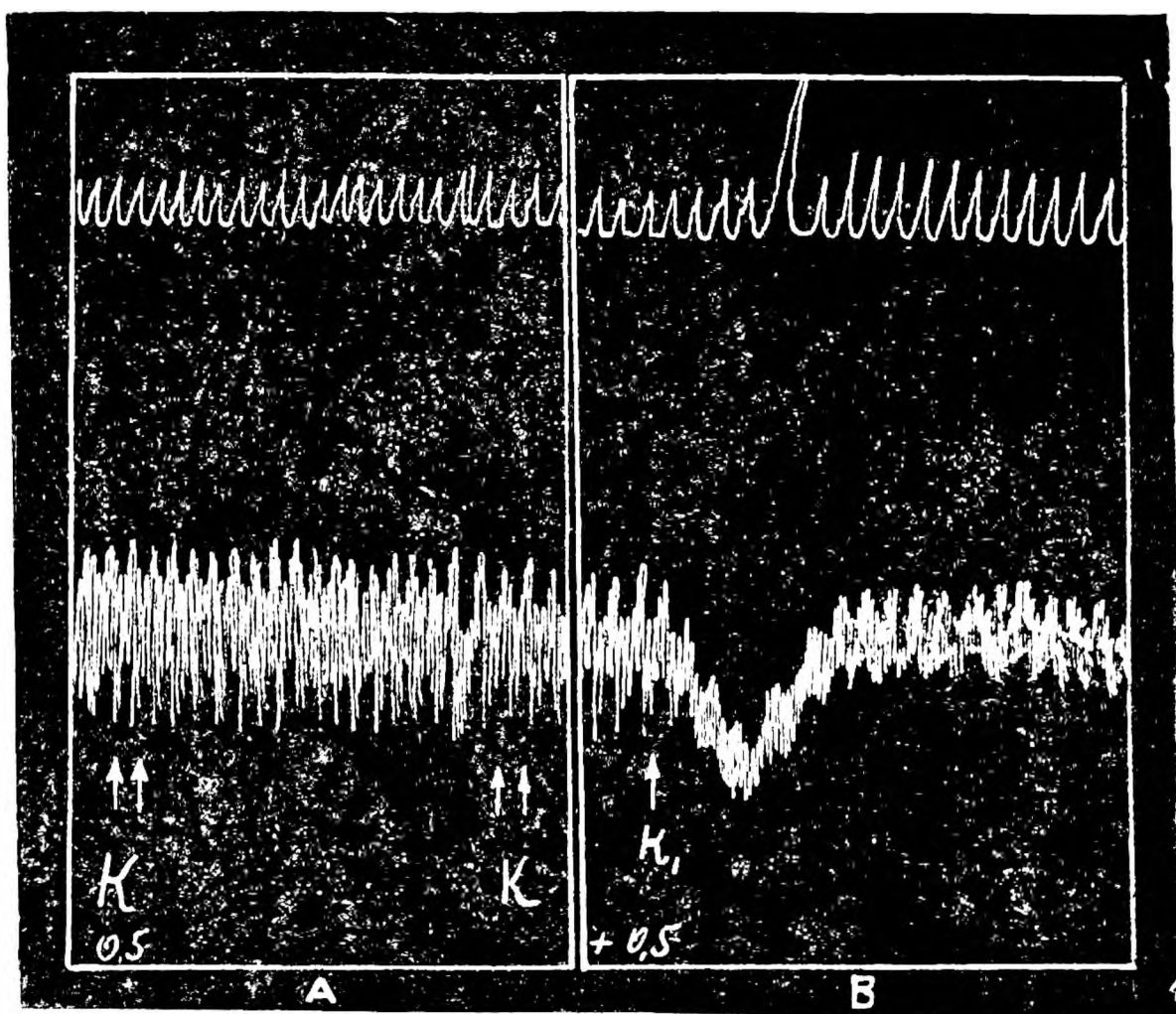


Рис. 10. Рефлекторное влияние карбохолина (0,5 мл 1:10000) на артериальное давление собаки.

А—глубокий наркоз,

В—слабый наркоз.

ВЫВОДЫ

1. Хеморецепторы вен и артерий обладают неодинаковой чувствительностью.

2. Сосудистые хеморецепторы различных участков тела также обладают неодинаковой чувствительностью. Рефлекторное влияние со стороны сосудов конечностей более выражено, чем со стороны яремных вен.

3. Рефлекторное влияние карбохолина выражено слабее, чем общее действие его.

4. Карбохолин, введенный через сонную артерию в общий кровоток (в мозг), вызывает повышение артериального давления.

5. Рефлекторное действие солянокислого пилокарпина слабее, чем карбохолина.

6. Азотнокислый стрихнин, введенный в изолированный в отношении кровотока участок сосуда, вызывает кратковремен-

ное понижение артериального давления и повышает чувствительность рецепторов по отношению к карбохолину.

7. Соль кофеина, настойка строфанта, хлористый натрий, хлористый кальций, введенные в изолированные сосуды конечностей и шеи, рефлекторного действия на артериальное давление, дыхание и перистальтику кишечника не оказывают.

8. Двусторонняя ваготомия не снимает рефлекторного действия карбохолина, адреналина и солянокислого пилокарпина, а только несколько снижает.

9. Сернокислый атропин, введенный в изолированный участок сосуда, вызывает кратковременное рефлекторное повышение артериального давления и не снимает рефлекторного действия карбохолина при введении последнего в тот же участок сосуда.

10. Перерезка седалищного нерва снимает рефлекторное действие со стороны сосудов нижних конечностей.

11. Внутримышечное введение карбохолина в ампутированную нижнюю конечность с сохраненной иннервацией вызывает рефлекторное повышение артериального давления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленький М. Л. —О действии адреналина на чувствительность каротидных хеморецепторов. Бюлл. эксп. биологии и медицины, т. 25; 1; 1948 г.
2. Быков К. М. —Кора головного мозга и внутренние органы.
3. Быков и Черниговский —Интероцепторы желудка. Физ. Журн. СССР, XXIII, № 1, 1947 г.
4. Весёлкин П. М. —О влиянии колебания давления в сосудах на вазомоторный и дыхательный центры. Физ. журн., 22, 1937 г.
5. Гейманс С. —Чувствительные и рефлексогенные судистые зоны аорты и S. caroticus их значение в физиологии, патологии и фармакологии. Успехи современной биологии 3. 3. 1934 г.
6. Долго-Сабуров А. —К учению о рефлексогенных зонах в венозной системе. Бюлл. Эксп. Биологии и Медицины, т. XXV, 1, 1948 г.
7. Закусов В. В. —Рефлексы на дыхание при действии ядов на сосуды, конечности и почки. Фармакология и токсикология. II 6. 2, 1939 г.
8. Иванов Г. Ф. —Нервы и органы чувств сердечно-сосудистой системы М. Медгиз, 1945 г.
9. Кузнецов А. И. —Действие симпатикотропных веществ на синусо-каротидную зону. Труды Военно-Медицинской Академии РККА имени С. М. Кирова т. XVII, 1938 г.
10. Лаврентьев Б. И. —Чувствительная иннервация внутренних органов. Журнал общей биологии № 4, 4, 1943 г.

11. Петрова и Прусс—Действие лекарственных веществ на рефлексогенные зоны сосудистой системы. Сообщение 1. Бюлл. Эксп. Биологии и Медицины; т. 1. XXVII, 1, 1949 г.
 12. Поляков
и Станевич —Рефлексы на дыхание при действии парасимпатикотропных ядов на область каротидного синуса. Труды Военно-Медиц. Академии РККА им. С. М. Кирова. т. XVII, 1938.
 13. Смирнов А. И.
и Трегубов А. И. —Синокаротидный нерв как депрессор. Бюлл. Эксп. Биологии и Медицины, т. XII, в. 1—2, 1941.
 14. Черниговский В. И.—Исследование рецепторов некоторых внутренних органов. Сборник работ Военно-Морской Медицинской Академии, 1941.
 15. Черниговский В. И.—Исследование механизмов хеморецепции. Физ. Журн. СССР, XXIII, № 1, 1947.
 16. Черниговский В. И.—Афферентные системы внутренних органов, Киров, 1943.
 17. Ярошевский А. Я. —Интероцепция костного мозга трубчатых костей. Доклад на Павловской сессии 1948 г.
-