

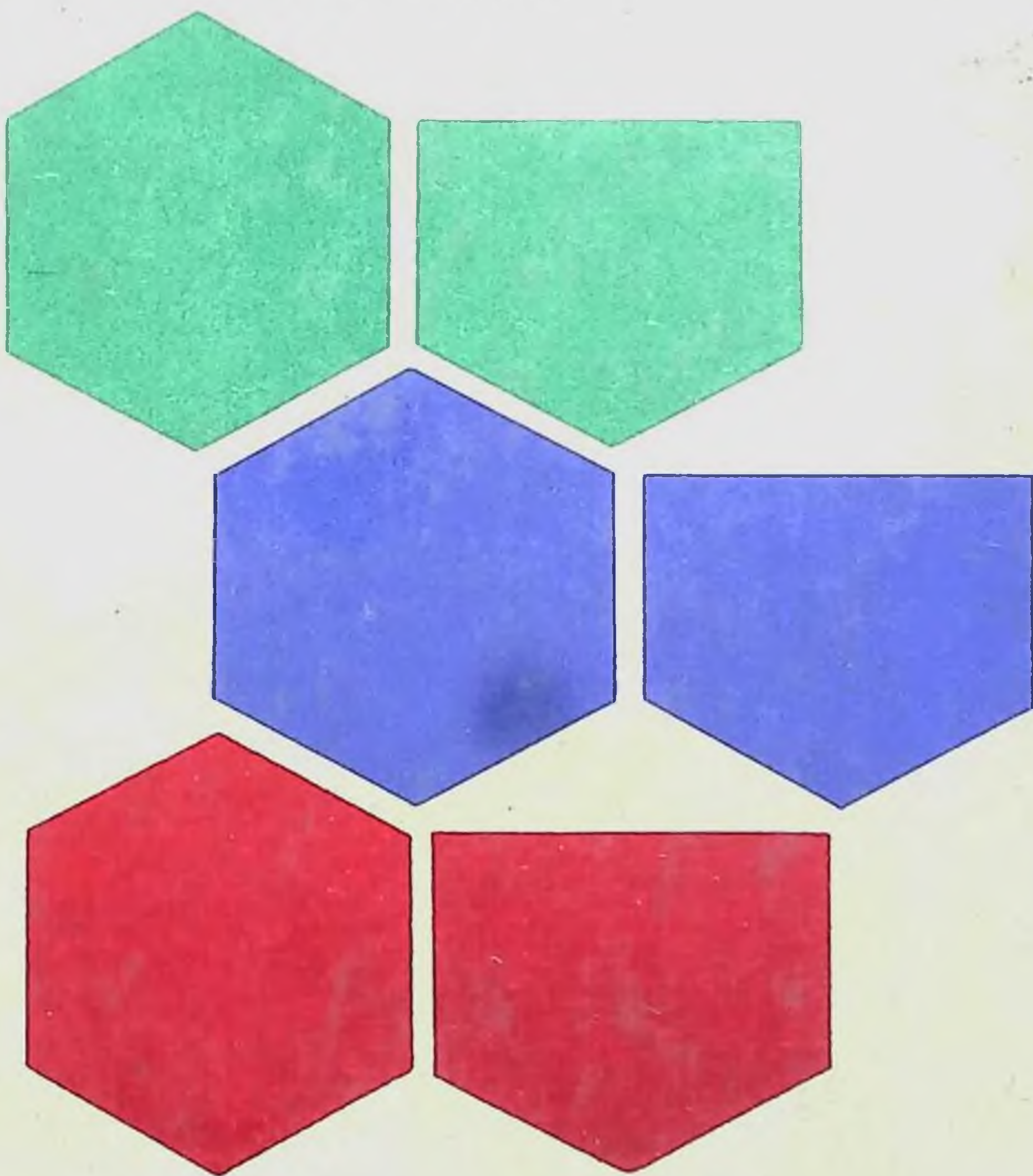
615.3

ПЗЭ

И.Н. ПИДЕВИЧ



**Фармакология
серотонинореактивных
структур**



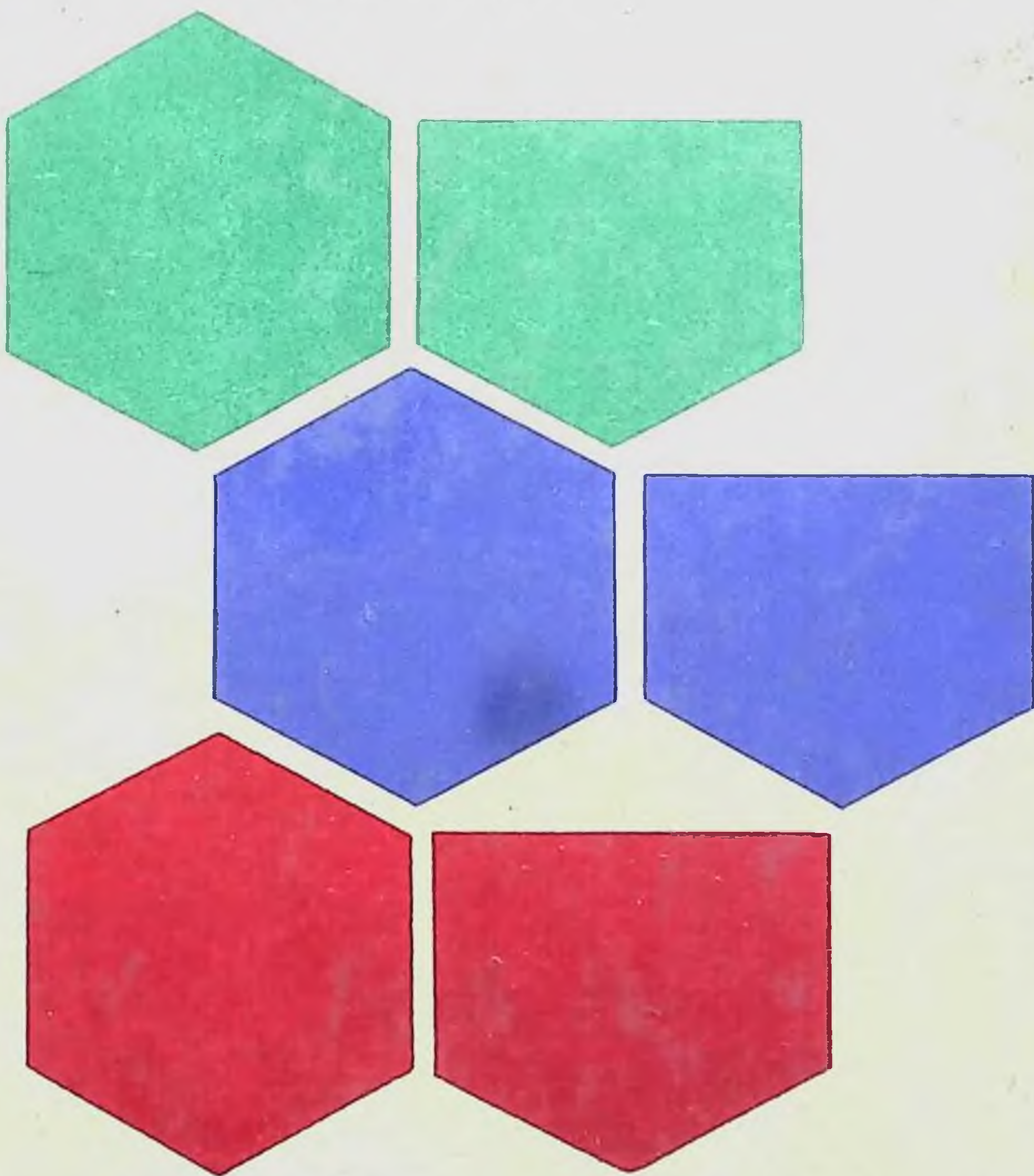
615.3

ПЗЭ

И.Н. ПИДЕВИЧ



**Фармакология
серотонинореактивных
структур**



АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

615.3
П32

И. Н. ПИДЕВИЧ

Фармакология серотонинореактивных структур



МОСКВА · «МЕДИЦИНА» · 1977

27/07/77

ИЗДАНИЕ ОДОБРЕНО И РЕКОМЕНДОВАНО К ПЕЧАТИ
НАУЧНО-ИЗДАТЕЛЬСКИМ СОВЕТОМ ПРЕЗИДИУМА
АМН СССР

Фармакология серотонинореактивных структур. И. Н. ПИДЕ-
ВИЧ. М., «Медицина», 1977, 280 с., ил.

Монография обобщает результаты исследований отечественных и зарубежных ученых и личный опыт автора по вопросу взаимодействия серотонина, его агонистов и антагонистов с серотонинореактивными структурами различных тканей. На основании фармакологической характеристики доказывалось существование в организме млекопитающих по крайней мере трех типов серотонинореактивных структур, один из которых впервые описан автором книги. Приведена классификация антагонистов серотонина. Особое внимание уделено зависимости между строением, химическими свойствами веществ и их стимулирующим или блокирующим влиянием на серотонинореактивные структуры различных типов. Обсуждаются данные, касающиеся клеточной локализации серотонинореактивных структур и их возможного строения. Рассматриваются примеры использования антагонистов серотонина для идентификации различных моноаминергических структур, выяснения роли серотонина в физиологии и патологии и блокирования нежелательных реакций на серотонин в клинике. Отдельный раздел посвящен онто- и филогенезу серотонинореактивных структур.

Монография рассчитана на медиков, биологов, химиков.

В книге 25 рис., 8 табл., библиография 439 названий.

For summary see page 275.

ИБ № 893

Пидевич Инга Николаевна

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРТОНИНОРЕАКТИВНЫХ СТРУКТУР

Редактор В. К. Муратов. Художественный редактор Н. И. Синякова.
Техн. редактор А. М. Миронова. Корректор Жукова Г. П.
Переплет художника Л. С. Бирюковой.

Сдано в набор 28/III 1977 г. Подписано к печати 1/XI 1977 г. Формат бумаги 84×108¹/₃₂. печ. л. 8,75 (условных 14,70 л.). 15,41 уч.-изд. л. Бум. тип. № 2.
Тираж 4000 экз. Т17252. МН-79. Цена 2 р. 10 к.

Издательство «Медицина», Москва, Петроверигский пер., 6/8.
Заказ № 4126. Типография изд. «Звезда», г. Пермь, ул. Дружбы, 34.

П $\frac{50700-360}{039(01)-77}$ 211-77

© Издательство «Медицина», Москва, 1977

ПРЕДИСЛОВИЕ

На протяжении трех последних десятилетий серотонин привлекает внимание многих исследователей. В настоящее время можно считать доказанной медиаторную функцию серотонина не только у низших животных, но и у млекопитающих, что особенно интересно. Получены данные о значении серотонина в патологии.

Серотонину посвящено множество статей в периодической литературе и несколько монографий, но до сих пор в мировой литературе нет специального обзора по фармакологии серотонинореактивных структур. Монография И. Н. Пидевич восполняет этот пробел. Особенностью данной монографии надо признать детальное рассмотрение вопросов, касающихся серотонинореактивных структур и веществ, реагирующих с этими структурами. В книге приведены сведения о квантово-химических свойствах серотонина, об его агонистах и антагонистах, участии в патогенезе ряда заболеваний и эволюции серотониновых рецепторов. Критический анализ данных литературы и личный опыт И. Н. Пидевич, изучавшей фармакологию серотонинореактивных структур более 15 лет, позволили положить в основу изложения материалов о действии серотонина на организм феномен гетерогенности серотонинореактивных структур. В этом аспекте автор описывает эффекты серотонина, обусловленные его влиянием на структуры разных типов, и вносит ясность в трактовку сложного, многофазного действия серотонина, что составляет принцип рационального изучения и использования его агонистов и антагонистов для практических целей. Необходимо подчеркнуть, что один из трех описанных в настоящее время типов серотонинореактивных структур открыт И. Н. Пидевич. Автор приводит убедительные доказательства существования нового типа таких структур.

В монографии представлена классификация агонистов и антагонистов серотонина, отражающая их химическую природу и преимущественное влияние на структуры разных типов.

Для клиницистов большой интерес представят главы о роли серотонинореактивных структур в патогенезе карциноидного и демпинг-синдромов, мигрени, аллергических, психических заболеваний, а также возможности и перспективы использования агонистов и антагонистов серотонина с лечебной целью.

Можно надеяться, что книга будет полезна для фармакологов, химиков, физиологов, интересующихся проблемой серотонинергических структур.

Академик АМН СССР В. В. Закусов

ВВЕДЕНИЕ

В 1947—1948 гг. Rapport с соавт. выделили из сыворотки крови высокоактивное вещество, вызывающее сокращения гладких мышц. По источнику его получения и характеру действия на гладкие мышцы авторы назвали это вещество серотонином. В течение 3—4 последующих лет было установлено строение серотонина и показано, что он не отличается от выделенных ранее из тромбоцитов и слизистой оболочки желудка, но не идентифицированных веществ — тромбоцитина и энтераминина. В 1951 г. был осуществлен синтез серотонина. В последующие годы серотонин привлек пристальное внимание биологов и медиков в связи с широким распространением в природе, в частности в организме человека, высокой и многосторонней биологической активностью, значительными изменениями в его содержании и обмене при различных заболеваниях, что свидетельствует о важной роли серотонина в физиологии и патологии. Чтобы представить объем исследований, посвященных серотонину, достаточно сказать, что библиографический указатель таких работ в XIX томе «Handbook of experimental pharmacology» (1964) насчитывает около 10 000 названий. Помимо этого издания, вопросы распределения, биологической активности и возможного значения серотонина рассмотрены в ряде обзоров и монографий (Х. Х. Планельес и З. А. Попененкова, 1965; Е. А. Громова, 1966; В. В. Меньшиков и др., 1972; Erspamer, 1961; Garattini, Valzelli, 1965; Page, 1968, и др.). Однако публикации, обобщающие данные по фармакологической характеристике серотонинореактивных структур, практически отсутствуют.

Термином «серотонинореактивные структуры» в настоящее время обозначают те молекулярные структуры клеток, с которыми серотонин реагирует первично, включая цепь энзимохимических реакций, приводящих к тем или иным функциональным изменениям.

Описано около двух десятков реактивных структур клеток, взаимодействие которых с возбуждающими агентами может быть конкурентно и избирательно блокировано специфическими антагонистами (Paton, 1970). Нередко приходится слышать сетования на то, что эти реактивные структуры пока никто не видел, процесс взаимодействия с ними стимуляторов и блокаторов никто не наблюдал. В настоящее время делаются лишь первые попытки выделения этих структур и представления об их биохимической сущности, как будет показано в соответствующих главах, пока имеют характер гипотез.

По нашему глубокому убеждению, проявлением силы, а не слабости, фармакологии является то, что, несмотря на все методические трудности, найдены вещества, избирательно возбуждающие и блокирующие различные типы адрено-, холино-, гистамино-, серотонинореактивных структур клеток, выявлены закономерности в зависимости между строением веществ и их действием на структуры разных типов. Полученные данные позволяют уточнить представления о биохимической сущности реактивных структур, помогают вести целенаправленный синтез соответствующих агонистов и антагонистов, блокировать структуры определенного типа для изучения их роли и значения взаимодействующих с ними эндогенных биологически активных веществ в физиологии и патологии, а также для терапевтического воздействия. Сопоставление данных по фармакологии различных реактивных структур, изучение этих структур в филогенезе и онтогенезе приближают нас к пониманию становления и сущности некоторых химических механизмов регуляции функции клетки в целом организме.

К настоящему времени накопился большой фактический материал по фармакологии серотонинореактивных структур. Отдельные данные о влиянии антагонистов серотонина на некоторые серотонинореактивные структуры обобщены в обзорах И. Н. Пидевич (1971б), Jacob (1960), Egspamer (1961), Gyergtek (1961, 1966) и др. Однако всесторонне этот вопрос до сих пор не освещался. В настоящей книге мы старались обобщить как данные литературы¹, так и результаты собственных исследова-

¹ Ввиду обилия работ мы были вынуждены в ряде случаев ссылаться не на оригинальные статьи, а на обзоры и монографии. Подобные ссылки снабжены указаниями «см. обзор», «см. литературу» или просто «см.».

ний по фармакологии серотонинореактивных структур. Наши исследования были начаты в 1957 г. по инициативе акад. АМН СССР В. В. Закусова и проводились в Институте фармакологии АМН СССР сначала в лаборатории, возглавляемой акад. В. В. Закусовым, а затем в лаборатории, руководимой проф. Н. В. Каверинной. Полученные данные являются плодом тесного сотрудничества с химиками Института фармакологии проф. В. А. Загоревским, Н. Ф. Кучеровой, Л. А. Аксановой, Н. М. Шарковой и Л. М. Шарковой, осуществлявшими направленный синтез антагонистов серотонина. В книге обобщены факты относительно неодинаковой чувствительности серотонинореактивных структур различных тканей к антагонистам и агонистам серотонина, которые свидетельствуют о существовании в организме млекопитающих по крайней мере трех типов серотонинореактивных структур (Д-, М-, и Т-типа). Т-серотонинореактивные структуры мы описали впервые, и в монографии подробно рассмотрены данные, подтверждающие отличие этих структур от ранее известных. Мы старались по возможности полно отразить зависимость между строением, физико-химическими свойствами веществ и их сродством к Д-, М- и Т-серотонинореактивным структурам, а также способностью возбуждать или блокировать эти структуры.

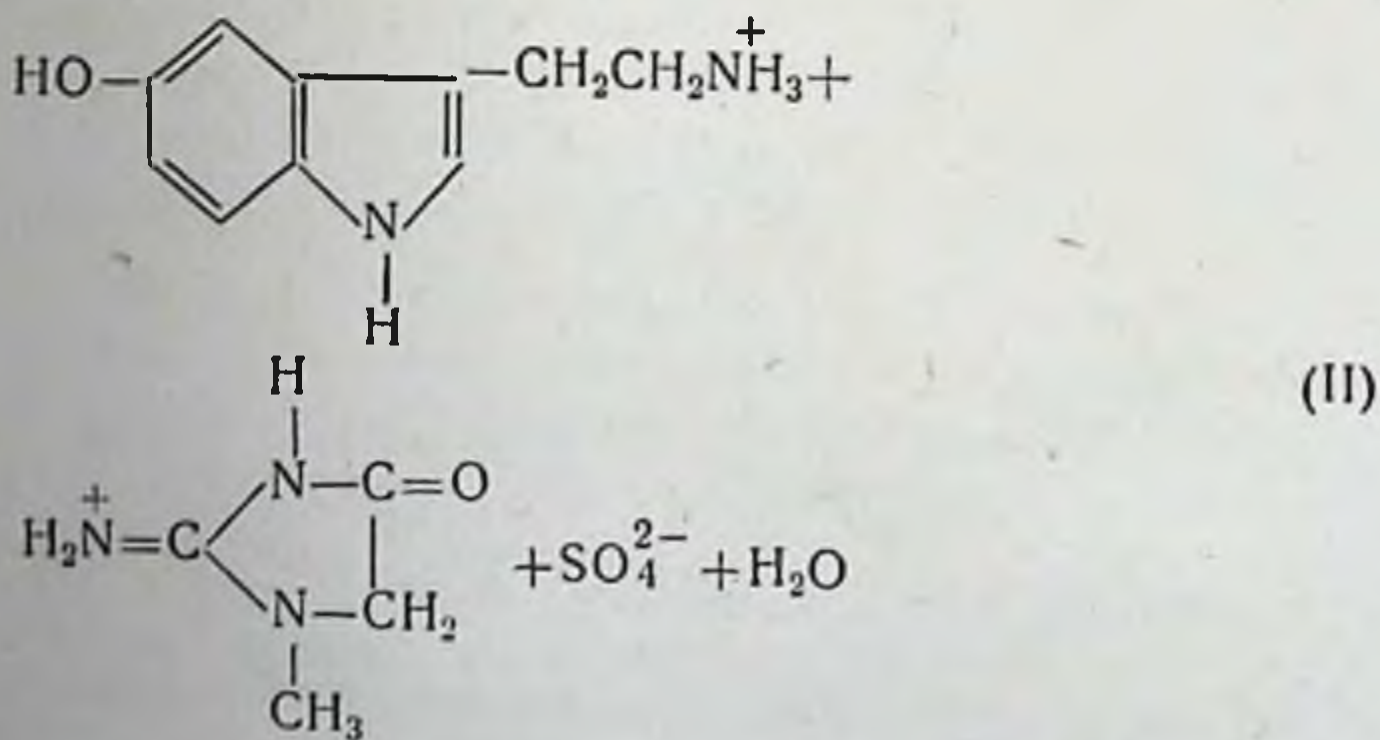
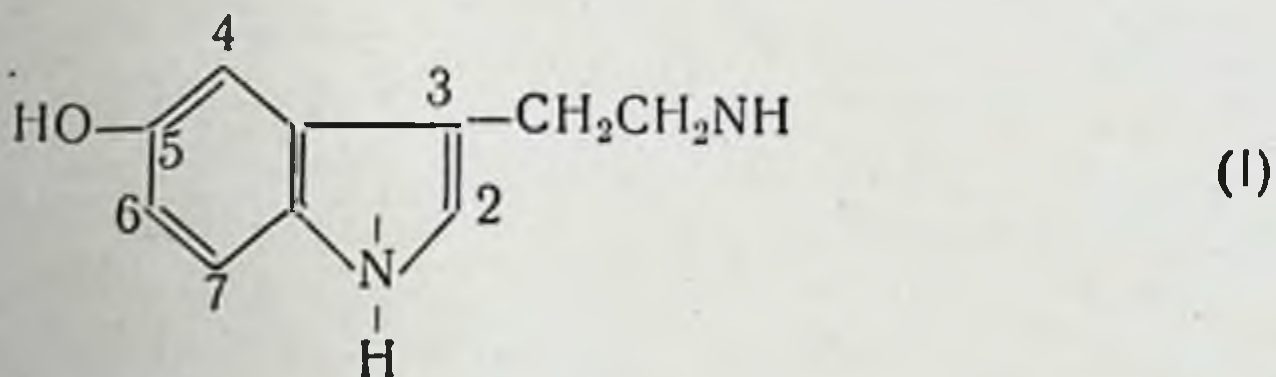
Отдельные разделы книги посвящены использованию антагонистов серотонина с целью идентификации серотонинореактивных структур, ответственных за различные его эффекты, для выяснения роли серотонина в физиологии и патологии и блокирования нежелательных реакций на этот амин в клинике (при карциноидном и демпинг-синдромах, мигрени, артритах, бронхиальной астме, маниакально-депрессивном психозе и ряде других заболеваний). Книгу завершает краткий обзор литературы по филогенезу и онтогенезу серотонинореактивных структур.

Глава I

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СЕРОТОНИНЕ И СЕРОТОНИНОРЕАКТИВНЫХ СТРУКТУРАХ

Некоторые химические свойства серотонина

Серотонин (5-окситриптамин, или 5-окси-3-β-аминоэтилиндол), $C_{10}H_{12}N_2O$, структурная формула¹ которого приведена ниже (I), имеет относительную молекулярную массу 176,2. Поскольку 5-окситриптамин в виде свободного основания нестабилен, его выделяют и хранят в виде солей пикриновой, соляной, салициловой, адипиновой кислот или комплекса с креатинином, серной кислотой и молекулой кристаллизационной воды. Молекулярная масса серотонин-креатинин-сульфатного комплекса (II) равна 405 (1 мг комплекса соответствует 0,43 мг основания), точка плавления 207—216°C.



¹ В формуле обозначены номера атомов индольного ядра.

Серотонин-креатинин-сульфат хорошо растворим в воде. При 27°C в 1 мл воды можно растворить 20 мг комплекса, при температуре кипения в 1 мл воды растворяется 100 мг вещества. В кипящей воде серотонин через 5 мин начинает разрушаться, при комнатной температуре он остается стабильным более 6 ч (Gegattini, Valselli, 1965). До последнего времени считалось, что креатинин-сульфатный комплекс серотонина превосходит его соли по устойчивости и растворимости в воде. В 1972 г. М. Э. Каминка сообщил о том, что адипинат серотонина растворяется в воде в 5 раз лучше, чем креатинин-сульфат, и растворы адипината серотонина более стойки при хранении. Как в виде креатинин-сульфатного комплекса, так и в виде солей серотонин очень хорошо растворяется в ледяной уксусной кислоте, сравнительно плохо — в метаноле и 96% этаноле и не растворяется в абсолютном этиловом спирте, ацетоне, хлороформе, диэтиловом эфире. Серотонин плохо растворяется в жирах и имеет очень низкий коэффициент распределения в системе масло — вода.

По данным Vane (1959) и Handschumacher, Vane (1967), для серотонин-креатинин-сульфата этот коэффициент при pH 7,0 равен 0,55. Коэффициент распределения в системе этилацетат — вода при pH 6,6 равен 0,008; при pH 7,4—0,014; при pH 8,4—0,029. Плохая растворимость серотонина в липидах представляет, как мы увидим в дальнейшем, большой интерес для понимания механизма его действия.

pK_a^1 аминогруппы боковой цепи серотонина равен 9,8—10,0 (Vane, 1959; Csötörtök e. a., 1963, и др.). Таким образом в пределах значений pH от 5 до 8, встречающихся в организме, аминогруппа серотонина практически полностью ионизирована (на 99,0—99,9%). Это обуславливает возможность ионного взаимодействия молекулы серотонина с анионными участками рецепторов. По данным Vane (1959), величина pK_a оксигруппы серотонина, определяемая методом потенциометрического титрования, равна 11,1 и, следовательно, оксигруппа при физиологических значениях pH не ионизирована. По данным Csötörtök и соавт. (1963), значение pK_a окси-

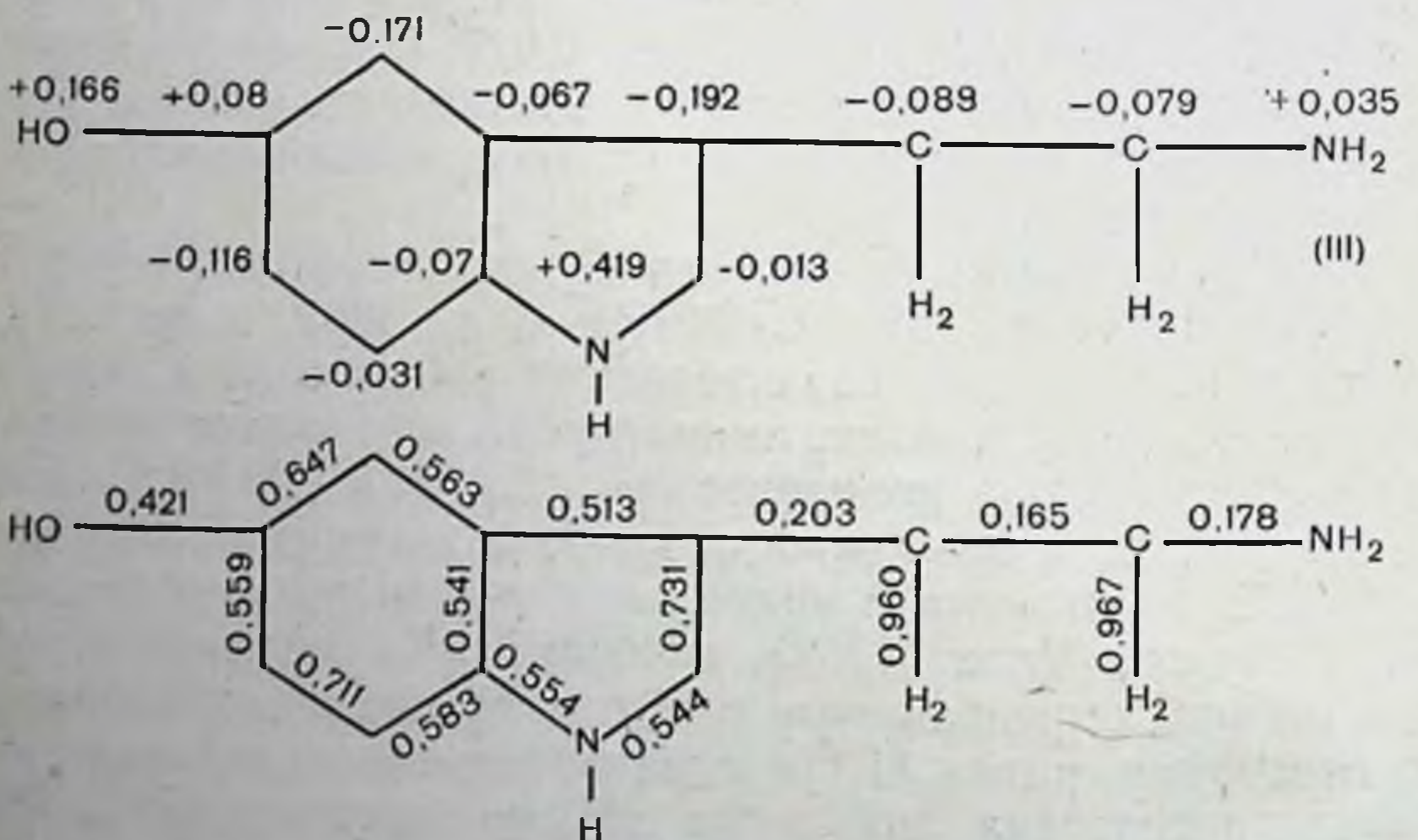
¹ pK_a — отрицательный логарифм константы ионизации; численно равен pH, при котором ионизировано 50% молекул вещества (см. А. Альберт, Е. Сергент, 1964).

группы, полученное спектрофотометрическим методом, составляет 7,8. В таком случае при рН 7 эта группа ионизирована на 13,7%, при рН 8 — на 61,3%. Таким образом, нельзя исключить возможности взаимодействия серотонина и с катионными участками рецепторов.

Рассматривая вопрос о путях взаимодействия серотонина с реактивными структурами тканей, обращают внимание на потенциальную возможность образования водородных связей между кислородом оксигруппы, индольным азотом и азотом аминогруппы серотонина, с одной стороны, и какими-либо электроотрицательными атомами рецептора — с другой¹ (Greenberg, 1960).

Для оценки потенциальной способности серотонина взаимодействовать с реактивными структурами тканей важна характеристика индольного ядра серотонина. Индольное ядро серотонина пространственно представляется плоским. Оно сильно поляризовано. Величина общего дипольного момента молекулы индола 2,05—2,38 Д при исследовании в бензоле и деколине при 20—25°C (см. О. А. Осипов и др., 1971).

Ниже (III) приведены электрические заряды атомов и порядки связей в молекуле серотонина по расчетам Fernandez-Alonso и соавт. (1965).



¹ Водородная связь образуется с помощью атома водорода между двумя электроотрицательными атомами. Среди атомов, имеющих биологическое значение, наибольшей электроотрицательностью обладают атомы кислорода и азота.

Суммарный заряд атома служит мерой приобретения или потери им электронного заряда в результате сопряжения (знак «плюс» означает недостаток, а знак «минус» — избыток электронов у атома). По данным Б. Пюльмана и А. Пюльмана (1965), Fernandez-Alonso и соавт. (1965), Momichioli, Rastelli (1967) и др., наибольший положительный суммарный заряд как в индоле, так и в индольном ядре серотонина принадлежит азоту, наибольший отрицательный — атому C^3 (нумерация атомов в ядре приведена в формуле 1). Распределение зарядов в серотонине представляет интерес для оценки реакционной способности отдельных фрагментов его молекулы и возможностей межмолекулярного, в частности диполь-дипольного, взаимодействия.

В монографии Б. Пюльмана и А. Пюльмана (1965) рассмотрен ряд примеров того, какую роль могут играть заряды атомов ядра индола во взаимодействии его производных с другими молекулами (например, ионом изоаллоксазина).

Помимо перечисленных особенностей, для оценки реакционной способности и возможностей межмолекулярного взаимодействия представляют интерес и электронодонорные свойства молекулы серотонина. Мерой электронодонорной способности вещества является энергия его высшей заполненной орбиты: чем меньше значение энергетического коэффициента K_i этой орбиты, тем более выражены электронодонорные свойства соединения (Б. Пюльман, А. Пюльман, 1965). Энергетический коэффициент K_i высшей заполненной молекулярной орбиты серотонина, по расчетам Б. Пюльмана и А. Пюльмана (1965), Fernandez-Alonso и соавт. (1965), равен 0,461—0,391, что свидетельствует о выраженных электронодонорных свойствах. Эти свойства обуславливают способность серотонина к образованию комплексов с переносом заряда¹ с акцепторами электронов, т. е. веществами, имеющими малую энергию наинизшей незаполненной орбиты. Серотонин действительно образует комплексы с переносом заряда с такими акцепторами электронов, как окисленные формы окислительно-восстановительных коферментов: флавинмононуклеотида (ФМН), флавинадениндинуклеотида (ФАД), никотинамидадениндину-

¹ Комплексом с переносом заряда называют надмолекулярное соединение, образующееся при смещении электрона от молекулы-донора к молекуле, служащей акцептором.

клеотида (НАД), никотинамидадениннуклеотидфосфата (НАДФ). Комплексы с переносом заряда между НАД, НАДФ и серотонином изучали Cilento, Tedeschi (1961) и Alivisatos и соавт. (1961). Предполагают, что комплекс образуется в отношении 1 : 1. Роль акцептора электронов выполняют пиридиновое кольцо НАД или НАДФ, а также фосфатные остатки и аминогруппа пурина. Возможность образования комплексов с переносом заряда между серотонином и ФМН была доказана разными методическими приемами, в том числе методом электронного спинового резонанса (Isenberg e. a., 1960). Акцептором электронов в этом случае служит изоаллоксазиновое кольцо.

Nogady и соавт. (1972) показали возможность образования комплекса с переносом заряда между серотонином и АТФ (за счет индольного ядра серотонина и аденинового АТФ). Одновременно образуется ионная связь между положительно заряженной аминогруппой серотонина и отрицательно заряженным фосфатом АТФ. По мнению Б. Пюльмана и А. Пюльмана (1965) и Каггемап и соавт. (1959), способность серотонина образовывать комплексы с переносом заряда является одной из причин его высокой активности.

Серотонин может реагировать с молекулами клеток с помощью ионного, дипольного, дисперсионного¹ взаимодействия, образования водородных связей, комплексов с переносом заряда. Реализация этих возможностей в различных сочетаниях может определять многообразие путей взаимодействия серотонина с чувствительными к нему структурами. Для такого взаимодействия очень важны конформации молекулы серотонина, определяющие взаимное расположение плоскости индольного ядра и аминогруппы боковой цепи. Расчеты методом молекулярных орбиталей по Хюккелю позволили Киг (1971) предположить, что наиболее вероятна конформация, при которой расстояние между азотом аминогруппы боковой цепи и атомом индольного азота равно 0,584 нм между азотом аминогруппы и атомом кислорода — 0,696 нм между индольным азотом и кислородом — 0,571 нм. Соуггье и соавт. (1971) на основании расчетов по методу PCIO считают предпочтительной конформацию,

¹ Дисперсионное взаимодействие возникает между двумя любыми атомами вследствие синхронизации их мгновенных диполей.

при которой расстояние между азотом аминогруппы и индольного ядра составляет 0,353, между азотом аминогруппы и атомом кислорода — 0,458 нм, а между атомом кислорода и индольным азотом — 0,537 нм. При этом, по мнению Cougrière и соавт., основной азот отстоит на расстоянии 0,19 нм от плоскости индольного ядра.

Из других физико-химических свойств серотонина отметим, что максимум его спектра поглощения в водном растворе при pH 3,5 приходится на 275 мкм, дополнительный пик — на 295 мкм и минимум — на 250 мкм (Parrot e. a., 1948). Серотонин и другие 5-оксииндолы сильно флюоресцируют в водных растворах. В нейтральных и слабокислых растворах максимум спектра флюоресценции отмечен при 330 мкм при возбуждении ультрафиолетовыми лучами с длиной волны 295 мкм. При повышении кислотности (путем добавления соляной кислоты) интенсивность флюоресценции при 330 мкм падает и одновременно появляется максимум при 550 мкм. Спектр поглощения заметно не изменяется. Появление максимума при 550 мкм в кислой среде свойственно только оксииндолам. Следовательно, в его появлении определенная роль принадлежит фенольной группе. На этих свойствах серотонина основан высокочувствительный флюорометрический метод его определения (С. Юденфред, 1965).

Содержание и обмен серотонина в организме млекопитающих

Одной из причин пристального внимания биологов к серотонину является его широкое распространение в природе. Серотонин обнаружен во многих растениях. Особенно много его в крапиве, некоторых сортах подорожника и таких съедобных плодах, как грецкие орехи, томаты, баклажаны, сливы, бананы, ананасы. Серотонин найден в тканях практически всех видов животных — от древнейшей мечехвостки до человека (Egspamer, 1966c). Ниже приводятся краткие сведения о содержании и обмене серотонина у млекопитающих. Без учета этих данных невозможно не только представить себе судьбу и значение серотонина в организме, но и понять динамику развития реакций на серотонин, оценить некоторые факторы, определяющие длительность и интенсивность взаимодействия серотонина с чувствительными к нему струк-

турами. Изучение продуктов метаболизма серотонина позволяет сопоставить особенности их строения со способностью реагировать с серотонинореактивными структурами.

Рассмотрение основных путей обмена серотонина удобнее проводить при одновременном изложении фактов, касающихся его содержания в тканях млекопитающих.

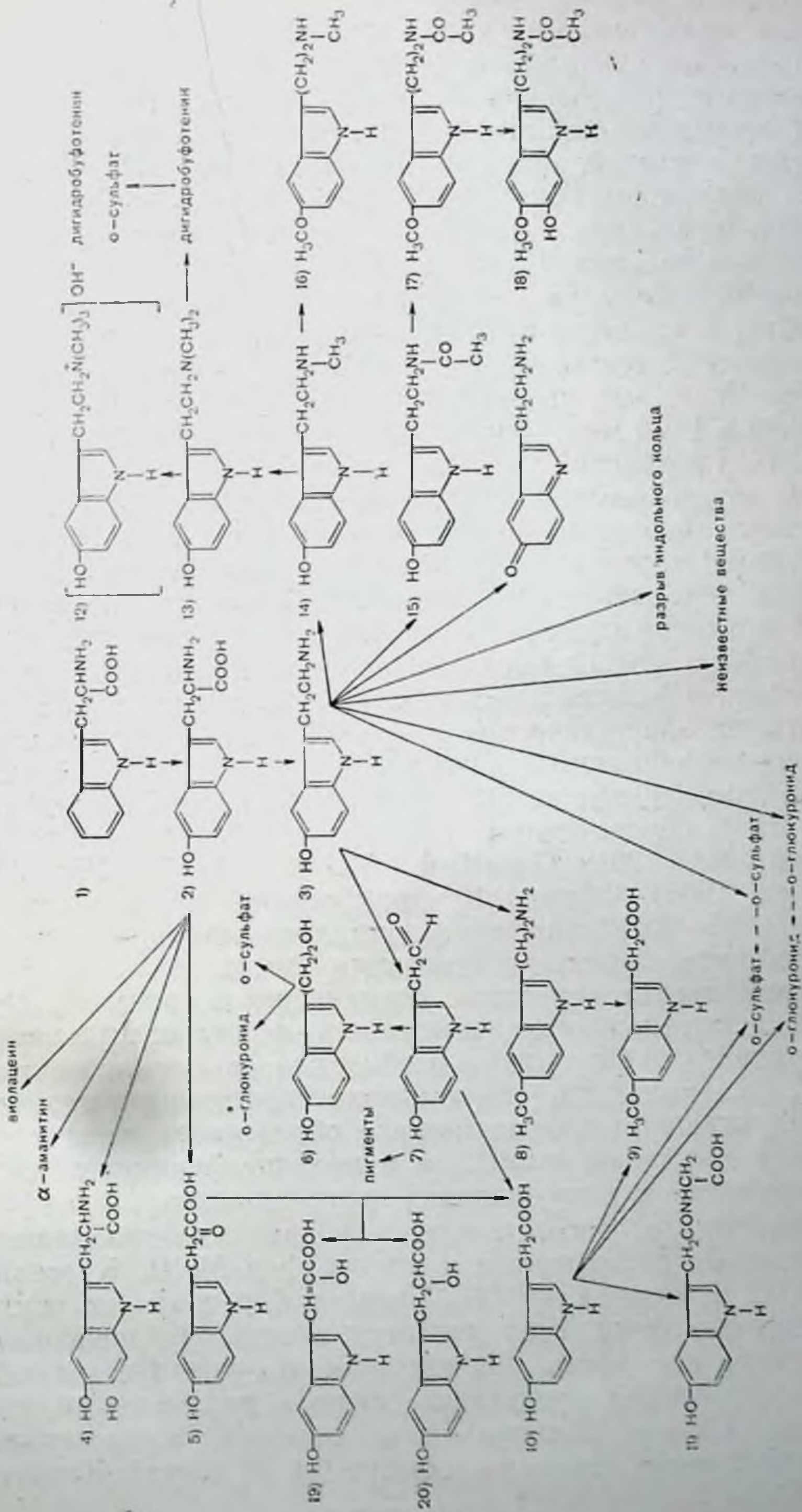
В 1952 г. Blaschko (см. Egspermer, 1961) высказал предположение, что непосредственным предшественником 5-окситриптамина в организме является 5-окситриптофан, который в свою очередь образуется в результате гидроксилирования одной из незаменимых аминокислот L-триптофана (см. схему на с. 15). Позднее это предположение было подтверждено с помощью меченого L-триптофана. В норме в серотонин превращается 1—3% L-триптофана, поступающего в организм с пищей. Первая стадия превращений триптофана — гидроксилирование — происходит в энтерохромоаффинных клетках¹ желудочно-кишечного тракта, шишковидной железе и в серотонинергических нейронах ядер шва стволовой части мозга, а у грызунов также в тучных клетках (Dalgliesh, Dutton, 1957; Schubert, Sedvall, 1972; Modigh, 1974, и др.). Dalgliesh (1958) предположил, что окисление триптофана в 5-окситриптофан осуществляется в основном специфическими гидроксилазами. В 1961 г. Cooper и Melser изолировали соответствующий фермент (L-триптофан-5-гидроксилаза) из корпускулярной фракции клеток слизистой оболочки кишечника. В настоящее время обсуждается вопрос об особенностях триптофангидроксилазы различных органов (Deguchi, Vaghas, 1972).

Вторая реакция — переход 5-окситриптофана в 5-окситриптамин — катализируется широко распространенной декарбоксилазой ароматических кислот, встречающейся в растворимой фракции гомогенатов многих органов (исключение составляют тромбоциты, костный мозг и легкие). Декарбоксилаза участвует в метаболизме только L-формы 5-окситриптофана. Ее коферментом является пиридоксальфосфат.

Основное количество серотонина синтезируется в цитоплазме энтерохромоаффинных клеток слизистой обо-

¹ Энтерохромоаффинные клетки называют также клетками Кульчицкого, Николаса, Чначино, аргентофильными и т. д.

СХЕМА ВОЗМОЖНЫХ ПУТЕЙ МЕТАБОЛИЗМА СЕРТОНИНА (по Garattini и Valzelli, 1965, с дополнениями)



Обозначения: 1) триптофан, 2) 5-окситриптофан, 3) 5-окситриптофан, 4) 5,6-диокситриптофан, 5) 5-оксиндолапировиноградная кислота; 6) 5-окситриптофан; 7) 5-оксиндолацетальдегид; 8) 5-окситриптофан (мексамин); 9) 5-метоксиндолацетальдегид; 10) 5-оксиндолацетальдегид; 11) 5-оксиндолацетальдегид; 12) 5-оксиндолацетальдегид; 13) 5-оксиндолацетальдегид; 14) 5-оксиндолацетальдегид; 15) 5-оксиндолацетальдегид; 16) 5-оксиндолацетальдегид; 17) 5-оксиндолацетальдегид; 18) 5-оксиндолацетальдегид; 19) 5-оксиндолацетальдегид; 20) 5-оксиндолацетальдегид.

лочки желудочно-кишечного тракта и откладывается в запасающие гранулы этих клеток, что предохраняет серотонин от разрушения. Содержание серотонина в отделах желудочно-кишечного тракта значительно различается. У мышей, кроликов и собак наибольшие количества серотонина обнаружены в слизистой оболочке желудка, у морских свинок — в тонком кишечнике, у крыс — в толстом. Часть депонированного в слизистой оболочке желудка серотонина высвобождается в его просвет в процессе пищеварения. Натощак у человека желудочный сок содержит в среднем 0,1 мкг/мл серотонина. Через час после приема пищи содержание серотонина в 1 мл желудочного сока достигает 1—2,5 мкг/мл (Л. П. Гроховский, 1970).

Из энтерохромаффинных клеток желудка и кишечника определенная часть серотонина поступает в портальную систему. Скорость поступления серотонина в перфузат может достигать до 0,8 мкг/мин. Серотонин, поступивший в плазму крови, захватывается тромбоцитами.

Sneddon (1971) высказывает мнение, что накопление серотонина в тромбоцитах может происходить без затраты их энергетических ресурсов за счет утилизации энергии свободного движения ионов через мембрану. Сами тромбоциты не способны синтезировать серотонин, они лишь обеспечивают его транспорт и сохранение (Erspamer, 1961; Garattini, Valzelli, 1965; Blaschko, Levine, 1966). Обычно 10^8 тромбоцитов человека содержат 0,025—0,038 мкг серотонина, хотя потенциальная их способность связывать серотонин достигает 1,08 мкг. В тромбоцитах серотонин сохраняется в гранулах. Отмечена определенная зависимость между содержанием в гранулах АТФ и их способностью связывать серотонин. Предполагают, что хранение серотонина в тромбоцитах включает энзиматическое образование не способного к диффузии комплекса и наличие ферментов, синтезирующих и разрушающих этот комплекс.

Возможные биохимические механизмы связывания серотонина рассмотрены в монографии М. Д. Курского и Н. С. Бакшеева (1974). Первым барьером на пути свободного серотонина является печень, разрушающая основную его часть. Интенсивное разрушение свободного серотонина происходит также в других органах и в плазме крови. В связи с этим содержание серотонина в плазме очень невелико (обычно 0,1—2 нг/мл). Количе-

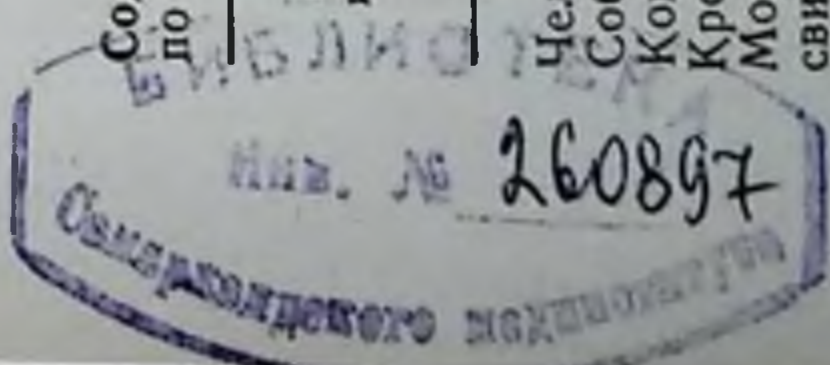
ство серотонина в цельной крови подвержено значительным видовым колебаниям (табл. 1). Концентрация серотонина в крови таких часто используемых в экспериментах животных, как кошка и кролик, в 20—60 раз превышает таковую у человека. Серотонин, захваченный тромбоцитами, в основном удерживается в них до момента их гибели.

Помимо тромбоцитов, способностью захватывать и сохранять серотонин обладают гранулы тучных клеток грызунов, а в некоторых случаях и человека (В. П. Быкова, 1972; Fugano, Green, 1964). Это свойство наряду со способностью указанных клеток самостоятельно синтезировать серотонин обуславливает большее содержание его в паренхиматозных тканях грызунов по сравнению с другими животными. Содержание серотонина в различных органах, по мнению Erspater (1966c), в основном зависит от остающейся в них крови, а в селезенке — еще и скопления тромбоцитов и их обломков. Ткани

Таблица 1

Содержание серотонина в крови и органах лабораторных животных и человека по данным обзора (Erspater, 1966c)

Объект исследования	Содержание серотонина в мкг основания на 1 г свежей ткани								
	желудочно-кишечный тракт	легкие	печень	почки	сердце	кожа	селезенка	кровь	плазма
Человек	0,9—8,6	0,1				0,03—0,7	2,37	0,04—0,2	0,002—0,006
Собака	1,5—4,3	0,1—0,26	0,54	0,1—0,34	0,02—0,2	0,03	0,61—4,6	0,2—0,8	
Кошка	0,2—1,4	0,2—0,62	0,56	0,1		0,08—0,13	8,5	0,9—4,5	
Кролик	0,85—17,0	1,2—7,1	0,27—2,3	0,09	0,02—0,4	0,04—0,11	12—15	3,2—6,0	
Морская свинка	0,45—7,2	0,06—0,3	0,02	0,1		0,01—0,2	1,1—3,7	0,2	
Крыса	1,1—9,3	1,0—3,9	0,14—0,68		0,15—0,8	0,4—4,2	0,1—4,43	0,15—1,04	0,008
Мышь	0,24—25,0	1,15—6,0	0,6—24	1,3		0,37—1,12	1,8—6,0	1,8—4,6	



легких и селезенки способны, кроме того, самостоятельно захватывать серотонин из циркулирующей крови и накапливать его.

В мозге серотонин содержится в основном в областях, имеющих отношение к регуляции вегетативных функций. Наибольшее количество его содержится в области зрительного бугра и подбугорной области (до 2,4—2,6 мкг/г в мозге кошек, до 1,96 мкг/г в мозге человека). Серотонин почти не проникает через гемато-энцефалический барьер, и это вещество в нервных клетках, очевидно, имеет центральное происхождение. В областях мозга, богатых серотонином, обнаружены ферменты, участвующие в его синтезе,— триптофан-5-гидроксилаза и 5-окситриптофан-декарбоксилаза (Twarog, Page, 1953; Garattini, Valzelli, 1965; Okada e. a., 1972; Shubert, Sedvall, 1972, и др.). Изучение расположения серотонина показало, что он находится в основном в телах нервных клеток области шва стволовой части мозга. В серотониносодержащих клетках ядер шва сосредоточена практически вся триптофан-5-гидроксилаза мозга (Aghajanian, 1972; Modigh, 1974). Декарбоксилаза содержится как в серотониносодержащих клетках, так и в клетках, содержащих катехоламины (подробнее см. Modigh, 1974). Скорость синтеза серотонина зависит от концентрации L-триптофана в серотониносодержащих нейронах, что в свою очередь обусловлено концентрацией свободного L-триптофана и других ароматических кислот в крови и от активности триптофан-5-гидроксилазы. Синтезированный в клетках ядер шва серотонин медленно транспортируется в терминали, где хранится в синаптических пузырьках. Аксоны серотонинергических нейронов, клеточные тела которых расположены в продолговатом мозге в вентро-медиальных отделах сетчатого образования (ретикулярной формации), окружающего пирамидный путь, проходят в нисходящих бульбо-спинальных путях и оканчиваются в передних рогах спинного мозга, подходя к мотонейронам, иннервирующим мускулатуру конечностей: в боковых рогах эти аксоны контактируют с клетками симпатических нейронов, а в задних — с вставочными нейронами желатинозной субстанции. В нижних отделах мозгового ствола терминали серотонинергических нейронов оканчиваются в моторных ядрах блуждающего и тройничного нервов, ядрах одиночного пути, *area postrema*, вставочном и верхнем слюно-

отделительном ядрах. Серотонинергические терминали обнаружены также в промежуточном и конечном мозге. От клеток, расположенных в ядрах шва среднего мозга, берут начало волокна, оканчивающиеся в основном в области п. *suprachiasmaticus* (см. А. П. Гилев, 1970; Dahlström, Fuxe, 1965). Практически отростки серотонинергических нейронов, ядер шва оканчиваются во всех областях мозга, включая сетчатое образование, кору и т. д. (Modigh, 1974). В переднем мозге содержащие серотонин нервные окончания, как правило, связаны с ядрами шва среднего мозга (Aghajanian *et al.*, 1975). Особенно много серотонинергических нейронов в зрительных путях и лимбической системе. Couch (1970) указывает на наличие серотонинергических нейронов, тела которых расположены в боковых парагигантоклеточных ядрах, а терминали заканчиваются на серотониносодержащих нейронах ядер шва.

Считают, что запасы серотонина в нервной ткани, подобно запасам ацетилхолина и катехоламинов, находятся в двух формах: высоколабильной и более стабильной. При высвобождении из терминалей серотонин взаимодействует с соответствующими реактивными структурами, а его неиспользованные количества вновь поступают в нервные окончания, из которых он выделился. Там серотонин частично разрушается, частично вновь депонируется в гранулах.

В очень больших количествах серотонин обнаружен в шишковидной железе (0,36—22,8 мкг/г у человека, 56,9—72,6 мкг/г у крысы). Днем содержание серотонина в железе максимальное, ночью — минимальное (см. Erspamer, 1966c). Предполагают, что эти колебания связаны с возрастанием в ночное время синтеза мелатонина, для которого серотонин является предшественником (см. схему на с. 15). В сетчатке и пигментном эпителии глаз многих позвоночных содержится 2,5—0,05 мкг/г серотонина. В симпатических ганглиях серотонин, очевидно, отсутствует. Данные о наличии серотонина в периферических нервах противоречивы (см. Gaquatini, Valzelli, 1965; Erspamer, 1966c).

Для суждения о роли серотонина в организме, помимо сведений о его содержании в различных тканях, большой интерес представляют данные о скорости его обмена. Период полураспада меченого ^{14}C серотонина составляет для тромбоцитов 33—48 ч, для желудочно-ки-

шечного тракта — 11—17 ч, а для ткани мозга — от 2 до 20 мин (см. обзор Erspamer, 1961). Schubert и Sedvall (1972) показали, что наибольшая скорость синтеза серотонина характерна для мозгового ствола.

В настоящее время известен целый ряд превращений свободного серотонина (см. схему на с. 15). Наиболее изученным является его превращение под влиянием моноаминоксидазы (МАО) в 5-оксииндолацетальдегид с последующим переходом в 5-оксииндолуксусную кислоту, выделяющуюся с мочой. Таким путем у человека инактивируется 20—52% серотонина, у собак — 25%, у крыс — 5,5—33%, у кроликов — 1—1,5%, у морских свинок — 0,5—1% (см. Erspamer, 1961). 5-оксииндолацетальдегид может превращаться и в 5-окситриптофол с последующим выделением в виде О-сульфата или О-глюкуронида 5-окситриптофола (Blaschko, Levine, 1966). МАО осуществляет в организме дезаминирование не только серотонина, но и других биогенных аминов.

Однако ряд данных свидетельствует о том, что дезаминирование различных моноаминов (в частности, серотонина и тирамина) осуществляется различными МАО или различными активными центрами на поверхности одной молекулы фермента (В. З. Горкин, 1966, 1969; Huszti e. a., 1971). МАО обнаружена почти во всех тканях организма; она расположена в наружной мембране митохондрий, а в ряде органов и в микросомальной фракции (В. З. Горкин, 1969; Blaschko, Levine, 1966). Наибольшая моноаминоксидазная активность у человека обнаружена в ткани слюнных желез, слизистой оболочке кишечника, печени, почек, сердца, легких. В мозге наивысшая активность отмечена в подбугорной области.

Помимо МАО, в сыворотке животных присутствует ряд других аминоксидаз, роль которых в инактивации серотонина недостаточно ясна (Blaschko, Levine, 1966, и др.). Наряду с окислительным дезаминированием серотонин может инактивироваться и путем реакций, затрагивающих его ОН-группу. Таким путем серотонин окисляется в присутствии церулоплазмина — глобулина, содержащего 0,34% меди и обнаруженного в крови многих животных и человека. Помимо серотонина, церулоплазмин окисляет адреналин, норадреналин и дофамин. Железосодержащие белки также могут реагировать с ОН-группой серотонина. Так, гемоглобин разрушает се-

ротонии с образованием окрашенного продукта. Инактивируют серотонин цитохром-С и цитохромоксидаза.

Предполагают, что цитохромоксидазный путь разрушения серотонина имеет особенно большое значение в сердце и почках.

Серотонин реагирует в организме с глюкуроновой и серной кислотами, с образованием 5-О-сульфата и 5-О-глюкуронида триптамина (см. Garattini, Valzelli, 1965).

Одним из метаболитов серотонина является N-ацетил-5-окситриптамин. Фермент, катализирующий это превращение, — N-ацетилаза серотонина. Он был выделен Weissbach и соавт. в 1960 г. из печени и мозга крыс и эпифиза быка. Часть N-ацетил-5-окситриптамина в шишковидной железе подвергается O-метилированию и превращается в вещество со своеобразной биологической активностью — мелатонин (см. Blaschko, Levine, 1966).

Мелатонин — не единственное биологически активное вещество, образующееся в процессе превращения серотонина. При N-метилировании серотонина могут образовываться вещества с выраженным психостимулирующим действием — 5-окси-N-метилтриптамин и др. Vumprus и Page (1955) нашли следы 5-окси-N-метилтриптамина в моче человека. *In vitro* в тканях млекопитающих 5-окси-N-метилтриптамин может превращаться в буфотенин. N-метилированные продукты обмена серотонина находят в моче больных некоторыми психическими заболеваниями (см. гл. VIII). Mandel и соавт. (1972) описали методику выделения из аутопсийных образцов легкого и мозга человека и последующей очистки индоламин-N-метилтрансферазы — фермента, катализирующего метилирование серотонина и триптамина.

Биологически активное производное серотонина образуется в процессе его O-метилирования под влиянием фермента оксииндол-O-метилтрансферазы. Превращение серотонина в 5-метокситриптамин (мексамин) может приобретать особое значение при торможении MAO. Helleg (1972) отмечает, что как синтез, так и пути метаболизма серотонина в мозге и эпифизе могут изменяться под влиянием афферентной импульсации: импульсация влияет на содержание в тканях различных ферментов (оксииндол-O-метилтрансферазы, N-ацетилтрансферазы и др.). *In vitro* описан и целый ряд других превращений серотонина (подробнее см. Garattini, Valzelli, 1965).

Влияние серотонина на организм млекопитающих

Серотонин в дозах, составляющих тысячные доли миллиграмма, при введении в кровь изменяет деятельность практически всех систем организма млекопитающих и человека. Реакция зависит от вида животного, условий эксперимента (например, наркоз), способа и скорости введения серотонина. Нередко реакции бывают многофазными. Вариабельность и фазность реакций объясняются преобладанием в их формировании тех или иных основных элементов действия серотонина. Этими элементами являются способность серотонина вызывать сокращения чувствительных к нему (имеющих серотонинореактивные структуры) гладких мышц; ганглиостимулирующие эффекты серотонина и повышение чувствительности к ацетилхолину н-холинэргических структур вегетативных ганглиев; возбуждение чувствительных нервных окончаний сердечно-легочной и аортально-каротидной рефлексогенных зон, рецепторов желудочно-кишечного тракта и др.; высвобождение катехоламинов из симпатических нервных окончаний, высвобождение гистамина; уменьшение высвобождения ацетилхолина из нервных холинэргических волокон; центральные эффекты серотонина. Перечисленные особенности действия серотонина рассматриваются в соответствующих главах книги (II, III, IV и VIII). Прочие факторы, имеющие значение в формировании суммарных реакций на серотонин (непосредственное влияние на железы внешней и внутренней секреции, процессы клеточной пролиферации, сосудистую проницаемость), рассматриваются в данной главе, а также в гл. V, VII и IX.

Суммарная реакция артериального давления на серотонин при его внутривенном введении кошкам чаще бывает гипотензивной, иногда двух- или трехфазной. При этом первая (гипотензивная) фаза обусловлена рефлексом с рецепторов сердца и легких и спазмом сосудов легких, уменьшающим приток крови к сердцу. Последующий подъем артериального давления связан с прямым вазоконстрикторным действием на сосуды большого круга, возбуждением симпатических ганглиев, рефлексом с аортальных и каротидных хеморецепторов (в происхождении таких рефлексов в свою очередь играют роль спазм сосудов клубочков и прямое влияние на об-

мен в них), стимулирующей надпочечников (отчасти рефлекторной с рецепторов каротидно-аортальной зоны). В происхождении третьей (гипотензивной) фазы определенную роль приписывают освобождению гистамина¹, сенсibilизации β -адренореактивных структур и ряду других причин. В зависимости от пути введения (в вену, полость сердца, аорту и т. д.), состояния животного (наркоз, децеребрация, перерезка спинного мозга) изменяются относительное значение перечисленных факторов, последовательность и выраженность фаз суммарной реакции артериального давления (Comroe e. a., 1953; Egstrom, 1966b, и др.).

У собак серотонин не вызывает рефлексов с рецепторов сердца и легких (см. гл. V). В данном случае особое значение приобретают реакции с каротидно-аортальной рефлексогенной зоны, высвобождение катехоламинов, гистамина, прямые миотропные эффекты на сосуды большого и малого кругов кровообращения. Суммарная реакция артериального давления у собак бывает как гипотензивной, так и гипертензивной, а также двухфазной с первой гипотензивной и второй гипертензивной фазами.

Артериальное давление в сосудах малого круга у кошек и собак серотонин, как правило, повышает в очень малых дозах (1—10 мкг/кг внутривенно), в основном в результате прямого миотропного и в меньшей степени рефлекторного действия (Р. М. Заславская, 1966; Egstrom, 1966b). Серотонин уменьшает частоту сердцебиений у кошек за счет рефлекса с рецепторов сердца и легких (см. главу IV), у собак сердцебиения могут как урежаться, так и учащаться в связи с возбуждением рецепторов аортально-каротидной зоны, а возможно, и высвобождения катехоламинов (см. обзоры И. Н. Пидевич, 1971a; Egstrom, 1966b).

У кошек серотонин вызывает апноэ за счет дыхательного легочного хеморефлекса (см. с. 155), а при внутривенном введении в дозах, превышающих 60 мг/кг,— и в связи с влиянием на центральную нервную систему. Вслед за апноэ часто развивается тахипноэ за счет возбуждения рецепторов каротидно-аортальной зоны. У собак серотонин (5—100 мкг/кг) вызывает рефлекторно гипер- и тахипноэ с рецепторов каротидно-аортальной

¹ Этот механизм играет большую роль в происхождении гипотензивной реакции на серотонин у собак, чем у кошек и кроликов (см. И. Н. Пидевич, 1971a; Egstrom, 1966b).

зоны; за тахипноэ иногда следует остановка дыхания, одну из причин которой видят в возникновении бронхоспазма. У человека серотонин при введении внутривенно или в сонные артерии вызывает учащение дыхания. После удаления каротидного тела изменений дыхания в ответ на введение серотонина не наблюдается (подробнее см. Egspamer, 1966b).

Серотонин при внутривенном введении вызывает бронхоспазм у кошек, собак, морских свинок и у людей, больных бронхиальной астмой. У здоровых людей «серотониновый» бронхоспазм возникает редко. Причиной бронхоспазма является в основном миотропное и отчасти рефлекторное действие серотонина (И. Н. Пидевич, 1972; Comroe e. a., 1953, и др.).

Антидиуретическое действие серотонина у собак и крыс при внутривенном его введении обусловлено в основном миотропным влиянием: сокращением сосудов клубочков, уменьшающим фильтрацию, а у кошек, кроме того, — спазмом мочеточников (подробнее см. И. Н. Пидевич, 1971a). Определенную роль в понижении диуреза играют также рефлекторные эффекты серотонина и его влияние на эндокринные железы. У человека основным проявлением действия серотонина на почки при его введении в вену в дозах 4—8 мкг/кг является усиление реабсорбции ионов натрия в канальцах. На выделение воды серотонин влияет непостоянно (Egspamer, 1966b).

Селезенка при действии серотонина сокращается, что в известной степени может зависеть от высвобождения катехоламинов из селезеночных нервов (Innes, 1962).

Весьма сложным является влияние серотонина на моторику желудочно-кишечного тракта. Так, серотонин расслабляет круговую мышцу сигмовидной кишки человека, антрального отдела изолированного желудка собаки, очевидно, в связи с высвобождением катехоламинов (подробнее см. И. Н. Пидевич, 1971a; Egspamer, 1966b). Сокращения отдельных отрезков тонкого кишечника морской свинки под действием серотонина объясняются преимущественно его миотропным влиянием, других — возбуждением вегетативных ганглиев, третьих — обоими этими механизмами (Gaddum, Picagelli, 1957). Полоска желудка крысы сокращается ввиду прямого миотропного влияния серотонина и может расслабляться благодаря его способности высвобождать катехоламины (И. М. Самойлович, 1966; Vane, 1957). Важную роль в

действии серотонина на моторику кишечника играют и рефлекторные реакции на серотонин.

Непосредственное влияние серотонина на эндокринные железы выражено слабо и проявляется лишь при очень больших его дозах. Регистрируемые в целом организме эффекты (стимуляция коркового слоя надпочечников, изменение функции половых желез, выделение антидиуретического гормона) осуществляются при участии гипофиза и обусловлены влиянием на подбугорную область и надзрительно-гипофизарный путь (см. И. Н. Пидевич, 1972; Garattini, Valselli, 1965; Erspamer, 1966b, и др.). Является ли влияние на эти области мозга прямым или рефлекторным, неясно. Прямое влияние серотонина на упомянутые структуры мозга нельзя исключить, так как, по мнению ряда авторов, в области гипофиза и подбугорной области почти отсутствует гематоэнцефалический барьер (см. с. 203). Рефлекторное влияние также вполне реально, ибо серотонин возбуждает хеморецепторы каротидного клубочка и ряд других областей, рефлексы с которых усиливают деятельность гипофиза. В больших дозах серотонин оказывает прямое стимулирующее влияние на выработку гормонов щитовидной железы, надпочечников (Erspamer, 1966b; Gershon, Nunez, 1972), может тормозить овуляцию путем сужения сосудов яичников (Wilson, McDonald, 1974).

Серотонин в сравнительно небольших дозах вызывает усиление секреции муцина слизистой оболочкой желудка, увеличение выработки пепсина его главными клетками, снижает «гистаминовую» секрецию соляной кислоты (см. гл. VII). У кроликов серотонин (30 мкг/кг) уменьшает объем выделяющейся из околоушной железы слюны, повышая при этом концентрацию в слюне белка и амилазы (Kojima e. a., 1973).

Вопрос о влиянии серотонина на обмен веществ подробно освещен в работах А. И. Басаевой (1973), М. Д. Курского и Н. С. Бакшеева (1974). Здесь мы лишь отметим, что серотонин заметно влияет на обмен углеводов в гликолитическом и пентозном циклах, на дыхание и сопряженное с ним фосфорилирование, на проницаемость мембран. Более устойчив к серотонину обмен белков и нуклеиновых кислот. Влияние серотонина на многие биохимические процессы зависит от условий эксперимента (*in vivo* или *in vitro*), от доз амина и ряда других факторов.

В основе разнообразных биохимических эффектов серотонина лежит, по мнению М. Д. Курского и Н. С. Бакшеева (1974), его способность к образованию комплексов с переносом заряда, к увеличению внутриклеточной концентрации ионов кальция и количества циклического аденозинмонофосфата (АМФ). Разграничение биохимических изменений, вызываемых серотонином, как одного из звеньев пусковых механизмов фармакологических реакций, от последствий этих реакций остается недостаточно четким. Таковы в общих чертах периферические эффекты серотонина, предварительное знакомство с которыми облегчит восприятие последующего материала. Отдельные стороны действия серотонина на организм рассмотрены подробно совместно с данными о серотонинореактивных структурах, возбуждение которых обуславливает те или иные эффекты этого амина.

Серотонинореактивные структуры

Серотонин оказывает выраженное влияние на многие функции организма, но мы очень мало знаем о молекулярном механизме действия серотонина и путях его взаимодействия с серотониновыми рецепторами. В соответствии с современными представлениями термином «серотониновые рецепторы» обозначают те функциональные группы макромолекул, расположенных внутри или на поверхности клеток, с которыми взаимодействует серотонин, запуская последовательную цепь энзимохимических процессов, приводящих в итоге к специфическому эффекту. Макромолекулы, в состав которых входят серотониновые рецепторы, называются серотонинореактивными структурами. Таким образом, как указывает И. В. Комиссаров (1969), рецептор — понятие субмолекулярное, соответствующее активному центру в энзимологии, а рецептивная структура — понятие молекулярного порядка.

Иногда в литературе термин «серотонинореактивная структура» употребляется в том же значении, что «серотониновый рецептор». Такое отождествление вряд ли целесообразно, в особенности если учесть, что различные вещества, с помощью которых проводится фармакологическая характеристика серотонинореактивных структур, могут взаимодействовать только с областью серотонинового рецептора либо с этой областью и соседними участ-

ками макромолекулы — серотонинореактивной структуры, либо только с отдаленным от серотонинового рецептора участком этой структуры¹.

Изучение строения и механизма действия реактивных структур тканей пока сопряжено с большими трудностями. Одна из них заключается в том, что гипотетические макромолекулярные рецепторы после их выделения из клеток, как правило, теряют один из основных критериев идентификации — возможность после соединения с соответствующим биологически активным веществом запускать цепь реакций, приводящих к определенному эффекту. Это и ряд других обстоятельств объясняют тот факт, что пока мы имеем лишь гипотетические представления о конкретном строении не только серотонинореактивных, но и холино-, адрено- и гистаминореактивных структур, хотя они изучались гораздо интенсивнее и длительнее, чем серотонинореактивные.

Некоторые факты дают основание полагать, что перечисленные реактивные структуры расположены в клеточных мембранах (Э. Де Робертис и др., 1973; Watkins, 1965; Cuthbert, 1967; Allison, 1968, и др.). Эти структуры представляют собой хемомеханические системы, включающие в себя контактный участок, при обратимом (без образования ковалентных связей) взаимодействии с которым специфических веществ происходит конформация структуры. В результате конформации изменяется проницаемость мембраны для определенных ионов или активируется связанный с мембраной циклический АМФ.

Считают, что изменение проницаемости мембраны для ионов осуществляется путем образования в мембране пор — каналов, размер и заряд стенок которых определяет проникновение внутрь клетки соответствующих ионов (Э. Де Робертис и др., 1973; Watkins, 1965). Другой механизм проникновения ионов через липидный слой мембраны, возможно, заключается в образовании растворимого в липидах комплекса, состоящего из реактивной структуры, реагирующего с ней активного вещества и того или иного иона. По достижении внутренней поверхности мембраны комплекс распадается, высвобождая ион. Увеличение концентрации тех или иных ионов в клетках в зависимости от вида ткани и характера иона

¹ В английской литературе вместо понятий «реактивная структура» и «рецептор» соответственно употребляются термины «macromolecular receptor» и «receptor» или «active-site».

приводит к определенным изменениям функции клеток и тканей. Так, например, ацетилхолин, гистамин, норадреналин реагируют с различными реактивными структурами мембраны клеток гладких мышц, в результате чего повышается проницаемость мембраны для ионов кальция; последний воздействует на сократительные механизмы гладкомышечного волокна.

В случае воздействия медиаторов на постсинаптические мембраны нервных волокон важное значение имеет изменение проницаемости мембраны для ионов натрия, калия или хлора (М. Я. Михельсон, Э. В. Зеймаль, 1970; Watkins, 1965). Когда взаимодействие вещества с реактивной структурой приводит к активации аденилциклазы, повышается уровень циклического АМФ в клетке. Последний является аллостерическим активатором ряда энзиматических систем (фосфорилазы, фосфопируват-карбоксилазы, липазы). Активация аденилциклазы происходит при взаимодействии катехоламинов с β -адренореактивными структурами, АКТГ, вазопрессина, простагландинов и других веществ с соответствующими им рецепторами (Allison, 1968). Активирует аденилциклазу и серотонин (М. Д. Курский, Н. С. Бакшеев, 1974; Flogey, 1974).

Предполагают, что реактивные структуры имеют белковую природу. Однако в некоторых случаях роль таких структур приписывают небелковым молекулам, например ганглиозидам (Э. Де Робертис и др., 1973; Woolley, 1958; Watkins, 1965). Сведения о конкретной биохимической природе серотонинореактивных структур весьма ограничены и касаются лишь структур, расположенных в гладких мышцах и отчасти в центральной нервной системе (см. гл. II и VII).

Фармакологический метод изучения серотонинореактивных структур

Одним из плодотворных методов изучения реактивных структур является метод их фармакологической характеристики, с его помощью получена наибольшая информация о строении холино-, адрено- и гистаминореактивных структур. Он оказался весьма полезным и при изучении серотонинореактивных структур. Фармакологический метод изучения серотонинореактивных структур состоит в сопоставлении активности агонистов и антаго-

нистов серотонина с их строением. На основании полученных данных делают выводы об отличии серотонинореактивных структур от других реактивных структур клеток, об идентичности или разнородности серотонинореактивных структур, расположенных в различных тканях, и создают гипотезы о строении участков рецептора, непосредственно реагирующих с серотонином. Остановимся на определении понятий «агонист» и «антагонист» серотонина и методах количественной оценки активности этих веществ.

Агонисты серотонина — это вещества, взаимодействующие с теми же функциональными группами серотонинореактивных структур, что и серотонин, и подобно ему запуская цепь реакций, приводящих в итоге к специфическому эффекту (И. В. Комиссаров, 1969; Ariepe e. a., 1957, и др.). Эффекты серотонина и его агонистов могут быть уменьшены или устранены с помощью веществ, действующих в любом месте между специфическим рецептором и эффектором (так называемый независимый антагонизм). Например, миотропные эффекты серотонина могут угнетаться спазмолитиками, ганглионарные — м-холинолитиками и адренолитиками, а рефлекторные, кроме того, — ганглиоблокаторами и веществами, оказывающими депримирующее влияние на центральные звенья рефлексов. Все эти вещества не взаимодействуют с серотонинореактивными структурами и не могут, следовательно, употребляться для фармакологической характеристики этих структур.

Эффекты серотонина можно уменьшить или устранить и с помощью веществ, взаимодействующих с серотонинореактивными структурами. В эту группу веществ входят конкурентные, неравновесные и неконкурентные антагонисты серотонина. Конкурентные антагонисты взаимодействуют с областью серотонинового рецептора¹, но не оказывают специфического для серотонина эффекта. Снижая число свободных рецепторов, они уменьшают или полностью блокируют реакции на серотонин и его агонисты. Конкурентные антагонисты образуют с рецепторами относительно легко диссоциирующий комплекс. Если же этот комплекс плохо диссоциирует, возникает необратимая конкурентная блокада — нерав-

¹ Конкурентные антагонисты могут, кроме того, связываться с гидрофобными областями реактивной структуры, расположенными рядом с рецептором.

новесный антагонизм (И. В. Комиссаров, 1969; Furchgott, 1955; Gaddum e. a., 1955).

Предполагают, что неконкурентные антагонисты реагируют с аллостерическими участками реактивных структур, отдаленными от рецептора, но функционально с ним связанными. По аналогии с аллостерическими эффектами в энзимологии полагают, что неконкурентные антагонисты, связываясь с аллостерическим участком молекулы, изменяют пространственную конфигурацию или распределение зарядов в молекуле, что сказывается на способности ее активных центров взаимодействовать с агонистами (И. В. Комиссаров, 1969).

К настоящему времени разработаны методы математического анализа зависимости между величиной эффекта агониста и его концентрацией в присутствии и в отсутствие антагониста, позволяющие делать вывод о характере антагонизма (Д. Вулли, 1954; Clark, 1937; Stephenson, 1956; Schild, 1957; Ariens e. a., 1957, и др.).

Наиболее четкие сведения можно получить для конкурентных антагонистов. В пользу конкурентного характера антагонизма свидетельствуют параллельное расположение баллограмм, отражающих зависимость эффекта агониста от логарифма его концентрации в отсутствие антагониста и на фоне его применения, возможность достижения в присутствии антагониста такого же максимального эффекта агониста, как и в отсутствие антагониста (естественно, при использовании больших доз агониста), постоянная величина индекса ингибирования в широких пределах концентраций комбинируемых веществ, а также подсчет разности величин¹ $рA_{10}$ и $рA_2$, которая для конкурентных антагонистов должна быть равна 0,95, и т. д.

С помощью указанных признаков можно решить вопрос о конкурентном характере антагонизма и, следовательно, о способности антагониста взаимодействовать с теми же функциональными группами серотонинореактивных структур, что и серотонин.

¹ Индекс ингибирования — отношение концентраций двух веществ, при которых их действие постоянно. Величины $рA_2$ и $рA_{10}$ — кологарифмы молярных концентраций антагониста, при которых концентрация агониста должна быть увеличена соответственно в 2 или 10 раз, чтобы получить тот же эффект, который агонист вызывал в одинарной концентрации до введения антагониста. Подробнее о методах расчета $рA_2$ и индексов ингибирования см. гл. II и IV.

Активность конкурентных антагонистов, оцениваемая с помощью индекса ингибирования или величины $рАх$, определяется сродством вещества к серотониновому рецептору (и, возможно, близлежащим гидрофобным участкам серотонинореактивной структуры). Все это позволяет по зависимости активности конкурентных антагонистов от их строения предполагать степень важности той или иной части их молекулы для взаимодействия с серотонинореактивными структурами и особенности строения соответствующих участков структур (см. гл. IV). Определенные данные о строении и особенностях серотонинореактивных структур можно получить и с помощью неравновесных и неконкурентных антагонистов серотонина.

Чтобы использовать для фармакологической характеристики серотониновых рецепторов вещества, оказывающие серотониноподобный эффект, необходимо в первую очередь убедиться, что этот эффект обусловлен взаимодействием именно с серотониновыми рецепторами.

Такие доказательства можно получить с помощью антагонистов серотонина. Однако даже истинные агонисты серотонина трудно использовать для фармакологической характеристики рецепторов, так как пока нет достаточно совершенной количественной оценки сродства этих веществ к рецепторам.

Clark (1937) считал, что концентрация агониста, вызывающая 50%¹ максимально возможного ответа ткани, соответствует взаимодействию агониста с 50% рецепторов и является, таким образом, мерилем сродства вещества к рецептору. Позднее Ariens (1954) и Stephenson (1956) доказали, что прямой зависимости между числом рецепторов, образовавших комплекс с агонистом, и величиной эффекта нет. Один агонист может оказать максимальный эффект, заняв лишь часть рецепторов, другой не оказывает максимального для данного типа рецепторов эффекта, взаимодействуя со всеми рецепторами. В связи с этим упомянутые авторы ввели поправку к представлениям Clark (1937), согласно которой концентрация агониста, вызывающая 50%¹ максимального ответа ткани, соответствует соединению агониста с 50% того числа рецепторов, которое должно быть захвачено веществом при максимальном ответе. Соответствующая молярная концентрация по-прежнему считалась мерой

сродства (аффинитета) агониста к рецептору (критерий D_2).

Чтобы отразить неодинаковый эффект от соединения различных агонистов с одним и тем же числом рецепторов, было введено понятие о внутренней активности или эффективности вещества. Мерой внутренней активности является способность агониста оказывать максимальный эффект. Считают, что внутренняя активность веществ составляет 0,8; 0,5; 0,4, если они оказывают максимальный эффект, соответствующий 80, 50, 40% максимального эффекта наиболее активного члена ряда. Определение величин D_2 и внутренней активности довольно широко применяется при изучении зависимости между строением агонистов и их влиянием на рецепторы, в том числе и серотониновые.

Ряд исследователей (И. В. Комиссаров, 1969; М. Я. Михельсон, Э. В. Зеймаль, 1970; Paton, 1961, и др.) обращают внимание на то, что понятие внутренней активности лишено четкого физико-химического содержания. По мнению Paton (1961, 1964), эффекты агонистов не зависят от числа рецепторов, прочно связанных с веществом, а определяются числом «захватов» рецепторов, т. е. зависят от скорости образования и распада комплекса вещество—рецептор. Гипотеза Paton (1964) не доказана окончательно, но ее подтверждает целый ряд фактов, которые подробно рассмотрены в работах Paton (1961, 1964) и в монографии М. Я. Михельсона и Э. В. Зеймаль (1970). Если гипотеза Paton верна, величина D_2 не может служить мерилем сродства вещества к рецептору.

М. Я. Михельсон и Э. В. Зеймаль (1970), рассматривавшие этот вопрос для оценки холиномиметического действия веществ, пишут: «Для холиномиметического действия сорбция вещества на рецепторе является только первым этапом. Следующий этап — это, очевидно, те конформационные изменения холинорецептора, которые приводят к изменению проницаемости мембраны для ионов. Конформационные изменения рецепторов пока не удается оценить экспериментально. Более того, пока нет возможности оценить удельный вес каждого из этапов действия агонистов: его сорбции на рецепторе и его способности изменять конфигурацию рецептора. Поэтому практически для количественной оценки силы

действия холиномиметиков до сих пор используется... величина D_2 ». Она «не является мерой числа рецепторов, вступивших во взаимодействие с холиномиметиком, не отражает однозначно «сродства» веществ к холинорецепторам или его «внутренней активности» и не может быть приравнена также к константе диссоциации комплекса вещество—рецептор, K_d . Вместе с тем эта величина в общем, по-видимому, правильно отражает способность холиномиметика возбуждать рецептор и может быть использована для сравнительной оценки агонистов и выявления связи между их химическим строением и силой действия». Сказанное в полной мере относится и к серотониновым рецепторам и должно учитываться при использовании данных о зависимости величины D_2 и показателя внутренней активности от строения различных агонистов серотонина для фармакологической характеристики серотонинореактивных структур.

К настоящему времени накопилось много данных о влиянии различных агонистов и антагонистов серотонина на серотонинореактивные структуры. Это позволило установить, что серотонинореактивные структуры, как и адрено- и холинореактивные структуры, неоднородны. Впервые неоднородность серотонинореактивных структур была доказана Gaddum и Picagelli в 1957 г. на изолированном отрезке тонкой кишки морской свинки и подтверждена в дальнейшем рядом других исследований. Несмотря на это, во всех известных нам обзорах и руководствах антагонисты серотонина описываются как единая группа, без четкого разделения на вещества, взаимодействующие с серотонинореактивными структурами определенного типа. В первый период изучения такой подход был неизбежен. Однако при этом игнорируется бесспорный факт существования серотонинореактивных структур различного типа, что мешает выявить особенности антагонистов каждой группы. Мы сочли поэтому целесообразным суммировать в отдельных главах данные литературы о веществах, взаимодействующих с серотонинореактивными структурами гладких мышц, вегетативных ганглиев, некоторых рефлексогенных зон и центральной нервной системы.

Глава II

ФАРМАКОЛОГИЯ Д-СЕРОТОНИНОРЕАКТИВНЫХ СТРУКТУР ГЛАДКИХ МЫШЦ

Влияние серотонина на гладкие мышцы

Одним из основных свойств серотонина является его способность вызывать сокращения гладких мышц. Этот эффект серотонина полностью или частично ответствен за сокращения гладкомышечных органов как *in vitro*, так и в условиях организма. Изолированные органы широко используют при изучении миотропных эффектов серотонина. В первую очередь это изолированная матка крысы в фазе эструса (метод Gaddum, Nameed, 1954; Egspamer, 1966a). В этой фазе матка сокращается под влиянием серотонина в концентрациях $1 \cdot 10^{-9}$ — $5 \cdot 10^{-9}$ г/мл.

Реакция матки на серотонин не опосредована возбуждением холинореактивных структур. Об этом свидетельствует не только значительно большая чувствительность матки к серотонину по сравнению с ацетилхолином, но и неспособность атропина блокировать сокращения, вызванные серотонином. Сократительный эффект серотонина не связан и с влиянием на гистаминовые рецепторы, так как гистамин в концентрациях ниже $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл не оказывает на матку крысы выраженного влияния, а в больших — расслабляет ее. Норадrenalин, адреналин, допамин и тирамин угнетают сокращения матки. Таким образом, эффект серотонина необусловлен и его влиянием на адренореактивные структуры. Аденозин и аденозинтрифосфат стимулируют матку в дозах, в 2000—5000 раз больших, чем дозы серотонина. Субстанция P, эледозин, физалетин — очень слабые стимуляторы изолированной матки крысы. Эффект серотонина не может быть связан поэтому с влиянием на структуры, чувствительные к этим полипептидам.

Труднее решить вопрос о непричастности к эффекту серотонина структур, с которыми реагируют ангиотензин, окситоцин и брадикинин. Концентрации, в которых эти вещества вызывают сокращения матки, составляют для ангиотензина 1—2 нг/мл, окситоцина — 0,00001—0,000005 ЕД/мл, синтетического брадикинина — 0,01—0,1 нг/мл. Однако ниже мы приведем примеры того, что антагонисты серотонина блокируют его эффекты, не изменяя реакции матки на полипептиды. Таким образом, серотонин вызывает сокращения изолированной матки крысы путем взаимодействия со структурами, отличными от ранее известных.

Эффект серотонина в отношении матки является чисто миотропным, так как он не блокируется атропином и не воспроизводится катехоламинами. В связи с этим изолированная матка крысы служит наиболее распространенным объектом для изучения миотропных эффектов серотонина и фармакологической характеристики соответствующих серотонинореактивных структур. Аналогичное, хотя и более слабое, влияние оказывает серотонин на изолированную матку других животных и человека (см. обзор Egsperger, 1966b).

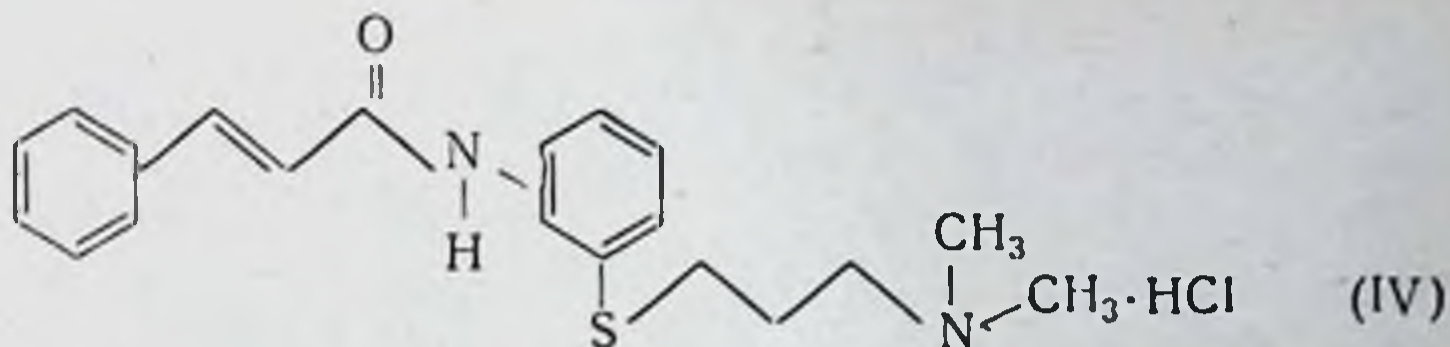
Миотропными по своему характеру являются реакции на серотонин определенных изолированных участков желудочно-кишечного тракта — отрезков ободочной кишки крысы, тонкой кишки морской свинки, непосредственно прилегающих к подвздошно-слепокишечной заслонке, полоски желудка крысы и т. д. (Gaddum, Picarelli, 1957; Vane, 1957; Vasagi, 1971, и др.). Сокращение отрезков тонкой кишки морской свинки под влиянием серотонина обусловлено возбуждением как мышечных, так и нервных элементов кишки. Наибольшую роль миотропный компонент играет в возникновении «серотониновых» сокращений продольных отрезков кишки, непосредственно прилегающих к подвздошно-слепокишечной заслонке. Когда ганглионарные эффекты серотонина исключаются добавлением к питательному раствору морфина — антагониста, блокирующего подобные эффекты, серотонин вызывает сокращения этих отрезков кишки в концентрациях $1 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл. Фармакологический анализ, проведенный с помощью М- и Н-холинолитиков, антагонистов гистамина, серотонина и других веществ, свидетельствует о том, что подобное сокращение обусловлено миотропным

эффектом серотонина (Gaddum, Picagelli, 1957; Ergsperger, 1966b, и др.).

Для изучения миотропных эффектов серотонина очень удобна полоска продольной мышцы основного отдела желудка крысы (Vane, 1957). Эта полоска является одним из наиболее чувствительных к серотонину объектов: она сокращается при концентрациях серотонина $2 \cdot 10^{-11}$ — $1 \cdot 10^{-10}$ г/мл. По данным Vane (1957), концентрации, эквивалентные 1 нг/мл серотонина, составляют для ацетилхолина 10 нг/мл, для гистамина — 1000 нг/мл и более, для аденозинтрифосфата — 20 000 нг/мл, для пиррессина — 0,4 ЕД/мл, для хлорида калия — 2 мг/мл. Аналогичную реакцию вызывают 25—50 нг/мл эледозина, 250—1000 нг/мл брадикинина и 3—6 ЕД/мл вещества Р (Ergsperger, 1966a). Катехоламины расслабляют продольную мышцу желудка. Таким образом, серотонин наиболее активен среди веществ, вызывающих сокращения желудка. Это — миотропный эффект серотонина, так как холинолитики его не блокируют, а катехоламины вызывают прямо противоположный результат.

Тем не менее в ряде случаев на величине «серотонинового» сокращения полоски желудка крысы может сказываться степень расслабления, связанного с освобождением под влиянием серотонина катехоламинов (И. М. Самойлович, 1966).

Удобной моделью для изучения миотропных эффектов серотонина можно назвать сосуды плаценты и пупочного канатика, лишенные нервных окончаний (Park e. a., 1972; Teigaki, 1972; Duer e. a., 1972, и др.). По данным Duer с соавт. (1972), серотонин в концентрации 10^{-11} г/мл вызывает выраженное сокращение изолированных пупочных вен человека, овцы, обезьяны и пупочных артерий человека. Гистамин уступает серотонину по активности. Простагландины E_1 , E_2 , F_1 , F_2 оказывают на пупочные вены и артерии человека в 100 раз меньшее влияние, чем серотонин (Park e. a., 1972). Специфический антагонист простагландинов цинансерин (IV) слабо угнетает эффект серотонина. Антагонист гистамина трипеленамин в дозах, в которых он устраняет эффект гистамина, не влияет на спазм, вызванный серотонином. Серотонин оказывает на сосуды плаценты человека более сильное влияние, чем адреналин (Teigaki, 1972).



Влияние на серотонинореактивные структуры гладких мышц обуславливает спазм изолированных коронарных артерий. Nishioka (1971) показал, что правая коронарная артерия свиньи, помещенная в аэрированный раствор Локка при температуре 37°C , сокращается под влиянием серотонина в концентрации $5 \cdot 10^{-7}$ г/мл и выше. Сокращения артерии вызывают также ацетилхолин ($3 \cdot 10^{-7}$ г/мл), гистамин ($5 \cdot 10^{-8}$ г/мл), ион бария ($0,5 - 1 \cdot 10^{-4}$ г/мл), дофамин и ион кальция ($5 \cdot 10^{-4}$ г/мл). Адреналин (10^{-5} г/мл), норадреналин (10^{-6} г/мл) и изадрин (10^{-7} г/мл) расслабляют артерию. Используя с целью анализа холинолитики, α - и β -адренолитики, антагонисты гистамина и серотонина, Nishioka пришел к выводу о том, что «серотониновый» спазм коронарной артерии свиньи обусловлен только влиянием на серотонинореактивные структуры мышц.

Влияние серотонина на сосуды изолированного уха кролика также имеет миотропный характер (Gaddum, Nameed, 1954; Bertaccini, Zamboni, 1961; Erspamer, 1966a, b, и др.). Erspamer (1966a) приводит описание условий, при соблюдении которых сосуды изолированного уха кролика сокращаются под влиянием серотонина в концентрации $1 \cdot 10^{-9}$ г/мл.

Bevan с соавт. (1973) изучали механизм «серотонинового» сокращения изолированного участка центральной ушной артерии кролика, помещенной в оксигенированный раствор Кребса. В их опытах серотонин (10 мкг/мл) вызывал двухфазное сокращение артерии. Вторая фаза в отличие от первой не зависела от состояния поляризации мембраны мышечных клеток. Были отмечены и некоторые другие особенности в механизме возникновения первой и второй фазы сократительного ответа.

Помимо перечисленных случаев, стимулирующее миотропное действие серотонина полностью ответственно за «серотониновые» сокращения бронхов изолированных легких морской свинки, крысы, кошки; мышцы, сокращающей зрачок кошки; изолированных отрезков сонных

артерий, сосудов почки крысы и ряда других изолированных органов (А. И. Шевченко, 1973; Furchgott, 1955; Stormorken, 1959, и др.).

В условиях целого организма действие серотонина очень редко бывает чисто миотропным. Обычно к нему присоединяются ганглионарные, рефлекторные и некоторые другие эффекты. Миотропный компонент играет большую роль в сокращении отдельных участков желудочно-кишечного тракта, в возникновении бронхоспазма и спазма сосудов легких, мочевого пузыря, в антидиуретическом действии серотонина у некоторых видов животных. В опытах на собаках серотонин в дозах 0,001—1 мкг при введении в артерии толстой кишки вызывает сокращения кишки и ее клапанов. Этот эффект не угнетают холинолитики, но блокируют антагонисты миотропных эффектов серотонина (Ludany e. a., 1959). Миотропный компонент обуславливает одну из фаз «серотонинового» сокращения мочевого пузыря у кошек (Saun, Goat, 1973). В опытах на кошках серотонин вызывает бронхоспазм в большинстве случаев за счет миотропного эффекта (Konzett, 1956). Иногда к миотропному спазму присоединяется и сокращение, обусловленное рефлекторными реакциями (Comroe e. a., 1953).

Как показали Р. М. Заславская (1965), Braun, Stern (1961), миотропное действие выступает одной из основных причин «серотонинового» спазма сосудов малого круга у собак и кошек.

Антидиуретическое действие серотонина у собак и крыс при внутривенном введении амина также в основном обусловлено миотропным влиянием: сокращением сосудов клубочков, уменьшающим фильтрацию, а у кошек, кроме того, и спазмом мочеточников (см. обзор Egspater, 1966b). Однако в этих случаях миотропное действие не является единственным, а его относительная значимость в формировании суммарной реакции подвержена большим индивидуальным колебаниям.

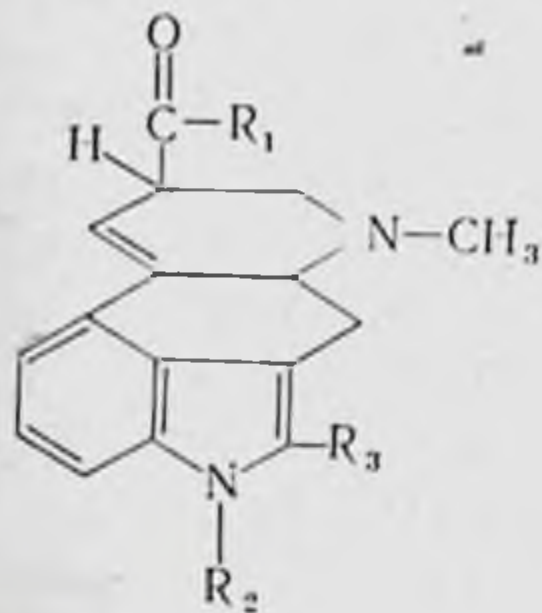
Влияние производных лизергиновой кислоты на серотонинореактивные структуры гладких мышц

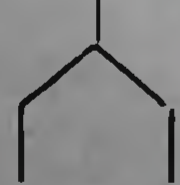
Серотонин даже в малых дозах вызывает сокращение гладких мышц. Имеются основания считать, что сокращения гладких мышц под влиянием серотонина

обусловлены его возбуждающим влиянием на специфические серотонинореактивные структуры и что механизм «серотониновых» сокращений отличается от такового других средств, стимулирующих гладкие мышцы. К такому заключению можно прийти на основании сопоставления доз серотонина и других веществ, вызывающих сокращения ряда гладкомышечных органов, а также по отсутствию депримирующего влияния на миотропные эффекты серотонина — холино- и адренолитиков, антагонистов гистамина, кининов и по различиям во влиянии нагревания органа на сокращения, обусловленные серотонином, с одной стороны, и ацетилхолином, ионами бария, кальция и прочими агонистами — с другой.

Однако своеобразие тех или иных реактивных структур тканей можно окончательно установить, лишь обнаружив вещества, избирательно блокирующие эти структуры. Это обстоятельство, а также возможность применения специфических антагонистов для уточнения роли серотонина в физиологии и патологии и для блокирования нежелательных реакций на серотонин в клинике стимулировали поиск веществ, влияющих на миотропные эффекты серотонина. В результате многочисленных исследований было обнаружено множество агонистов и антагонистов серотонина. Среди веществ индольной природы наиболее сильными избирательными блокаторами миотропных эффектов серотонина оказались производные лизергиновой кислоты. Особенно подробно в этом отношении был изучен диэтиламид D-лизергиновой кислоты (LSD-25, Delisid, Lysergamid «Spofa», Lisergid), формула которого приведена в табл. 2. LSD-25 угнетает «серотониновые» сокращения изолированной матки крысы в концентрациях $1 \cdot 10^{-9}$ — $1 \cdot 10^{-8}$ г/мл (Gaddum, Picagelli, 1957; Stone e. a., 1961, и др.). Сокращения, вызванные окситоцином и ацетилхолином, при этом не изменяются. Выраженность антисеротонинового действия LSD-25 зависит от продолжительности его воздействия на матку и в течение 45 мин возрастает в 50 раз. При 10-минутной экспозиции pA_2 в опытах на матке крысы составляет 8,5—8,7. При небольших концентрациях и кратковременной экспозиции блокирующий эффект LSD-25 можно преодолеть добавлением больших количеств серотонина. С увеличением концентрации и продолжительности воздействия на орган антисеротониновый эффект LSD-25 становится непреодоли-

Зависимость между строением производных D-лизергиновой кислоты и их антисеротониновой активностью на изолированной матке крысы (по данным Cerletti, Doepfner, 1958; Volava, Lamblova, 1959; Erspamer, 1966b; Cattenach e. a., 1968)



№ п/п	Особенности строения	Сравнительная активность	№ п/п	Особенности строения	Сравнительная активность
1	$R_1 - NH_2$ R_2 и $R_3 - H$	4,3	8	$R_1 - N \begin{cases} CH_2 - CH_2 \\ \\ CH_2 - CH_2 \end{cases}$ R_2 и $R_3 - H$	4,7
2	$R_1 - N(CH_3)_2$ R_2 и $R_3 - H$	23,2	9	$R_1 - N(C_2H_5)_2$ $R_2 - OCH_3$; $R_3 - H$	59
3	$R_1 - N(C_2H_5)_2$ R_2 и $R_3 - H$	100	10	$R_1 - N(C_2H_5)_2$ $R_2 - COOCH_3$ $R_3 - H$	210
4	$R_1 - N(C_3H_7)_2$ R_2 и $R_3 - H$	42,3	11	$R_1 - N(C_2H_5)_2$ $R_2 - H$ $R_3 - Br$	103
5	$R_1 - N(C_4H_9)_2$ R_2 и $R_3 - H$	31,2	12	$R_1 - N \begin{cases} H \\ \\ CH - CH_2CH_3 \\ \\ CH_2OH \end{cases}$ $R_2 - CH_3$ $R_3 - H$	250—400
6	$R_1 - NHCH_3$ R_2 и $R_3 - H$	6,3	13	$R_1 - N(C_2H_5)_2$ $R_2 - CH_3$; $R_3 - Br$	533
7	$R_1 - NH$  R_2 и $R_3 - H$	100	14	$R_1 - N \begin{cases} H \\ \\ C_2H_5 \end{cases}$ $R_2 - CH_3$; $R_3 - H$	800

мым и необратимым (Gaddum e. a., 1955; Passow e. a., 1958). Столь же активно и избирательно LSD-25 блокирует миотропные эффекты серотонина на других изолированных органах (Gaddum e. a., 1955; Passow e. a., 1960; Ward, Gautieri, 1966, и др.).

В связи с непостоянством участия миотропного компонента в эффектах серотонина *in vivo* и неспособностью LSD-25 угнетать ганглионарные, рефлекторные и некоторые другие «серотониновые» реакции (см. гл. III и IV) блокирующая активность LSD-25 в условиях целого организма отличается значительной избирательностью. В опытах Konzett (1956) и в некоторых наших экспериментах установлено, что LSD-25, введенный в дозах от 3 до 30 мкг/кг внутривенно за 30—90 мин¹ до серотонина, значительно уменьшает «серотониновый» бронхоспазм. Бронхоспазм, вызванный другими стимуляторами (холиномиметики, гистамин), при этом не изменяется. Однако бывают случаи, когда депримирующий эффект LSD-25 в отношении «серотонинового» бронхоспазма выражен слабо.

В дозе 10 мкг/кг LSD-25 уменьшает антидиуретическое действие серотонина у крыс, но полного угнетения не удастся достигнуть даже при введении 100 мкг/кг препарата (Egspamer, 1966b).

Daniel и соавт. (1960) показали, что LSD-25 при внутривенном введении человеку в дозе 50 мкг/кг предупреждает возникновение «серотонинового» спазма подвздошной кишки. В дозе 10 мкг/кг (внутривенно) препарат предотвращает реакцию на серотонин заслонок кишечника у собак (Ludany e. a., 1959), а в дозе 30 мкг/кг (внутривенно) защищает мышей и крыс от прерывания беременности, обусловленного влиянием серотонина на миометрий и сосуды матки, плаценты и пупочного канатика. Таким образом, в условиях целого организма LSD-25 угнетает именно те эффекты серотонина, которые в наибольшей степени обусловлены его влиянием на гладкие мышцы.

Cerletti и Doerflinger (1958) в опытах на изолированной матке крысы сопоставили антисеротониновую активность LSD-25 и ряда синтетических и природных производных лизергиновой кислоты. Молекула лизергиновой

¹ Антисеротониновая активность LSD-25 в опытах на кошках нарастает в течение 30—60 мин после его внутривенного введения.

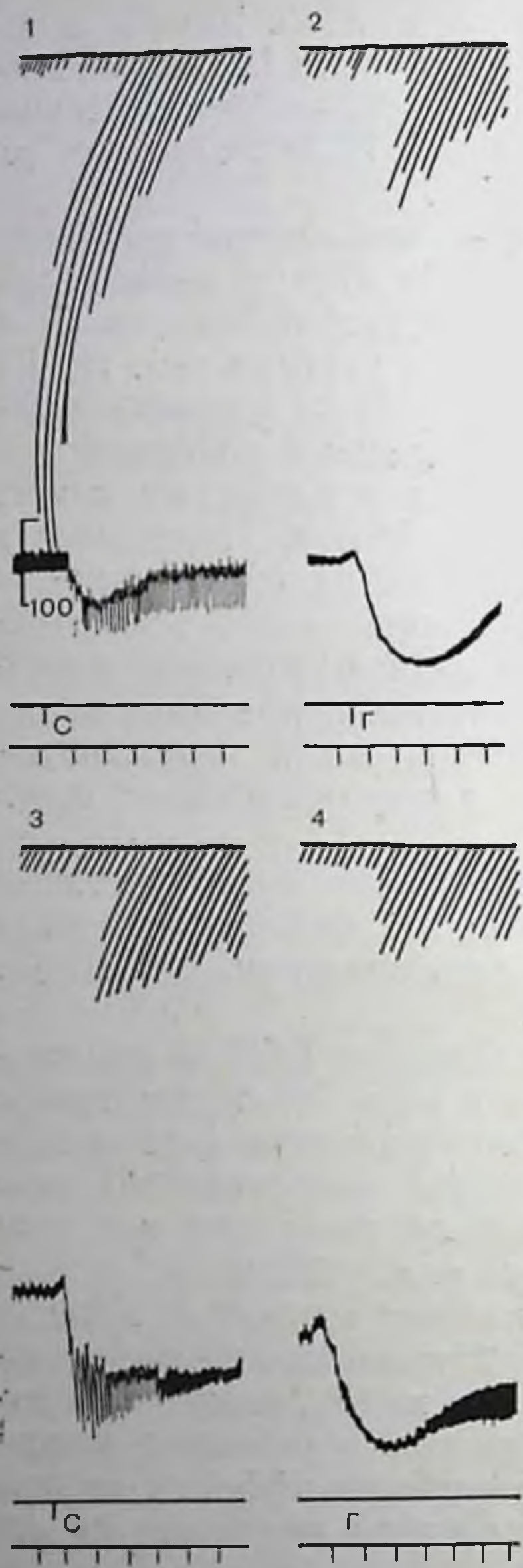


Рис. 1. Влияние лизергила (30 мкг/кг) на реакции наркотизированной кошки, вызванные серотонином (С) в дозе 30 мкг/кг и гистамином (Г) в дозе 50 мкг/кг (все препараты вводили внутривенно).

1, 2 — реакции до введения лизергила, 3, 4 — через 5 и 7 мин после введения лизергила. Сверху вниз: тонус бронхов, артериальное давление, отметка введения вещества, отметка времени (5 с).

кислоты имеет два ассимметричных атома. В зависимости от взаимного расположения водорода и группы COR_1 у атома C_8 различают лизергиновую и изолизергиновую кислоты, а в зависимости от положения атома водорода у C_5 — D- и L-формы этих кислот.

Serletti и Doerflinger (1958) показали, что выраженной антисеротониновой активностью обладают лишь производные D-лизергиновой кислоты. Если активность LSD-25 принять за 100, то относительная активность диэтиламида L-лизергиновой кислоты будет равна 0,06, L-изолизергиновой кислоты — 0,12, D-изолизергиновой кислоты — 0,1.

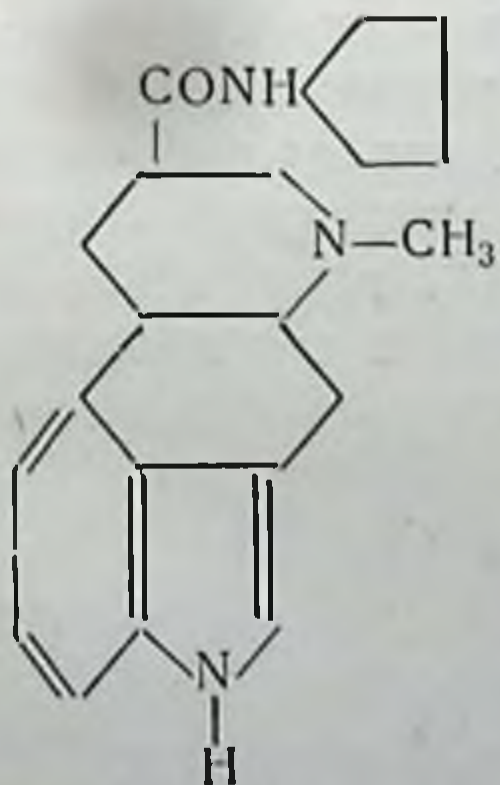
Значительные изменения активности зависят от заместителей при атоме азота амидной группировки амида D-лизергиновой кислоты, наличия и характера заместителей водорода при индольном атоме азота и атоме C_2 (см. табл. 2). Как видно из табл. 2, наибольшей активностью обладают препараты № 3 (LSD-25), № 7 (C_5AL), № 10 (ALD-52), № 11 (BOL), № 12 (метисергид, дезе-

рил, дезеррил, дезернил, сенсерт, UML-491), № 13 и 14.

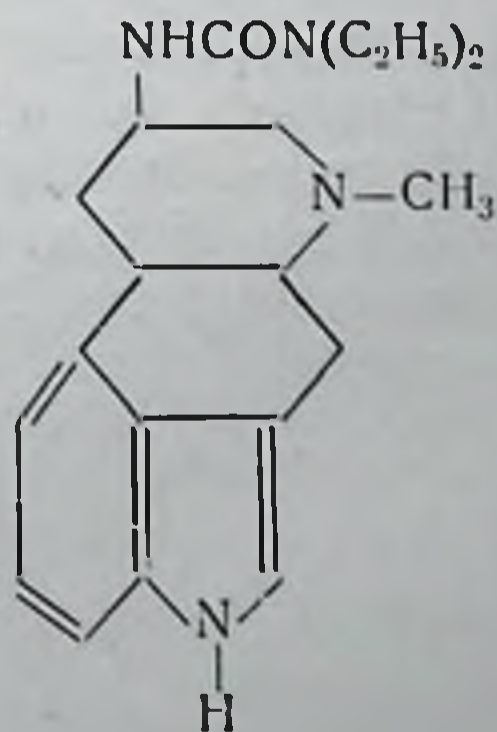
Производные лизергиновой кислоты, превосходящие по активности LSD-25, описаны Dykstra и Minielli (1973). Выраженной антисеротониновой активностью обладают и те производные лизергиновой кислоты, которые относятся к естественным и дегидрированным алкалоидам спорыньи. По данным Cerletti и Doerpfner (1958), активность эрготамина и эргозина составляет 3—4% активности LSD-25, а активность их дегидрированных алкалоидов — 8—11% от таковой LSD-25. Активность эргокристина, эргокорина, эргокриптина и их дегидрированных алкалоидов составляет от 1,6 до 4%, эргоновина — 17%, дигидроэргоновина — 20% и метилэргоновина — 61% активности LSD-25. 1-Метилэргобазин в 4 раза превосходит LSD-25 по способности блокировать серотонинореактивные структуры матки.

Все перечисленные препараты обладают выраженной избирательностью действия: реакцию матки на ацетилхолин они блокируют в дозах, в 30—5000 раз больших, чем те, в которых угнетают реакции на серотонин (Cerletti, Doerpfner, 1958). По данным Dyer и Gough (1971), метисергид в концентрации 1 мкг/мл угнетает «серотониновый» спазм изолированных артерий матки человека, не влияя при этом на сокращения артерий, вызванные гистамином и вазопрессином.

В наших опытах на наркотизированных кошках вещества, близкие по строению к лизергиновой кислоте — цепентил (V) и лизенил (VI), в дозах 20—30 мкг/кг уменьшали бронхоспазм, вызванный серотонином, но не оказывали влияния на «гистаминовый» бронхоспазм (рис. 1).



(V)



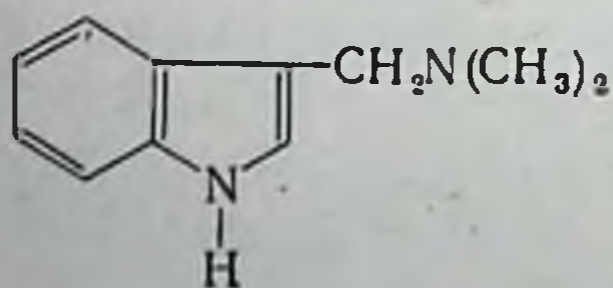
(VI)

Влияние на серотонинореактивные структуры гладких мышц производных триптамина, грамина, карболина и прочих веществ индольной природы

Простые производные индола, грамина, триптамина, карболина и карбазола также заметно влияют на серотонинореактивные структуры гладких мышц. Изучение зависимости между строением этих веществ и их действием дает ценную информацию о значении тех или иных участков молекулы серотонина, его агонистов и антагонистов для их взаимодействия с серотонинореактивными структурами мышц.

Gaddum и соавт. (1955) показали, что сам индол и производные диалкилиндола или оксииндола, не содержащие аминогруппы, не оказывают ни серотониноподобных, ни антисеротониновых эффектов. Введение аминогруппы в 5-е положение 2,3-диалкилиндола [нумерацию атомов в ядре индола см. (I)] приводит к появлению антисеротониновых свойств. Антисеротониновая активность возрастает при введении алкильных заместителей в аминогруппу или в первое положение: в опытах на изолированном роге матки крысы 1,2-диметил-3-этил-5-диметиламиноиндол (метилмедмаин) оказался активнее 2-метил-3-этил-5-диметиламиноиндола (медмаина), а медмаин — активнее 2-метил-3-этил-5-аминоиндола (МЭА) (Gaddum e. a., 1955; Shaw, Wooley, 1956).

Грамин (VII) обладает слабой способностью блокировать миотропные эффекты серотонина. Эта способность резко возрастает при введении в 1-е, 4-е, 6-е и особенно в 5-е положение индольного ядра таких заместителей, как CH_3 , $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_5$, Cl или Br . Антисеротониновая активность 2-метил-5-хлорграмина равна активности LSD-25, а активность 5-бензилоксиграмина в 100 раз меньше (Cattanach e. a., 1968). Антисеротониновые свойства 1-бензил-4-бромграмина выражены в 5—10 раз слабее, чем у LSD-25 (см. обзор И. Н. Пидевич, 1971б). Серотониноподобных свойств у грамина и его производных не отмечено.



(VII)

В отличие от грамина триптамин вызывает сокращения гладкомышечных органов. С помощью антагонистов серотонина показано, что для многих органов, в том числе и для изолированной матки крысы, эта способность триптамина обусловлена влиянием на серотонинореактивные структуры (Wolley, Shaw, 1957; Baglow, Khan, 1959a, b, и др.). Однако способность триптамина стимулировать гладкомышечные органы по критерию D_2 в 170—200 раз уступает таковой для серотонина, при этом способность вызывать максимальное сокращение сохраняется («внутренняя активность» не уменьшается) (Offergmeier, Agiens, 1966b; Winter e. a., 1967).

Для 4-окситриптамина pD_2 на полоске желудка крысы по Offergmeier и Agiens (1966b) равен 5,36 (pD_2 5-окситриптамина в тех же опытах равен 6,82). «Внутренняя активность» 4- и 5-окситриптамина практически совпадает. 6-Окситриптамин оказался неактивным (Bertaccini, Zamboni, 1961), 5,6-диокситриптамин обладает слабым серотониноподобным действием (Baumgarten, 1972).

Таким образом, наличие и положение оксигруппы во многом определяет способность серотонина стимулировать гладкомышечные органы. Когда изменения касаются лишь величины D_2 агонистов, можно думать о различном сродстве¹ препаратов к серотонинореактивным структурам мышц.

Меньшее сродство к серотонинореактивным структурам триптамина по сравнению с серотонином объясняют лучшей растворимостью первого в липидах (из-за отсутствия оксигруппы), благодаря чему он легко проникает в клетку, а его концентрация в области клеточной мембраны, на которой расположены серотониновые рецепторы, снижается (Vane, 1959; Offergmeier, Agiens, 1966a, b). Для 4-окситриптамина меньшее по сравнению с серотонином сродство к серотонинореактивным структурам связывают с влиянием положения оксигруппы на константу ионизации аминогруппы боковой цепи триптамина (Csötörtök e. a., 1963).

5-метокситриптамин (мексамин) в 8—10 раз уступает серотонину по способности стимулировать изолированную матку крысы (Г. С. Арутюнян и др., 1963; Baglow, Khan, 1958b; Bertaccini, Zamboni, 1961, и др.). После

¹ Полное соответствие критерия D_2 сродству вещества к тканевым рецепторам вызывает сомнение (см. гл. I).

возбуждения серотонинореактивных структур гладких мышц мексалин вызывает их кратковременную блокаду.

Антагонистами миотропных эффектов серотонина в опытах на кошках оказались и такие производные 5-метокситриптамина, как L-глутаминил-5-метокситриптамиин и N-метионил-5-метокситриптамиин: в дозе 5 мг/кг внутривенно они практически полностью блокируют спазм легочных сосудов, вызванный серотонином (А. П. Гилев, 1970). Если 5-метокситриптамиин уступает по стимулирующему действию серотонину в 8—10 раз, то 5-метилсеротонин возбуждает матку крысы приблизительно в 500 раз слабее, чем серотонин (Barlow, Khan, 1959b). О-фосфорные эфиры серотонина по способности стимулировать серотонинореактивные структуры гладких мышц уступают серотонину (М. Э. Каминка, 1972). О-глюкуронид и О-сульфат серотонина не обладают ни антисеротониновыми, ни серотониноподобными свойствами (Bertaccini, Zamboni, 1961).

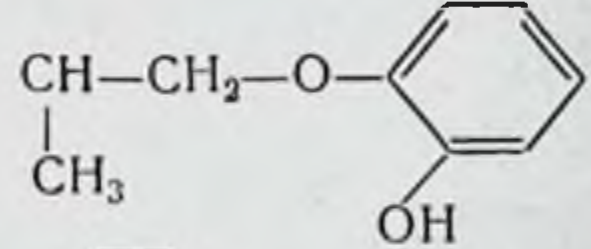
Удлинение боковой цепи молекулы триптамина уменьшает серотониноподобные свойства (Т. К. Трубицина, М. Д. Машковский, 1970). Winter и соавт. (1967) на изолированной полоске желудка крысы показали, что удлинение на одну метильную группу боковой цепи триптамина приводит к понижению как величины pD_2 , так и «внутренней активности» вещества.

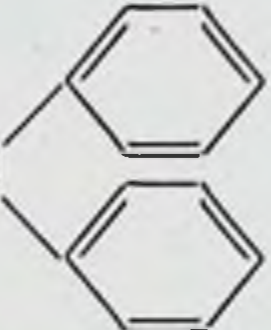
При введении в аминогруппу боковой цепи триптамина, 5- или 4-окситриптамина алкильных или арильных радикалов способность веществ стимулировать серотонинореактивные структуры гладких мышц снижается и появляются антисеротониновые свойства (Т. К. Трубицина, М. Д. Машковский, 1970; Gaddum e. a., 1955; Barlow, Khan, 1959a, b; Bertaccini, Zamboni, 1961; Offermeier, Ariens, 1966; Winter e. a., 1967 и др.). По данным Barlow и Khan (1959b), N, N-диметил-5-окситриптамиин уступает серотонину по способности вызывать сокращения изолированной матки крысы в 2—3 раза, N, N-диэтил-5-окситриптамиин — в 9 раз; N, N-дипропил-5-окситриптамиин — в 39 раз. В случае производных триптамина, не имеющих заместителей в 5-м положении, N, N-алкильные замещенные уступают исходному соединению по серотониноподобной активности, в данном случае N, N-дипропилтриптамиин и N, N-диизопропилтриптамиин активнее N, N-диэтилтриптамина, а последний активнее N, N-диметилтриптамина (Barlow, Khan, 1959a; Winter e. a., 1967).

Winter и соавт. (1967) в опытах на желудке крысы показали, что переход от триптамина к N, N-диметил-, N, N-диэтил- или N, N-диизопропилтриптамину сопровождается снижением величины pD_2 препаратов практически без изменений их «внутренней» активности. В определенных условиях у N, N-диалкильных замещенных серотонина и триптамина (например, у буфотенина) проявляются антисеротониновые свойства (Offergmeier, Agiens, 1966b).

Производные 5-окситриптамина, один из атомов водорода при аминогруппе которых замещен на метильный

радикал, а второй — на группы $-CH_2CH_2CH_2-$ 

(препарат O-12), или  (препарат

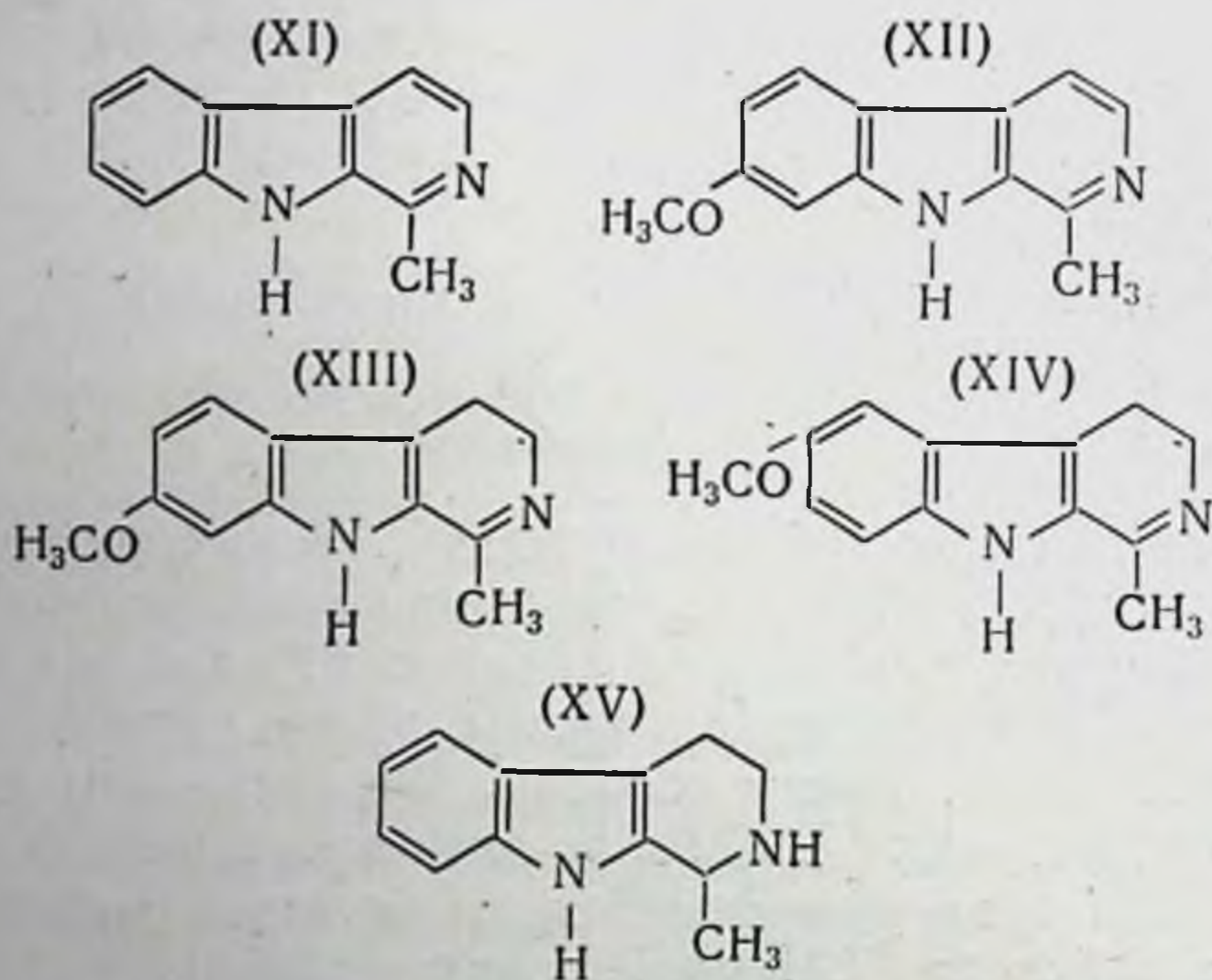
O-18) или $-CH_2CH_2CH-$  (препарат O-16), не об-

ладают способностью возбуждать серотонинореактивные структуры мышц, но проявляют выраженную антисеротониновую активность (показатель pA_2 для них в опытах на полоске желудка крысы равен соответственно 6,25; 6,44; 6,32). Таким образом, эти препараты лишь в 7—10 раз уступают LSD-25 по антисеротониновой активности, при этом они отличаются большой избирательностью действия (Offergmeier, Agiens, 1966).

Снижение серотониноподобной и появление антисеротониновой активности происходит при введении заместителей не только в аминогруппу боковой цепи триптамина или 5-окситриптамина, но и в ее α -положение. По данным Offergmeier и Agiens (1966b), α -метил-5-окситриптамин по способности возбуждать изолированную полоску желудка крысы (по показателю D_2) в 15 раз уступает серотонину; α -этилтриптамин обладает слабыми серотониноподобными свойствами и заметными антисеротониновыми свойствами (Gaddum e. a., 1955; Barlow, Khan, 1959b).

Антагонистами серотонина являются и производные триптамина, боковая цепь которых не содержит заместителей, если они имеют метоксигруппу в 5-м положении и арильные или алкильные группы в 1-м и 2-м положениях индольного ядра. Примером может служить 1-бензил-2-метил-5-метокситриптамин (BAS, Benanserin, Benzyl-antiserotonin), антисеротониновая активность которого составляет 0,5—0,4% активности LSD-25. Значение pA_2 этого соединения на изолированной полоске желудка крысы, по данным И. М. Самойловича (1966), равно 4,88.

Производные β - и γ -карболина не обладают серотониноподобной активностью и не проявляют антисеротониновых свойств. Ниже приведены формулы ряда производных β -карболина: гармана (XI), гармина (XII), гармалина (XIII), 10-метоксигармалина (XIV), тетрагидрогармана (XV).

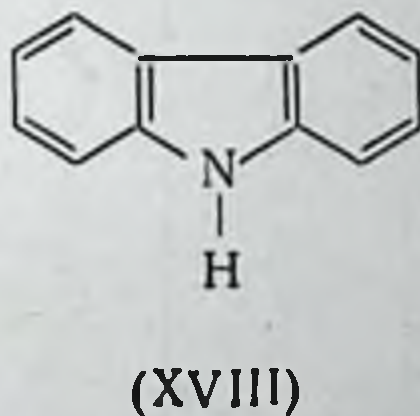
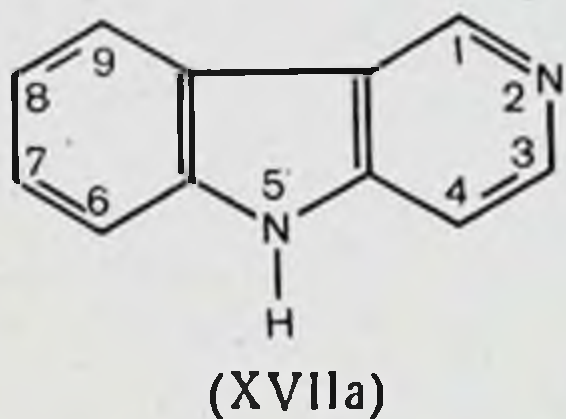
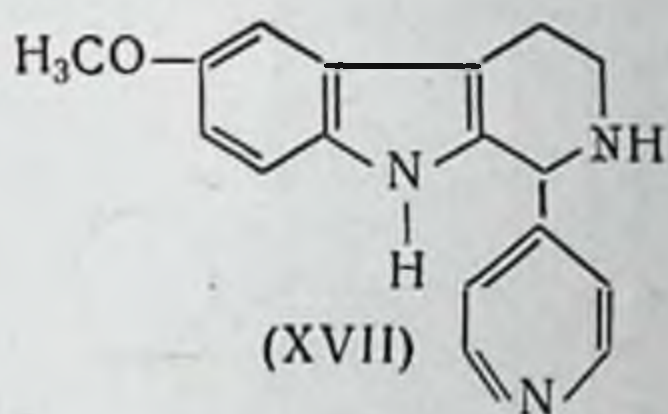
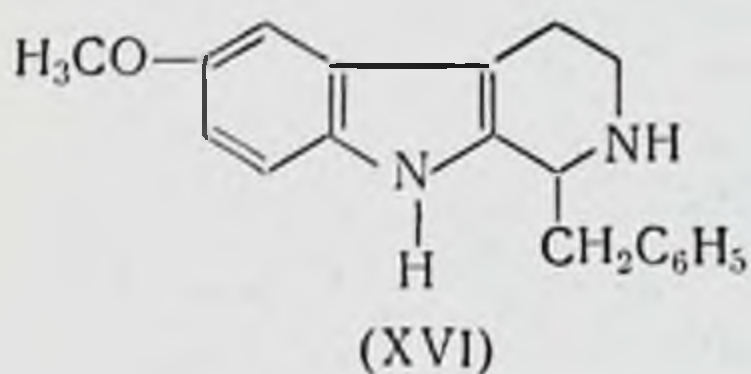


Как показали Sigg и соавт. (1964), сам гарман обладает антисеротониновой активностью лишь в концентрации $1 \cdot 10^{-2}$ г/мл. Переход к гармину приводит к увеличению активности (действующая концентрация уменьшается до $1 \cdot 10^{-3}$ — $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл) (Haggis, Uhle, 1960; McIsaac e. a., 1961). Гидрирование связей 1—2, а также 3—4 (переход к тетрагидрограману или гармалину) не сказывается на антисеротониновой активности (Haggis, Uhle, 1960; McIsaac e. a., 1961). Эта активность резко возрастает при перемещении метоксигруппы в пара-положение к индольному азоту (переход к 10-метоксигар-

малину). По данным McIsaac и соавт. (1961), при 5-минутной экспозиции на изолированной матке крысы 10-метоксигармалин лишь в 4 раза уступает по активности LSD-25. Нужно учесть, однако, что 5 мин мало для полного проявления активности LSD-25.

Как показали Gryglewski и соавт. (1966), выраженными антисеротониновыми свойствами, лишь в 6—10 раз уступающими LSD-25, обладают производные тетрагидро- β -карболина (XVI, XVII).

Среди производных γ -карболина наибольшей антисеротониновой активностью обладают препараты, содержащие галоиды в 9-м, 7-м и особенно в 8-м положении (XVIIa), соответствующем 5-му положению индольного ядра.

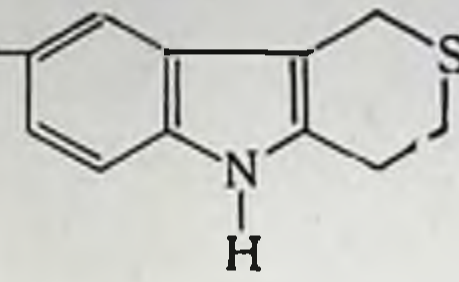
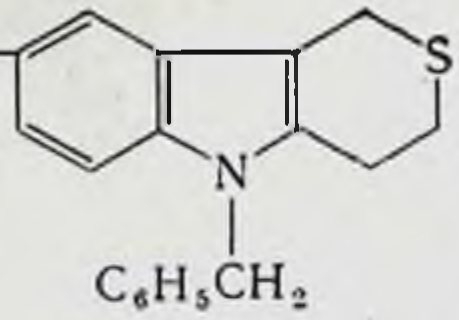
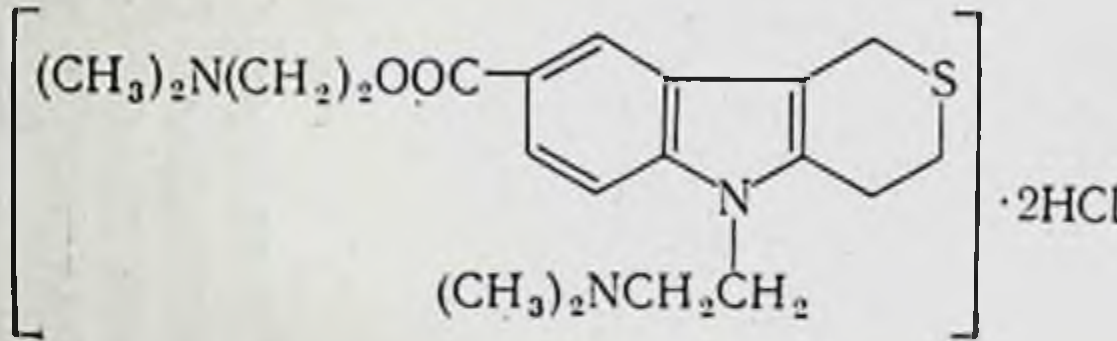
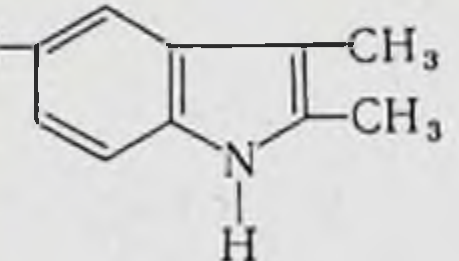
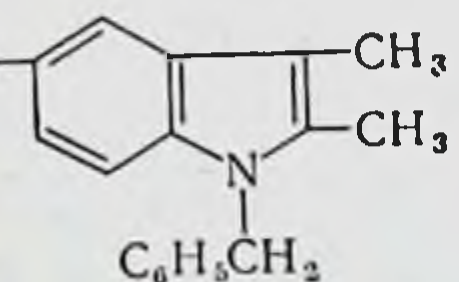
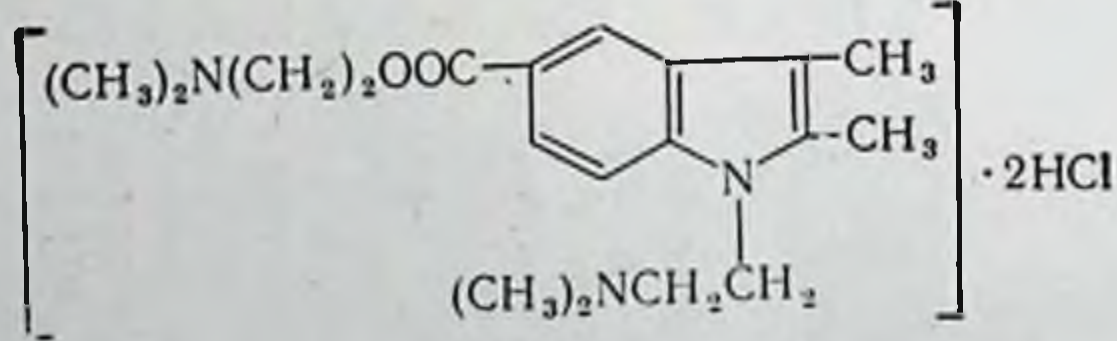
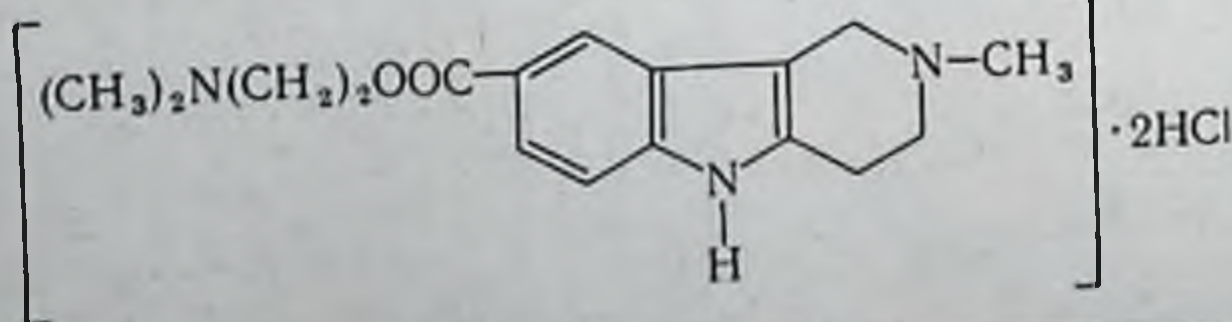


По данным Cattana и соавт. (1968), антисеротонинбвая активность (в опытах на изолированной матке крысы) 3-метил-6-хлор-1, 2, 3, 4-тетрагидро- γ -карболина и 3-этил-6-хлор-1, 2, 3, 4-тетрагидро- γ -карболина лишь на половину меньше, чем LSD-25. 6-Трифторметил-1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболин по антисеротониновой активности близок к LSD-25.

Среди производных карбазола (XVIII) слабое влияние на серотонинореактивные структуры гладких мышц оказывают лишь амино- и нитропроизводные. Производные с незамещенной аминогруппой сначала стимулируют, а затем блокируют эти структуры (Gaddum e. a., 1955).

Мы изучали влияние на серотонинореактивные структуры гладких мышц ряда β -диалкиламиноалкиловых эфиров тиопираноиндолкарбоновой-8 кислоты; 2, 3-диал-

Антисеротониновая активность некоторых производных индола по результатам опытов на матке крысы

№ п/п	Соединения		Антисеротониновая активность		
	название	общая формула	концентрация A_2 (в М)	pA_2	по сравнению с типиндолом
1	Типиндол	$(CH_3)_2N(CH_2)_2OOC-$  $\cdot HCl$	$5,26 \cdot 10^{-6}$ $(3,6 \cdot 10^{-6} \div$ $\div 7,4 \cdot 10^{-6})$	5,26	1
2	К-277	$(CH_3)_2N(CH_2)_2OOC-$  $\cdot HCl$	$3,8 \cdot 10^{-6}$ $(2,8 \cdot 10^{-6} \div$ $\div 4,8 \cdot 10^{-6})$	5,42	1,44
3	К-280	$(CH_3)_2N(CH_2)_2OOC-$  $\cdot 2HCl$	$7,9 \cdot 10^{-6}$ $(4,1 \cdot 10^{-6} \div$ $\div 1,2 \cdot 10^{-5})$	5,11	0,69
4	АЛА-251	$(CH_3)_2N(CH_2)_2OOC-$  $\cdot HCl$	$2,9 \cdot 10^{-6}$ $(1,9 \cdot 10^{-6} \div$ $\div 3,9 \cdot 10^{-6})$	5,54	1,89
5	Индокарб (К-281)	$(CH_3)_2N(CH_2)_2OOC-$  $\cdot HCl$	$6,6 \cdot 10^{-8}$ $(3,1 \cdot 10^{-8} \div$ $\div 1,0 \cdot 10^{-7})$	7,18	83,3
6	Диаминд (АЛА-306)	$(CH_3)_2N(CH_2)_2OOC-$  $\cdot 2HCl$	$2,8 \cdot 10^{-8}$ $(0,9 \cdot 10^{-8} \div$ $\div 4,7 \cdot 10^{-8})$	7,55	196
7	НШ-134	$(CH_3)_2N(CH_2)_2OOC-$  $\cdot 2HCl$	$5,6 \cdot 10^{-6}$ $(3,2 \cdot 10^{-6} \div$ $\div 8,0 \cdot 10^{-6})$	5,25	0,98

килиндолкарбоновой-5 кислоты; 3-метил-1, 2, 3,4-тетра-
гидро-γ-карболинкарбоновой-6 кислоты, формулы кото-
рых приведены в табл. 3. Первым из них был изучен
препарат, получивший название типиндола и обладаю-
щий выраженной способностью блокировать рефлктор-
ные реакции на серотонин с рецепторов сердца и легких
(см. гл. IV).

Опыты по изучению влияния типиндола на серотонино-
реактивные структуры гладких мышц проводили на изо-

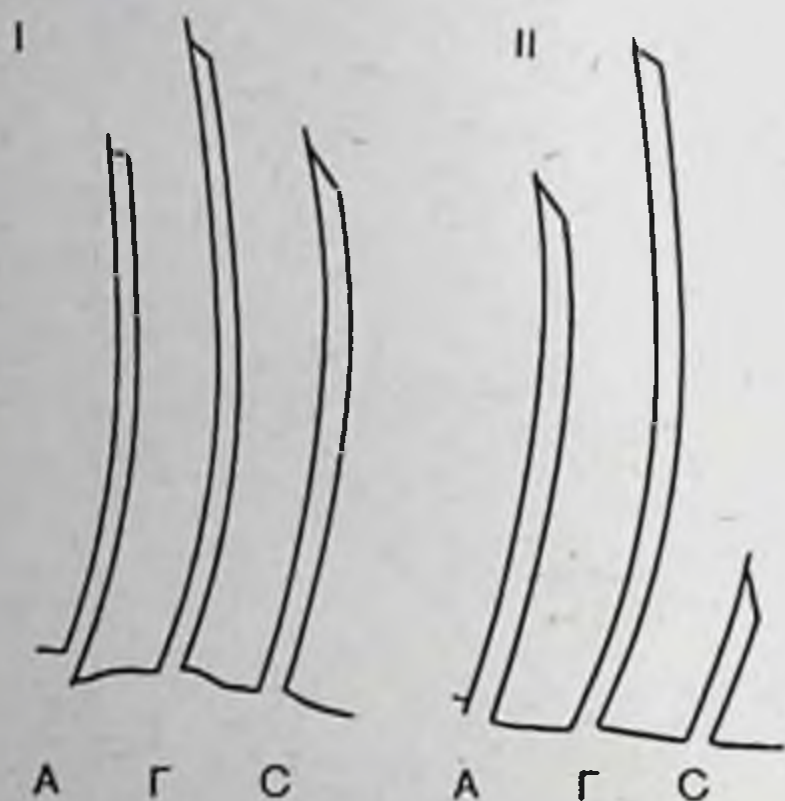


Рис. 2. Сокращения продольно-
го отрезка тонкой кишки мор-
ской свинки, вызванные: А —
ацетилхолином ($1 \cdot 10^{-7}$ г/мл),
Г — гистамином ($1 \cdot 10^{-7}$ г/мл),
С — серотонином ($5 \cdot 10^{-6}$ г/мл)
до (I) и после (II) введения
типиндола ($1 \cdot 10^{-5}$ г/мл). В ка-
честве питательного раствора
использован раствор Тироде
(35°C), в который для выклю-
чения М-серотонинореактивных
структур добавлен морфин
($1 \cdot 10^{-6}$ г/мл).

показали, что антагонизм типиндола и серотонина в
данном случае носит конкурентный характер; в присут-
ствии типиндола в концентрациях $1 \cdot 10^{-6}$, $3 \cdot 10^{-6}$,
 $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл боллограммы, отражающие зависимость эф-
фекта серотонина от логарифма его концентрации, сме-
щаются в сторону больших концентраций серотонина, не
изменяя при этом ни наклона, ни асимптоты: кривые
располагаются параллельно исходной, полученной без
типиндола, и достигают максимума (рис. 3).

лированных органах — по-
лоске желудка крысы, тон-
кой кишке морской свинки
(в условиях исключения се-
ротонинореактивных струк-
тур парасимпатических ганг-
лиев морфином), матке кры-
сы и *in vivo* на модели «се-
ротонинового» бронхоспаз-
ма у кошек. Опыты на изо-
лированных органах мы
проводили совместно с
З. П. Сеновой, М. С. Суру-
викиной и И. Б. Федоровой.

Типиндол в concentra-
циях $1 \cdot 10^{-6}$ — $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл
угнетает сокращения изоли-
рованных органов, вызываемые
серотонином, но не
влияет при этом на сокра-
щения, вызванные ацетил-
холином, гистамином, бра-
дикинином, ангиотензином.
Один из опытов представлен
на рис. 2. Опыты на изоли-
рованном роге матки крысы

Типиндол избирательно и конкурентно угнетает серотонинореактивные структуры, однако его активность в этом отношении уступает таковой для производных лизергиновой кислоты в 2000 раз: pA_2 LSD-25 на изолированной матке крысы равен 8,5, а типиндола, как показали проведенные нами опыты, — лишь 5,26 (см. табл. 3). Один из опытов по определению концентрации A_2 типиндола приведен на рис. 4.

В условиях целого организма типиндол также оказывает значительно более слабое влияние на серотонинореактивные структуры мышц, чем LSD-25. У кошек бронхоспазм на серотонин значительно угнетается LSD-25 уже в дозах 20—30 мкг/кг. Типиндол дает сходный эффект лишь в дозе 5 мг/кг: бронхоспазм уменьшается при этом на 75% (63÷88%). На рис. 5 представлены результаты одного из опытов, иллюстрирующих влияние типиндола на бронхоспазм, вызванный серотонином и гистамином.

В табл. 3 приведены данные о сравнительной антисеротониновой активности ряда родственных типиндолу соединений (по результатам опытов на изолированном роге матки крысы). Производные диалкилиндола превосходят соответствующие дериваты тиопираноиндола и тетрагидро- γ -карболина по антисеротониновой активности. Об этом свидетельствует большая антисеротониновая активность препарата АЛА-251 по сравнению с типиндолом и препаратом НШ-134. Особенно резко эта закономерность проявляется у препаратов, у которых во-

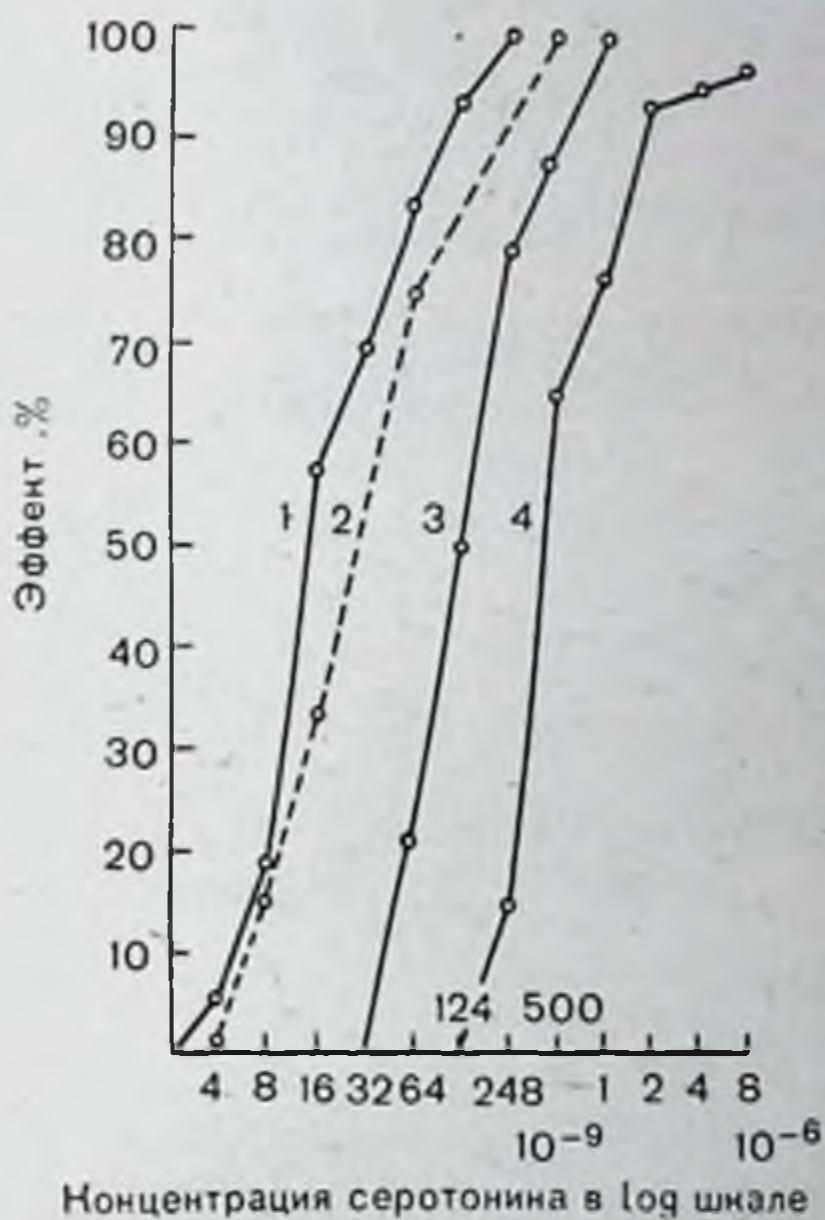


Рис. 3. Зависимость величины сокращения изолированного рога матки крысы от концентрации серотонина, до (1) и после прибавления типиндола в концентрациях $1 \cdot 10^{-6}$ (2), $3 \cdot 10^{-6}$ (3), $1 \cdot 10^{-5}$ (4) г/мл.

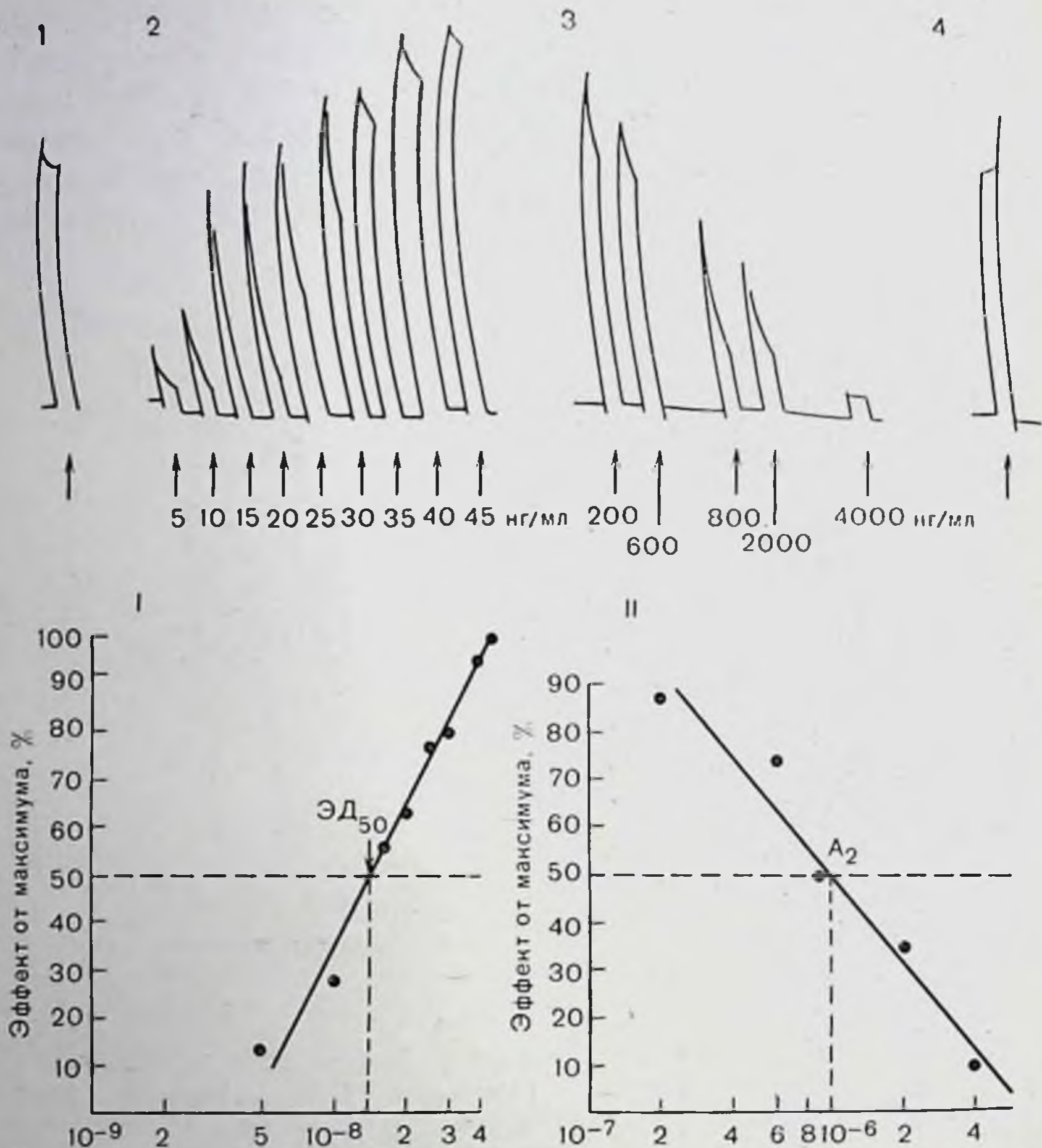


Рис. 4. Определение антисеротониновой активности и избирательности действия типиндола на изолированном роге матки крысы.

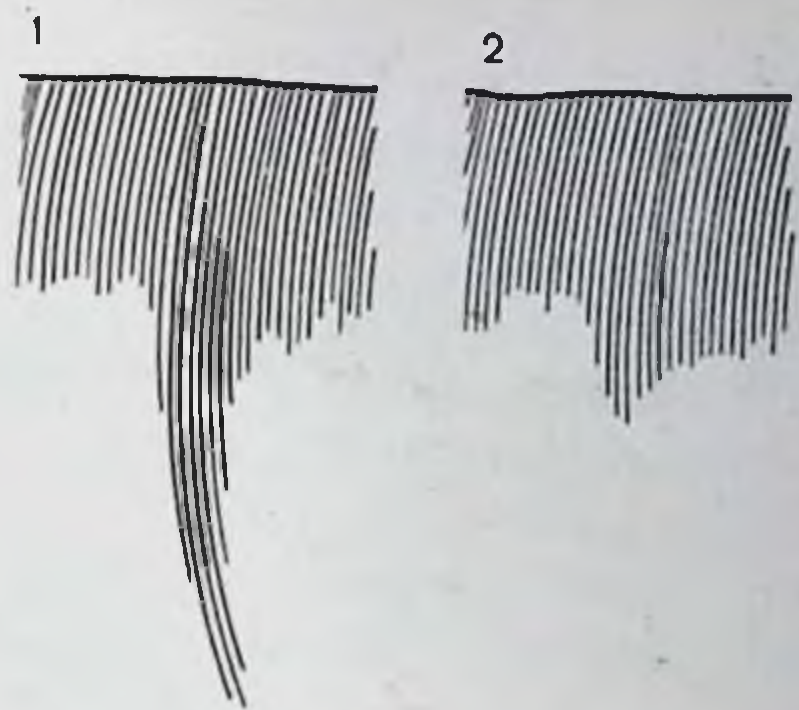
I — реакция на ацетилхолин (2 мкг/мл) до введения типиндола; 2 — реакция на серотонин в концентрациях, указанных цифрами под кимограммой; 3 — реакции на серотонин в концентрации, в 2 раза превышающей ЭД₅₀ (27 мкг/мл), на фоне введения типиндола в концентрациях, указанных цифрами под кимограммой; 4 — реакция на ацетилхолин (2 мкг/мл) на фоне типиндола (4 мкг/мл). I — определение ЭД₅₀ серотонина (ЭД₅₀ = 13,5 мкг/мл) II — концентрации типиндола А₂.

дород при индольном атоме азота замещен на бензильную или β-диметиламиноэтильную группу.

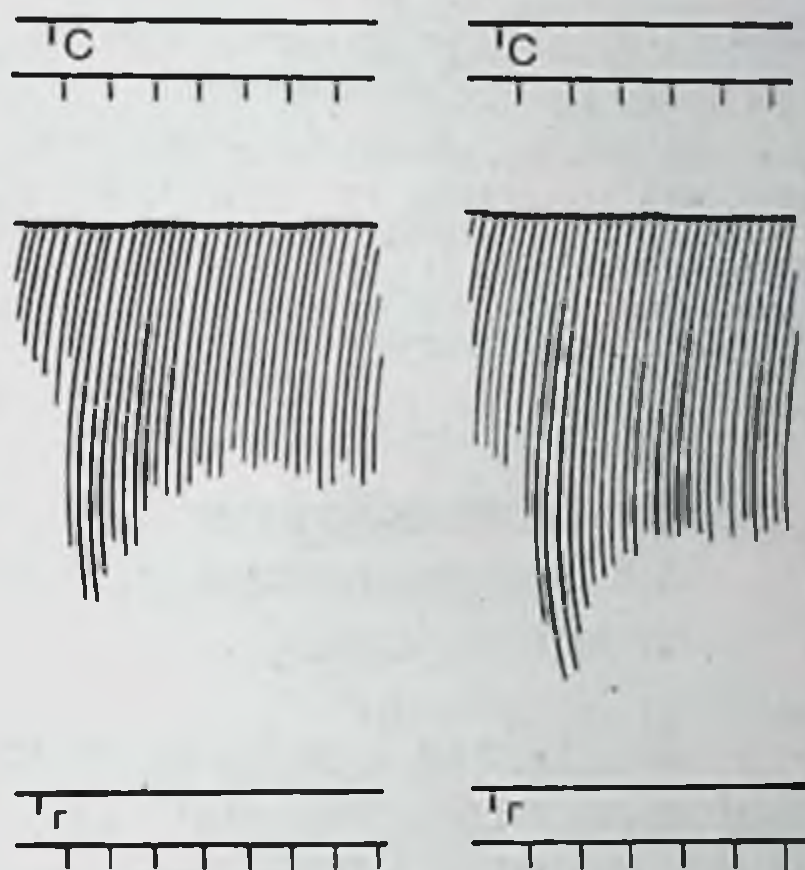
Введение бензильного заместителя к индольному атому азота β-диметиламиноэтилового эфира тиопираноиндолкарбоновой-8 кислоты приводит к умеренному повышению антисеротониновой активности. Введение того же

Рис. 5. Влияние типиндола (5 мг/кг) на бронхоспазм, вызванный у наркотизированной кошки серотином (С) в дозе 12 мкг/кг и гистамином (Г) в дозе 30 мкг/кг (все вещества вводили внутривенно).

1 — до введения типиндола; 2 — через 5 мин после введения типиндола. Сверху вниз: тонус бронхов, отметка введения веществ, отметка времени (5 с).



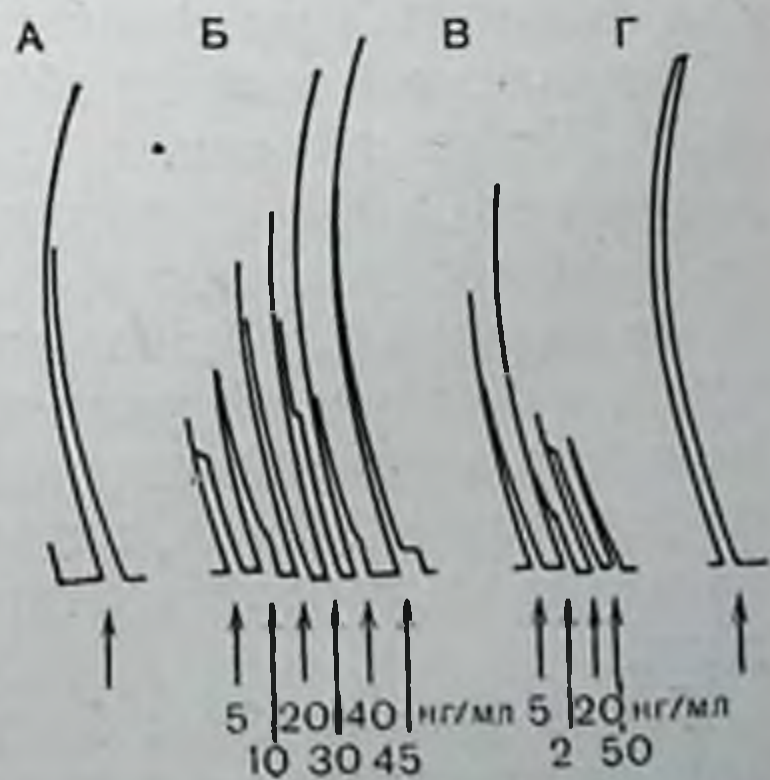
заместителя в случае производных 2,3-диалкилиндола приводит к резкому увеличению этой активности (препараты АЛА-251 и индокарб). Наиболее активными из изученных нами соединений оказались индокарб и диаминд. Они отличаются не только высокой активностью, но и большой избирательностью действия (рис. 6, 7).



Таким образом, среди производных индола имеется целый ряд веществ, как стимулирующих, так и избирательно блокирующих серотонинореактивные структуры мышц.

Рис. 6. Определение антисеротониновой активности и избирательности действия диаминда на изолированном роге матки крысы.

А — реакция на ацетилхолин (2 мкг/мл) до введения диаминда; Г — на фоне введения диаминда (50 нг/мл); Б — реакции на серотонин в концентрациях, указанных цифрами под кимограммой; определение ЭД₅₀ серотонина (ЭД₅₀ = 10 нг/мл); В — реакции на серотонин в концентрации, в 2 раза превышающей ЭД₅₀ (20 нг/мл) на фоне введения диаминда в концентрациях, указанных цифрами под кимограммой.



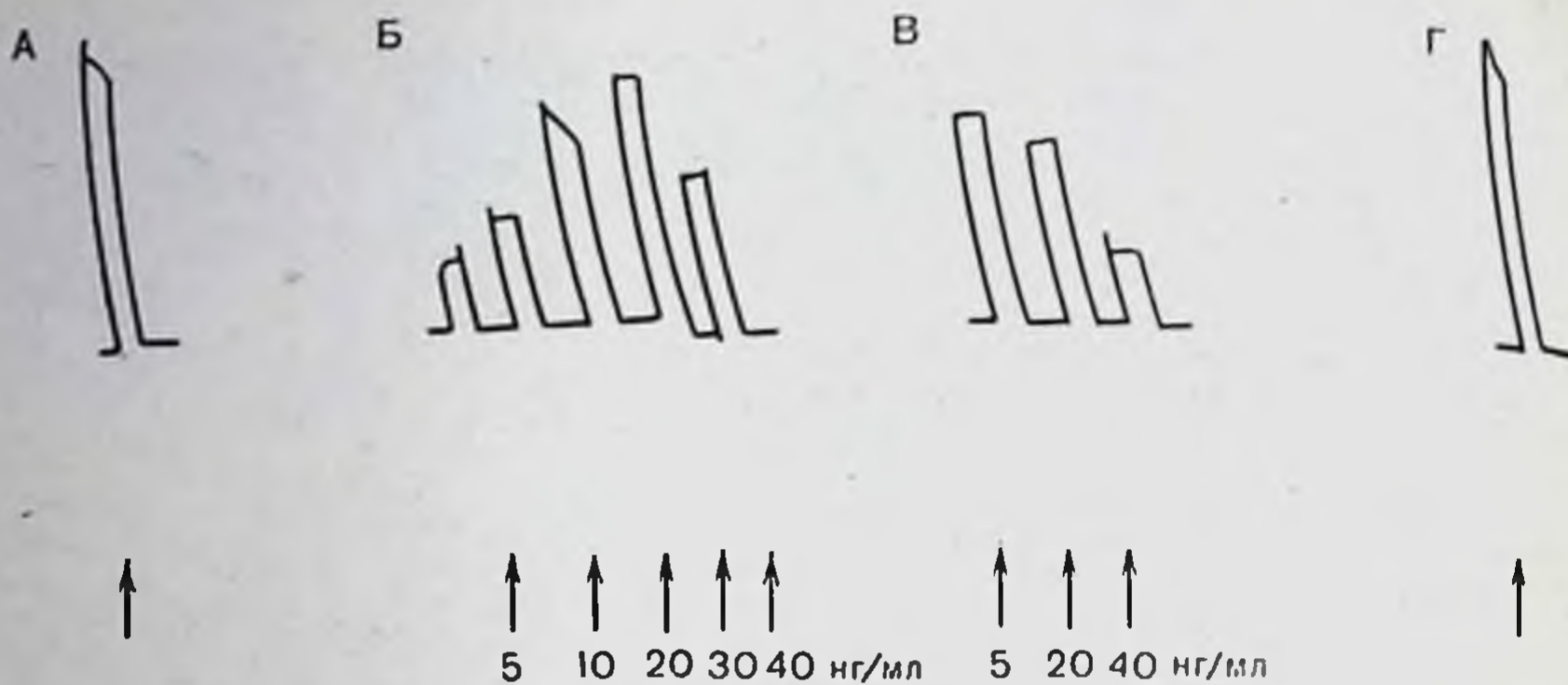


Рис. 7. Определение антисеротониновой активности и избирательности действия индокарба на изолированном роге матки крысы.

А — реакция на ацетилхолин (4 мкг/мл) до введения индокарба; Г — на фоне введения индокарба (40 нг/мл); Б — реакции на серотонин в концентрациях, указанных цифрами под кимограммой; определение ЭД₅₀ серотонина (ЭД₅₀ = 10 нг/мл); В — реакции на серотонин в концентрациях, в 2 раза превышающих ЭД₅₀ (20 нг/мл), на фоне индокарба в концентрациях, указанных цифрами под кимограммой.

Влияние веществ неиндольной природы на серотонинореактивные структуры гладких мышц

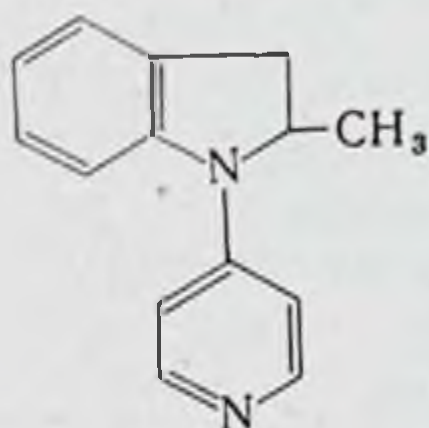
Вещества, взаимодействующие с серотонинореактивными структурами гладких мышц, не обязательно должны иметь индольную природу. По данным Winter и соавт. (1967), бензо-(b)-тиофеновый и инденовый изостеры триптамина и 5-окситриптамина (имеющие вместо индольного азота соответственно атомы серы или углерода) способны вызывать такое же максимальное сокращение матки крысы, как и триптамин, но в 8—10 раз более высоких концентрациях. Аналогичные данные на изолированной мышечной полоске желудка крысы получили Pinder и соавт. (1971), сопоставившие активность серотонина и его бензофуранового, бензо-(b)-тиофенового и инденового изостеров.

По данным Т. Ю. Ильюченко и соавт. (1970), сосудистые и антидиуретические эффекты мексамина и 2-метилмексамина удается воспроизвести с помощью их бензофурановых аналогов, однако активность последних значительно уступает соответствующим производным индола.

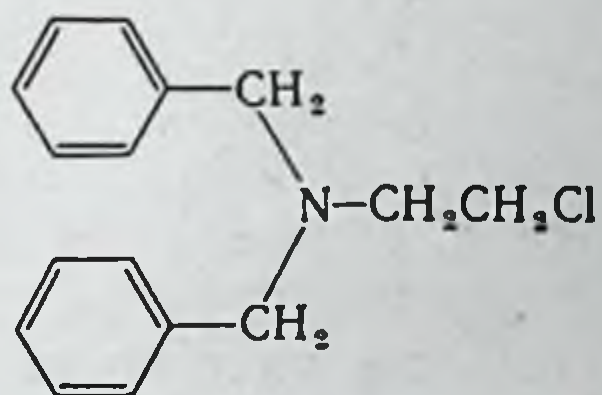
Среди производных бензо-(b)-тиофена и бензофурана описан ряд слабых антагонистов серотонина (Lewis e. a.,

1963; Aussems e. a., 1971). Конкурентный антагонист серотонина найден и среди производных индолина (XIX), отличающихся от производных индола отсутствием двойной связи между атомами C₂ и C₃ ядра (И. В. Комиссаров, 1970). Активность этого производного индолина невелика (pA₂ на желудке крысы 5,93; pA₁₀ — 6,9). Поскольку соответствующее производное индола не изучали, нельзя высказать какие-либо суждения о влиянии гидрирования связи 2—3 в индоле на сродство таких его производных к серотонинореактивным структурам мышц.

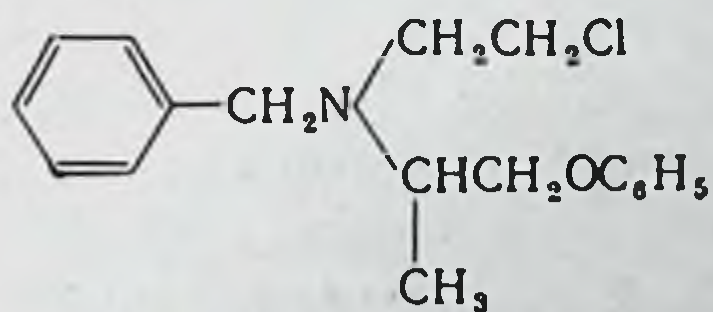
К числу наиболее сильных блокаторов серотонинореактивных структур мышц неиндольной природы относятся дибенамин (XX) и дибензилин (XXI). Дибензилин



(XIX)



(XX)



(XXI)

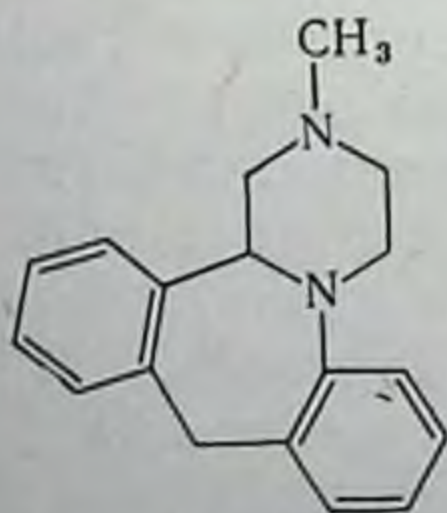
блокирует миотропные эффекты серотонина в опытах на полоске желудка крысы, тонкой кишке морской свинки, аорте кролика (Gaddum, Picarelli, 1957; Vane, 1957, и др.). Одновременно угнетаются и сокращения изолированной полоски восходящей аорты, вызванные катехоламинами. Реакции аорты на ангиотензин, ионы калия и прямую электрическую стимуляцию не изменяются (Vevan e. a., 1963). Последнее свидетельствует в пользу специфичности антисеротонинового действия дибензилина.

Дибенамин близок по антисеротониновому действию к дибензилину. На матке крысы при 10-минутной экспозиции pA₂ для него составляет 7,72 (Gaddum e. a., 1955). На этом и других изолированных органах действие дибенамина обратимо лишь при очень небольшой экспози-

ции, затем оно становится необратимым и непреодолимым: эффект дибенамина нельзя устранить отмытием или добавлением больших концентраций серотонина (Gaddum e. a., 1955; Furchgott, 1955; Tompson, 1958, и др.).

In vivo эффект длится 8—10 дней (Ergsamer, 1966b). Избирательность действия дибенамина невелика, так как он угнетает реакции не только на серотонин, но и на катехоламины, гистамин, ацетилхолин и брадикинин. Тем не менее опыты Furchgott (1955) с «защитой» рецептов свидетельствуют о том, что антисеротониновые свойства дибенамина обусловлены взаимодействием с серотонинореактивными структурами мышц, равно как его адренолитические свойства объясняются блокадой α -адренорецепторов, холинолитические — м-холинорецепторов и т. д. Суть опытов Furchgott состоит в следующем. Если изолированный орган обрабатывают раствором, содержащим, помимо дибенамина, большое количество серотонина, то после отмытия удается получить реакции на серотонин, но не на другие миметики. Введение в питательный раствор наряду с дибенамином катехоламинов, ацетилхолина или гистамина позволяет «защитить» от блокады реакции на соответствующий раздражитель, но не на серотонин.

По мнению Nickerson (1957), Belleau (1966) и др., β -галоидалькиламины, к которым принадлежат дибенамин и дибензилин, в организме образуют этилениминиевый, а возможно и этилениминокарбониевый ионы. Последние сначала образуют слабые связи (ионные, водородные, диполь-дипольные), с холино-, адрено- и серотонинореактивными структурами мышц, а затем, подобно прочим алкилирующим агентам, соединяются с этими структурами необратимо с помощью ковалентных связей.



(XXII)

Сахена с соавт. (1971) в опытах на собаках *in vivo* обнаружили способность миансерина (XXII) угнетать спазмы некоторых сосудов. Однако «серотониновое» сужение сосудов бассейна наружной сонной артерии миансерином усиливалось. Специфичность антисеротонинового эффекта и характер структур, ответственных за регистрируемые авторами сосудосуживающие реакции у собак, остаются неясными. Frankhuijgen и Bonta (1972) на изолированной полоске дна желудка крысы методом «защиты» по Furchgott (1955) показали, что миансерин действительно связывается с серотонинореактивными структурами гладких мышц, но в испытанных концентрациях (до 10^{-4} М включительно) не угнетает, а стимулирует их, вызывая сокращение полоски.

Миотропные эффекты серотонина угнетают и производные фенотиазина. В опытах на изолированной матке крысы концентрация аминазина, в которой он вдвое уменьшает реакцию на серотонин, составляет $1,8 \cdot 10^{-9}$ г/мл (Gyergbek, 1966). По данным Doerflinger и Cerletti (1957), активность аминазина (хлорпромазин) составляет 48% активности LSD-25. Однако в опытах *in vivo* аминазин уступает LSD-25 по антисеротониновой активности в 100—1000 раз (И. М. Самойлович, 1966; А. П. Гилев, 1970; Doerflinger, Cerletti, 1957; Meier e. a., 1957; Stone e. a., 1961, и т. д.). Так, по данным А. П. Гилева (1970), аминазин практически полностью угнетает «серотониновый» спазм сосудов легких у кошек в дозе 2 мг/кг (внутривенно). Соответствующая доза LSD-25, как мы уже отмечали, составляет 2—20 мкг/кг.

По данным И. М. Самойловича (1966), антагонизм серотонина и аминазина носит неконкурентный или смешанный характер: разность pA_{10} и pA_2 для аминазина на изолированной полоске желудка крысы равна 0,51 ($0,27 \pm 0,75$), т. е. достоверно меньше величины 0,95, характерной для конкурентных антагонистов. Тем не менее антисеротониновые свойства аминазина отличаются определенной избирательностью. По данным Meier и соавт. (1957), «серотониновый» спазм сосудов лапы кролика угнетается аминазином в концентрации 10^{-9} , спазм, вызванный адреналином, — в концентрации $3 \cdot 10^{-6}$, норадреналином — 10^{-7} , питрессинном — 10^{-6} , хлоридом бария — $7 \cdot 10^{-7}$ г/мл. В табл. 4 представлены формулы ряда производных фенотиазина, обладающих антисеротониновыми свойствами.

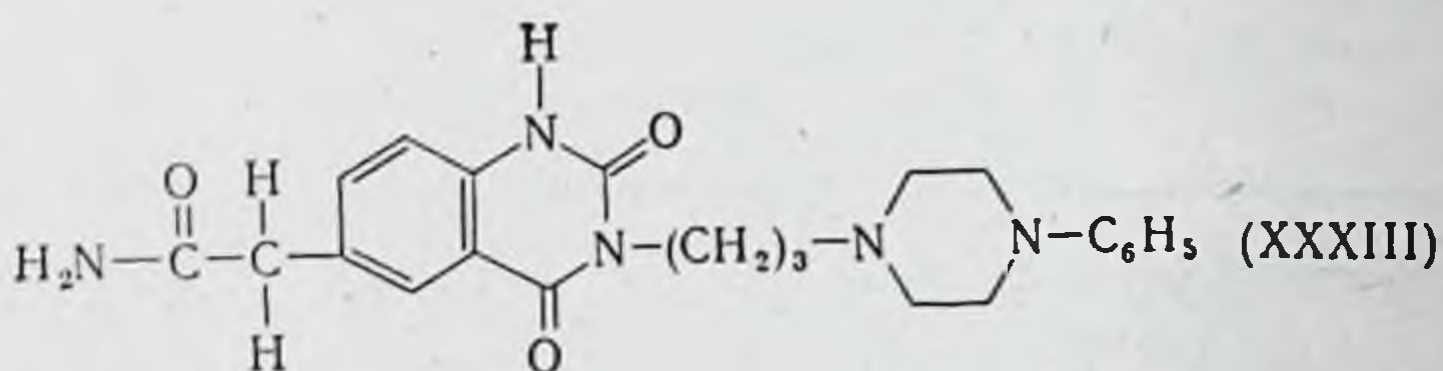
Из приведенных в табл. 4 препаратов наиболее мощными антагонистами серотонина, не уступающими по активности аминазину, являются дипразин, трифтазин (И. М. Самойлович, 1966; А. П. Гилев, 1970; Doerflinger, Cerletti, 1957) и соединения 2 и 3, описанные Wylie (1959). Значение pA_2 дипразина на полоске желудка крысы, по данным И. М. Самойловича (1966), равно 5,98 (pA_2 аминазина — 5,66). На изолированной матке крысы ED_{50} дипразина равна $6 \cdot 10^{-8}$ г/мл (Gyertek, 1966). Сопоставление величин pA_2 и pA_{10} позволяет, как и в опытах с аминазином, говорить о неконкурентном или смешанном антагонизме (И. М. Самойлович, 1966). Антисеротониновая активность тропановых дериватов фенотиазина, описанных Wylie (1959), на матке крысы не уступает таковой LSD-25. Фенотиазиновые производные, антисеротониновые свойства которых исследовали в опытах *in vivo* (диксиразин, трифтазин, хлорацизин), так же как и аминазин, значительно уступают по активности LSD-25. В опытах А. П. Гилева (1970) наиболее сильный из этих препаратов — трифтазин полностью блокировал у кошек реакцию сосудов легких на серотонин лишь в дозе 1 мг/кг (внутривенно).

Мощными антисеротониновыми свойствами обладают такие антигистаминные препараты, как хлорциклизин (XXIII) и гомохлорциклизин (XXIV), относительная активность которых по сравнению с активностью LSD-25, принятой за 100, в опытах на изолированной матке крысы составляет 20—40 (Kimura e. a., 1960); аллерган А (XXV), В (XXVI) и Р (XXVII), относительная активность которых соответственно равна 0,9; 2,8; 1,9; анталлерган (XXVIII) — активность 1,2; сандостен (XXIX) — активность 26, перновин (XXX) — активность 3,7 (Doerflinger, Cerletti, 1957).

Формулы и синонимы перечисленных препаратов представлены на с. 64. Приближается по антисеротониновой активности к мепирамину антигистаминный препарат *p*-хлор- α -(2-диметиламиноэтокси)-бензилпиридин (Sahen e. a., 1963). Препарат, обладающий антигистаминными и антибрадикининными свойствами, — ципрогептадин (XXXI) в опытах на изолированной матке крысы в 70 раз превосходит LSD-25 по способности предотвращать «серотониновые» сокращения и необратимо их угнетать (Stone e. a., 1961). Реакция матки на ацетилхолин не изменяется. Реакции на серотонин угнетаются не-

обратимо. Ципрогептадин превосходит LSD-25 также и по способности предотвращать «серотониновые» спазмы сосудов плаценты человека (Ward, Gaütieri, 1966). Высокая антисеротониновая активность препарата сохраняется в опытах *in vivo*. В дозах 100—200 мкг/кг ципрогептадин на 1—3 ч предотвращает появление у собак «серотонинового» бронхоспазма.

Есть основания предполагать антисеротониновые свойства у пизотифена (XXXII), близкого по строению к ципрогептадину (Presthus, 1971). Недавно Hong (1973) обнаружил у препарата MA-1420 (XXXIII) антисеротониновые свойства, более выраженные, чем у ципрогептадина.



Из других веществ неиндольной природы слабые антисеротониновые свойства описаны Park и соавт. (1972), Dyer и Gant (1973) у цинансерина (IV).

А. П. Гилев (1970) описал способность изопропильных производных гуанидина (бугималь), гидразина (ипразид) и фенилалкиламина (изадрин) блокировать в опытах *in vivo* миотропные эффекты серотонина.

Подробно механизм действия этих веществ не изучался.

Вещества, блокирующие серотонинореактивные структуры вегетативных ганглиев и являющиеся антагонистами некоторых рефлекторных реакций на серотонин, как правило, не оказывают выраженного влияния на структуры мышц. Морфин не угнетает миотропные эффекты серотонина (Gaddum, Hameed, 1954; Gaddum, Picarelli, 1957). 5-Окси-3-индолацетамидин в концентрациях $5 \cdot 10^{-7}$ мало влияет на «серотониновые» сокращения матки крысы (Gyertek, 1961); 2-антрилгуанидин и 2-антрилбигуанид в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ — $1 \cdot 10^{-5}$ неспецифично угнетают реакцию матки на серотонин (Gyertek, 1966).

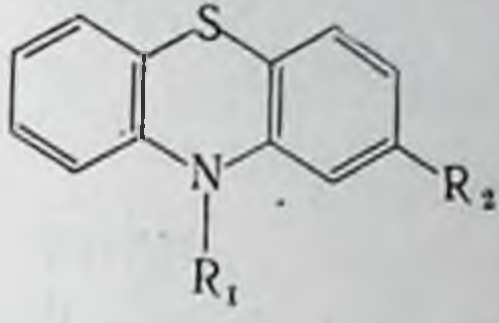
Новокаин, совкаин и кокаин не угнетают «серотониновый» бронхоспазм в дозах 5—10 мг/кг (Meier e. a., 1957).

Не влияет на «серотониновый» бронхоспазм и тииндол в дозах, в которых он конкурентно блокирует серотонинореактивные структуры рефлексогенных зон.

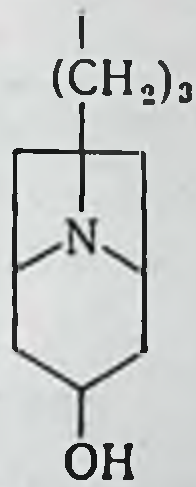
Таблица 4

Производные фенотиазина, угнетающие миотропные эффекты серотонина

Название препарата	Химическое строение	
	R ₁	R ₂
Аминазин (хлорпромазин)	$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_3 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	Cl
Дизтазин	$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	H
Таксилан (P-725)	$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_2 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_{10} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H
Дипразин (прометазин)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H
Соединение I Wylie	$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_{10} \end{array}$	Cl

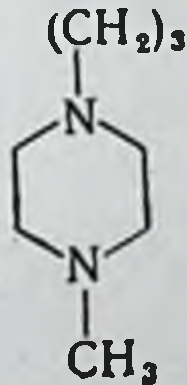
Название препарата	Химическое строение	
		<div style="text-align: center;">R₁</div> <div style="text-align: center;">R₂</div>

Соединения 2 и 3 Wylie
(цис- и трансизомеры)



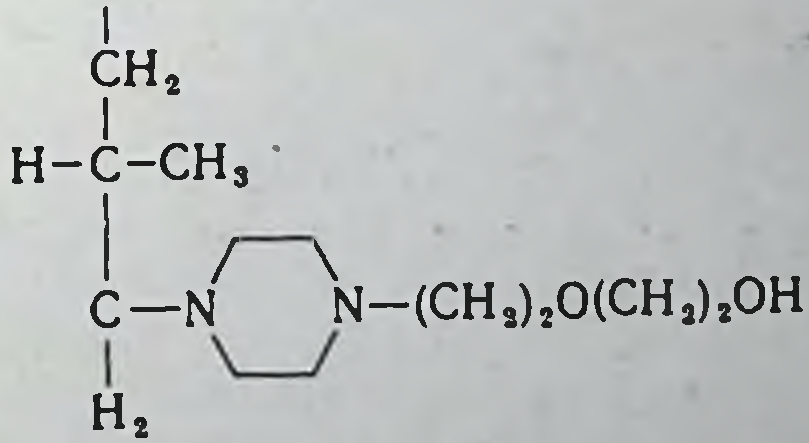
Cl

Трифтазин (трифлуоперазин)



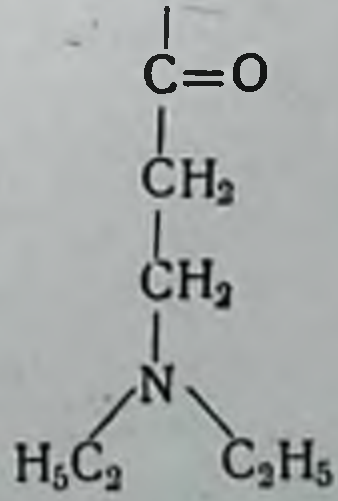
CF₃

Диксиразин

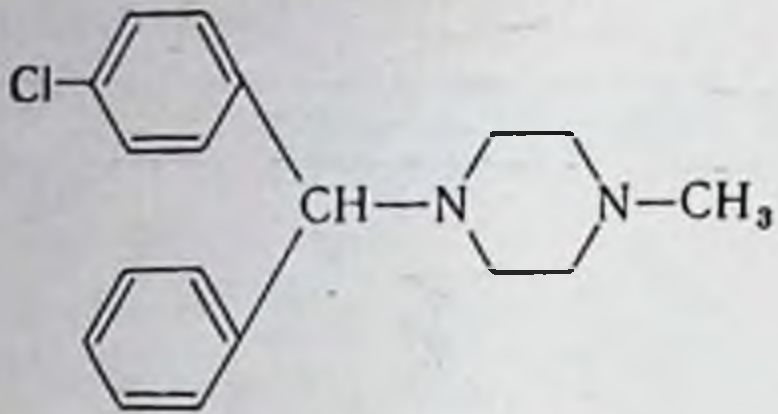


H

Хлорацизин

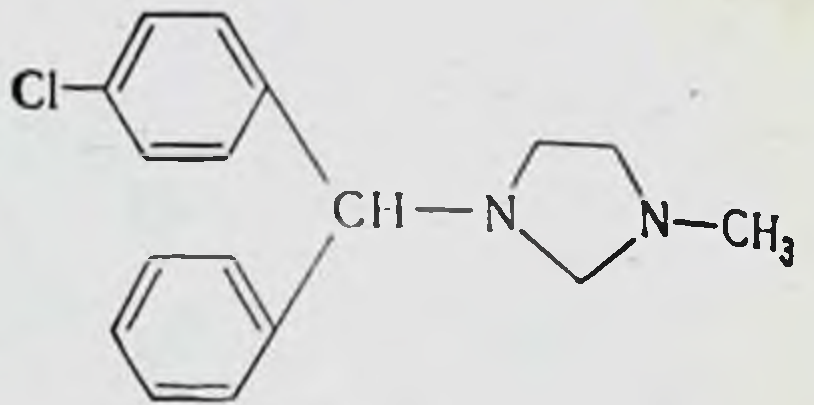


Cl



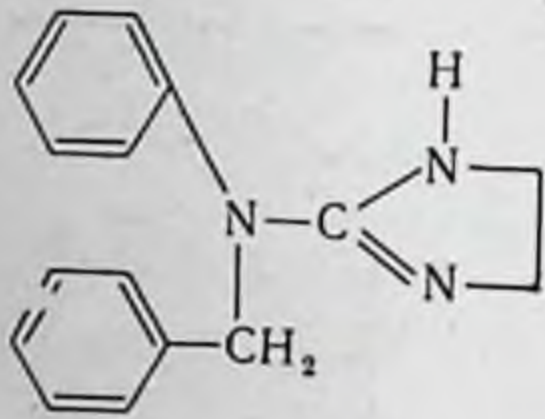
(XXIII)

Clorciclizine, Di-Paralen(e), Hista-
chlorazine, Parazil, Trihistan, AH-289



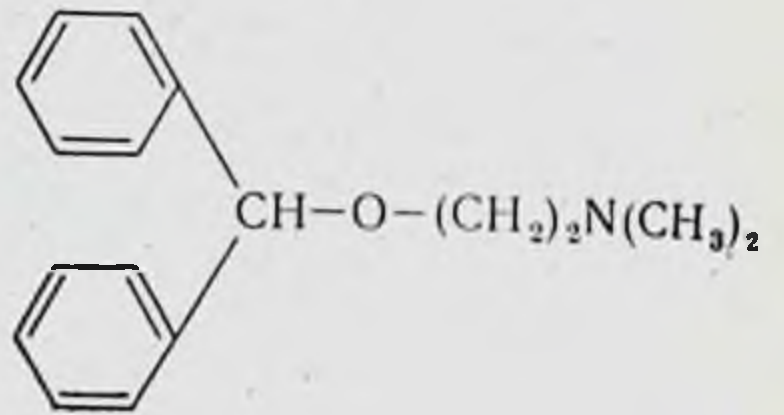
(XXIV)

Homochlorcyclizinium, SA-97
Homochlomin.



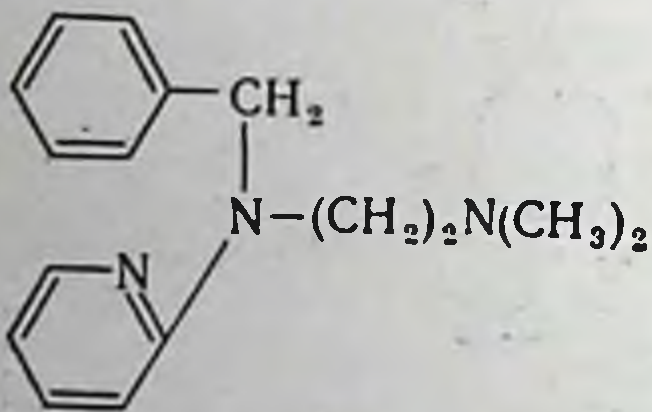
(XXV)

Allergan A, Anallergin, Antistin,
Ben-a-His



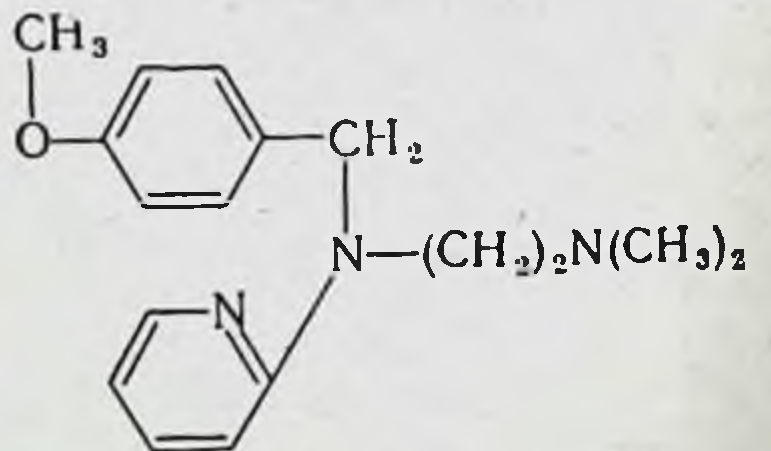
(XXVI)

Allergan B, Benadril, Benzhydil, Di-
medrol, Diphenylhydramine



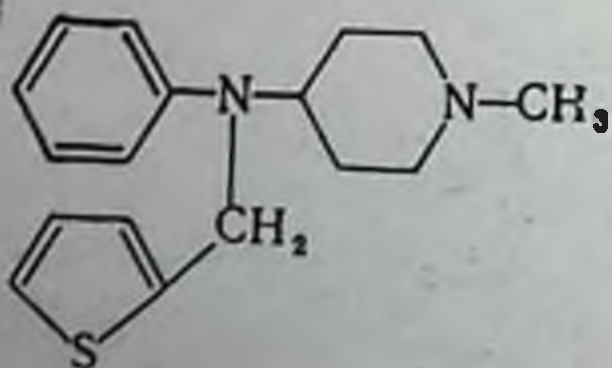
(XXVII)

Allergan P., Benzoxale, Dehistin, Pi-
ribenzamine, Pyrinamine, Tripelenna-
min(e)



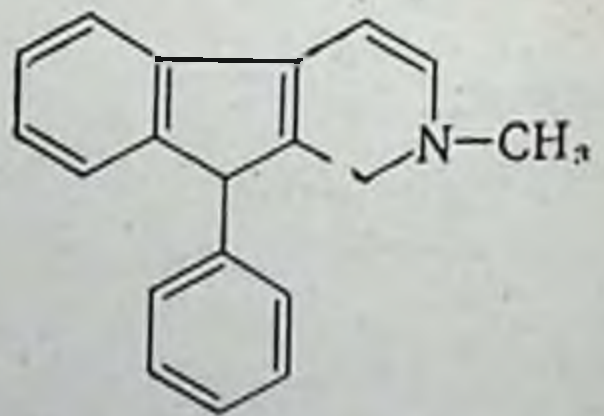
(XXVIII)

Antallergan, Anti-Hist, Coradon,
Histacin, Nepiramin, Neoantergan,
Paraminal



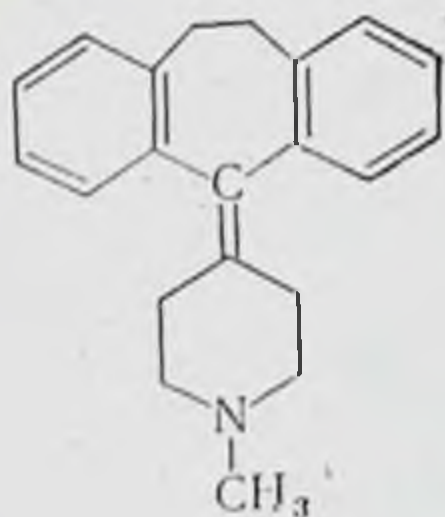
(XXIX)

Sandosten, Thenaldine, Thenopiperi-
dine, AS 716



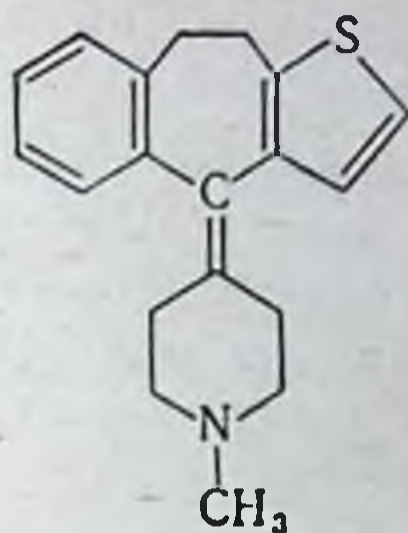
(XXX)

Pernovin, Phenindamine, Theopharin,
Thephorin



(XXXI)

Cyproepladina, Cyproheptadin, Periactin, Periaclinol, Periatin, F 15967



(XXXII)

Pizotifen, Pizotyline, Sandomigran, BC 105

Д-серотонинореактивные структуры и механизм их взаимодействия с серотонином, его агонистами и антагонистами

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что способность серотонина вызывать сокращения гладких мышц не обусловлена его влиянием на адрено-, холино-, гистамино- и кининореактивные структуры мышц. Это обстоятельство, а также высокая чувствительность гладких мышц к серотонину позволили расценивать структуры, с которыми он первично взаимодействует, как специфические серотонинореактивные. Указанные структуры получили название Д-серотонинореактивных, поскольку первыми веществами, для которых была доказана способность блокировать эти структуры, явились Д-диэтиламид лизергиновой кислоты, дибензилин и ди-гидроэрготамин (Gaddum, Picarelli, 1957).

Д-серотонинореактивные структуры расположены, очевидно, не внутри гладкомышечных клеток, а на их поверхности. Об этом свидетельствует, во-первых, то, что меченый серотонин не обнаруживают внутри мышечных клеток во время вызванного им сокращения (Handschi-macher, Vane, 1967). Во-вторых, сам серотонин не сокращает изолированные нити актомиозина (А. И. Басаева, 1973). Наконец, ингибиторы МАО — фермента, расположенного внутри клеток, не потенцируют миотропные эффекты серотонина (Vane, 1959).

Вероятно, серотонин, как и другие биогенные амины, оказывают большинство эффектов за счет изменения проницаемости мембраны клеток для определенных ионов. Это изменение проницаемости является результа-

том взаимодействия веществ с соответствующей реактивной структурой. Серотонин увеличивает поступление в клетки гладких мышц ионов кальция как *in vivo*, так и *in vitro* (М. Д. Курский, Н. С. Бакшеев, 1974; Woolley, Gomi, 1964, 1965).

По мнению Woolley и Gomi (1964, 1965), серотонинореактивные структуры гладких мышц идентичны определенным ганглиозидам их клеточной мембраны, способствующим проникновению в клетку ионов кальция. Доказательства в пользу рецепторной функции ганглиозидов сводятся к следующему. Из гладких мышц выделили ганглиозиды, которые образуют комплекс с серотонином и меченым ионом кальция. Образование этого комплекса способствует переходу ионов кальция из водной фазы в липидную. В отсутствие ганглиозида серотонин не влияет на транспорт ионов кальция. Neupinger (1963) также показал, что ганглиозиды способны образовывать комплекс с серотонином. С гистамином или катехоламинами комплекс не образуется. LSD-25 и эргометрин уменьшают связывание серотонина ганглиозидами. Химическое строение одного из ганглиозидов, связывающих серотонин и кальций, было установлено Gielen (1968). В химическом отношении этот ганглиозид является диневраминилцерамид лактозидом (XXXIV).

Нейраминидаза — фермент, разрушающий гликозидную связь между нейраминовой кислотой и углеводом, и ЭДТА, связывающий ионы кальция, в малых концентрациях резко уменьшают чувствительность гладкомышечных органов к серотонину. Чувствительность тех же органов к ацетилхолину, адреналину и ионам кальция при этом не изменяется. Нейраминидаза и ЭДТА порознь угнетают реакции на серотонин лишь в очень больших дозах (А. Я. Вейнберг и др., 1972; Offermeier, Agiens, 1966a). Восстановление реакций на серотонин, угнетенных нейраминидазой или нейраминидазой в сочетании с ЭДТА, по данным Woolley и Gomi (1965), происходит при добавлении в среду определенных ганглиозидов. По мнению Woolley, этот факт служит веским аргументом в пользу идентичности этих ганглиозидов серотонинореактивным структурам гладких мышц.

Однако Offermeier и Agiens (1966a) показали, что угнетенные нейраминидазой реакции на серотонин восстанавливают не только ганглиозиды, но и N-ацетил-, N-гликолил- или N-карбобензоксинеураминовые кисло-

ты. Эти кислоты восстанавливают и реакции на серотонин, угнетенные только ЭДТА, т. е. они эффективны в условиях, когда серотонинореактивные структуры, видимо, не повреждены¹, но существует определенный дефицит ионов кальция. На основании этих данных Offermeier и Agiens (1966a) предполагают, что нейраминидаза и ЭДТА могут угнетать реакции на серотонин не за счет разрушения рецептора, а путем уменьшения числа ионов кальция, которые оказывают существенное влияние на одно из звеньев цепи между серотониновыми рецепторами и эффектором. По их мнению, эта цепь для реакций на серотонин значительно отличается от такой для других миметиков.

А. Я. Вейнберг и соавт. (1972) показали, что реакции полоски желудка крысы, угнетенные нейраминидазой, в равной мере восстанавливаются под влиянием ганглиозидов из мозга скота и людей, умерших от болезни Тея-Сакса. Однако эти разновидности ганглиозидов существенно отличаются по строению и соотношению входящих в их состав соединений. Ганглиозиды восстанавливают и реакции на серотонин, блокированные лизенилом или цепентилом.

По мнению А. Я. Вейнберга и соавт. (1972), серотонинореактивные структуры гладких мышц содержат N-ацетилнейраминовою кислоту и по строению и конформации подобны или идентичны ганглиозидам.

По мнению Watkins (1965), универсальный механизм воздействия веществ, в том числе серотонина, на проницаемость клеточных мембран состоит в следующем. Клеточная мембрана имеет специальные участки, представленные комплексом липида и белка или другого вступающего в межмолекулярное взаимодействие соединения, например, ганглиозида. В некоторых случаях связь в подобном комплексе может осуществляться с помощью двухвалентного иона (например, кальция или магния). Вещества, близкие по строению к одному из входящих в комплекс элементов, конкурентно взаимодействуют со вторым элементом комплекса, в результате чего происходит конформация, образуются полярные поры, размер и заряд стенок которых определяют проникновение

¹ По нашему мнению, в настоящее время не существует веских аргументов в пользу того, что резкое обеднение мембраны клеток ионами кальция не может нарушить строения серотонинореактивных структур.

внутри клетки того или иного иона¹. Так, ацетилхолин, по мнению Watkins (1965), временно нарушает связь какого-либо участка белка с одним из содержащих холин липидов (лецитином или сфингомиелином), гамма-аминомасляная кислота и глутамин могут конкурировать за связь фосфатилэтаноламина или фосфатидилсерина с белком или другими макромолекулами. Для гистамина предполагается конкуренция с гистидином белкового компонента комплекса, для катехоламинов — с тирозином или фенилаланином, а для серотонина — с триптофаном.

Гипотеза Watkins привлекает своей простотой и универсальностью. Эта гипотеза не противоречит и данным о роли ганглиозидов в осуществлении «серотониновых» реакций. Можно предположить, что клеточная мембрана содержит участки, в которых ганглиозиды обратимо связаны с триптофаном белков. Серотонин может вступать во взаимодействие с ганглиозидами, при этом связь последних с триптофаном нарушается и возрастает проницаемость клеточной мембраны. Э. Де Робертис с соавт. (1973), М. Д. Курский и Н. С. Бакшеев (1974) считают, что рецептором серотонина должен быть белок, так как белки способны к строго специфичному взаимодействию. Нормальное функционирование рецепторного белка связано с наличием и состоянием других небелковых компонентов мембраны.

Относительно активных центров D-серотонинореактивных структур достоверно известно лишь то, что они не содержат тиоловых групп, железа, меди, цинка, марганца и кобальта (И. В. Комиссаров, 1969).

Усиление поступления в клетки ионов кальция из окружающей среды является, очевидно, не единственным механизмом «серотонинового» сокращения мышц. Как показали Bevan и соавт. (1973), для участков центральной артерии уха кролика характерен двухфазный сократительный ответ на серотонин, гистамин и норадреналин. Первая фаза зависит от состояния поляризации мембраны. Источник увеличения уровня свободного внутриклеточного кальция для этой фазы сокращения преимущественно интрацеллюлярный. Вторая фаза осуществляется и на фоне деполяризации клеточной мембраны; она вы-

¹ Размеры гидрированных ионов и характер ионизированных групп, «охраняющих» вход в поры, рассмотрены в монографии Э. Де Робертиса и соавт. (1973).

сокочувствительна к уровню ионов кальция вне клетки. Зависимость спазмогенного эффекта серотонина от степени поляризации клеточной мембраны отметил и А. И. Шевченко (1973) в опытах на изолированных гладкомышечных волокнах бронхов. Влияние серотонина на процесс проникновения ионов кальция в клетку и высвобождение внутриклеточного кальция подробно рассмотрены в монографии М. Д. Курского и Н. С. Бакшеева (1974). На отрезках кишки морской свинки мнотропный эффект серотонина, подобно эффектам холиномиметиков, гистамина и хлорида бария, сопровождается увеличением выхода ионов калия из мышечных клеток (Вапегее, 1972). LSD-25 избирательно блокирует этот эффект серотонина. Влияние серотонина на общее содержание ионов калия в мышце отличается от такового для холиномиметиков и гистамина.

Наши знания о строении D-серотонинореактивных структур и о механизмах, сопрягающих возбуждение этих структур с сократительным эффектом, остаются недостаточно четкими и во многом носят гипотетический характер. Однако это обстоятельство не помешало разработать эффективные пути фармакологической блокады D-серотонинореактивных структур. Фармакологическую характеристику этих структур можно использовать в качестве дополнительного источника информации об их строении.

Что же объединяет вещества, способные взаимодействовать с D-серотонинореактивными структурами? В первую очередь все эти вещества содержат основной азот, входящий в состав либо аминокруппы, либо пиридинового или пиперидинового кольца. В ряде случаев антагонистами серотонина являются соединения, в состав которых входят нитрильная или нитрогруппы, которые в организме могут превращаться в аминокруппу (Shaw, Woolley, 1954). Аминокруппа присутствует и в боковой цепи серотонина, при физиологических значениях рН она полностью ионизирована (см. гл. I). При изменениях рН, уменьшающих степень ионизации аминокруппы серотонина, его способность вызывать сокращения изолированных органов снижается (И. В. Комиссаров, 1969). 4-Окситриптамин, константа ионизации аминокруппы которого в 16 раз меньше таковой для серотонина, примерно в столько же раз уступает серотонину по способности вызывать сокращения гладкомышечных ор-

ганов (Csölöglök e. a., 1963). Все это дает основание предполагать, что D-серотонинореактивные структуры содержат анионный участок, с которым реагирует аминогруппа серотонина, а также основной азот его агонистов и антагонистов.

Влияние гидроксильных заместителей в 5-м и других положениях индольного ядра на способность веществ возбуждать D-серотонинореактивные структуры связывают, как уже отмечалось, с изменениями константы ионизации аминогруппы и растворимости веществ в липидах. В целом оксигруппа имеет, очевидно, меньшее значение в процессе взаимодействия веществ с D-структурами, чем с некоторыми другими серотонинореактивными структурами (см. гл. III). Замещение индольного азота на атомы серы или углерода заметно уменьшает активность агонистов серотонина (судя по критерию D_2). Антагонисты серотонина, имеющие ароматические ядра, отличные от индольного, обладают малой избирательностью действия. Для подавляющего большинства из них (кроме производных индола) не доказан конкурентный характер действия.

Серотонин имеет выраженные электронодонорные свойства (см. гл. I). Подобные свойства обнаружены у всех изученных в этом плане антагонистов серотонина: LSD-25, 1-метилмедмаина, 1-бензил-2,5-буфотенина, 1-бензил-2,5-диметилсеротонина, 1-бензил-2-метил-5-метокситриптамина, аминазина, ципрогептамина, индокарба, диаминда и др. (Б. Пюльман, А. Пюльман, 1965; В. Г. Винокуров, И. Н. Пидевич, 1971; Каггемап e. a., 1959; Isenberg e. a., 1960; Allivisatos e. a., 1964). Гистидин, тирозин, финилаланин и их производные такими свойствами не обладают. В связи с этим возникло предположение о роли электронодонорных свойств серотонина, его агонистов и антагонистов в процессе их взаимодействия с серотонинореактивными структурами. Интересно выяснить, обладает ли электроноакцепторными свойствами гипотетическая D-серотонинореактивная структура — диневраминилцерамид лактозид.

Важная роль в взаимодействии веществ с D-серотонинореактивными структурами принадлежит, безусловно, расстоянию основной группировки от определенных элементов ароматического ядра (в первую очередь, очевидно, его гетероатомов). Рассчитав предпочтительную конформацию молекулы серотонина и сравнив ее с меж-

атомными расстояниями в молекулах LSD-25 и медманна, Кег (1971) пришел к выводу, что расстояние между основным и индольным атомами азота в том состоянии молекулы серотонина, в котором он реагирует с D-рецептором, составляет 0,584 нм, расстояние от индольного азота до кислорода оксигруппы 0,571 нм, а от азота аминогруппы до кислорода оксигруппы — 0,696 нм.

При изучении различий в строении агонистов и антагонистов серотонина можно сделать вывод, что антагонисты серотонина чаще всего отличаются от его агонистов наличием 2—3 алкильных или арильных заместителей. Эти заместители расположены обычно у основного азота, индольного азота или в 5-м положении индольного ядра, а также у углеродных атомов, соседних с атомами азота. Интересно, что введение гидрофобных заместителей в определенные участки молекулы холиномиметиков, адреномиметиков или гистаминоподобных веществ также превращает их в блокаторы соответствующих структур. В данном случае проявляются какие-то универсальные закономерности, однако их суть до сих пор остается недостаточно ясной. Введение углеводородных заместителей может усилить гидрофобное взаимодействие между веществом и реактивной структурой за счет так называемых дополнительных рецепторных полей, в то же время уменьшаются возможности образования водородных связей, а может быть и ион-ионного взаимодействия (вследствие стерических препятствий к оптимальному сближению ионизированных участков реагирующих молекул). Углеводородные заместители могут механически препятствовать открытию каналов в мембране или проникновению в них ионов.

Согласно теории сигнатур¹, вещество, способное реагировать с тканевыми рецепторами, должно иметь следующие признаки (сигнатуры): сигнатуру R, по которой реактивная структура «узнает» это вещество; сигнатуру A, обеспечивающую ассоциацию веществ с рецептором, и сигнатуру S, имеющую отношение к образованию сигнала, который запускает цепь приводящих к эффекту реакций. Можно думать, что ионизированная аминогруппа серотонина, не отличающаяся от таковой для ряда других медиаторов и гормонов (гистамин, норадреналин,

¹ См. сборник «Химия и биология пептидов». Рига, «Зинатне», 1971.

окситоции и др.), играет роль в процессе первичного «узнавания» вещества многими содержащими анионные участки реактивными структурами. Важное значение аминокруппы в данном случае может определяться относительно большим расстоянием, на котором проявляются силы ионного притяжения по сравнению с другими силами межмолекулярного взаимодействия (Л. Уэбб, 1966). В молекуле антагонистов такую же роль могут играть различные основные группировки. В процессе окончательного «узнавания» решающее значение должно принадлежать определенным группам индольного ядра серотонина, расстоянию между ними и аминокруппой, электронодонорным свойствам молекулы и соответствующим сигнатурам (признакам) других агонистов и антагонистов серотонина.

При взаимодействии вещество — серотонинореактивная структура могут играть роль элементы индольного ядра и боковой цепочки (или соответствующие им участки агонистов и антагонистов серотонина), вступающие в гидрофобное взаимодействие с рецептором, водородные связи, образующиеся при атомах азота. В ассоциации веществ с D-рецепторами не исключена и роль образования комплекса с переносом заряда. Самостоятельное значение оксигруппы серотонина в процессе его взаимодействия с D-структурами сомнительно. Важным пунктом взаимодействия является, безусловно, обладающая высокой энергией ион-ионная связь между основной группой веществ и анионным пунктом D-серотонинореактивной структуры. Напомним, что сам индол и 5-оксиндол с этими структурами не взаимодействуют. Опыты с дибенамином и дибензилином дают основание считать, что анионные группы D-структур не совпадают с таковыми для гистамино-, холино- и адренореактивных структур.

Сигнатурой S, имеющей отношение к образованию сигнала, который запускает приводящие к эффекту реакции, в молекуле серотонина скорее всего является ионизированная аминокруппа. В пользу такого предположения свидетельствует следующее. Эта группа входит в состав всех соединений, вызывающих сокращение гладких мышц. Данный факт совпадает с гипотезой, согласно которой отличительной чертой сигнатуры S является малая изменчивость ее в процессе эволюции по сравнению с нонителями сигнатур, определяющих специфичность связы-

вания. Аминогруппа, обладающая положительным зарядом, скорее, чем какая-либо другая часть молекулы агонистов, может влиять на образование проходимых для катионов пор в мембране, вход в которые в норме огражден отрицательно заряженными группировками. О роли аминогруппы в качестве сигнатуры S свидетельствует и то, что ее модификация, замещение ионов водорода в ней объемными алкильными или арильными радикалами в наибольшей степени отражаются на внутренней активности веществ, превращают агонисты серотонина в его антагонисты. Иными словами, заметно не влияя на процессы «узнавания» и «ассоциации», такое изменение строения лишает вещество способности оказывать миметический эффект.

К понижению внутренней активности веществ (способности вызывать максимальное сокращение) приводит удлинение боковой цепи триптамина всего на одну метильную группу, что сопровождается соответствующим перемещением аминогруппы. Лишает вещества внутренней активности и перемещение аминогруппы в 5-е положение индольного ядра. Сам факт образования водородных связей при индольном азоте, кислороде оксигруппы или азоте аминогруппы, очевидно, не имеет отношения к сигнатуре S. Об этом можно судить по тому, что триптамин, лишенный оксигруппы в 5-м положении, бензофурановый, инденовый и бензотиофеновый аналоги серотонина, а также N, N-диметил-серотонин, значительно уступая серотонину по показателю D_2 , отражающему сродство веществ к рецептору, способны тем не менее подобно серотонину вызывать максимальное сокращение мышц (показатель внутренней активности не снижается). В свете приведенных фактов роль многочисленных и достаточно объемных гидрофобных заместителей, введение которых в аминогруппу боковой цепи, 1-е, 5-е и другие положения индольного ядра переводит агонисты серотонина в его антагонисты, сводится, очевидно, к механическим препятствиям активации, несмотря на присутствие в молекуле сигнатуры S. Все рассуждения о сигнатурах молекулы серотонина носят лишь дискуссионный характер.

Глава III

ФАРМАКОЛОГИЯ М-СЕРОТОНИНОРЕАКТИВНЫХ СТРУКТУР ГАНГЛИЕВ

Влияние серотонина на ганглии вегетативной нервной системы

Одной из важных сторон действия серотонина является его влияние на вегетативные ганглии, впервые обнаруженное Robertson в 1954 г. В отношении симпатических ганглиев эффекты серотонина были подробно изучены Trendelenburg (1959), Hertzler (1961) и др.

В опытах Trendelenburg (1959) на наркотизированных кошках было показано, что серотонин начиная с дозы 0,4 мкг при введении в язычную артерию по направлению к общей сонной артерии вызывает сокращение мигательной перепонки на соответствующей стороне. Это сокращение отчасти обусловлено прямым влиянием серотонина на перепонку. Однако при введении в язычную артерию серотонин продолжает вызывать сокращение перепонки даже при перерезке или зажатии общей сонной артерии выше места отхождения язычной, т. е., в условиях, когда вещество к перепонке практически не поступает. Перерезка преганглионарных волокон верхнего шейного ганглия не препятствует в этих условиях реакции мигательной перепонки на серотонин. После удаления ганглия реакция перепонки исчезает. На основании этих фактов Trendelenburg (1959) сделал вывод о ганглиостимулирующем действии серотонина и предложил для изучения такого действия метод регистрации сокращений мигательной перепонки кошки в ответ на введение серотонина в язычную артерию при перевязке общей сонной артерии выше места отхождения язычной и перерезке преганглионарных волокон верхнего шейного узла.

Адекватность такого пути введения серотонина подтверждена данными Д. А. Харкевича (1952), который подробно изучил пути

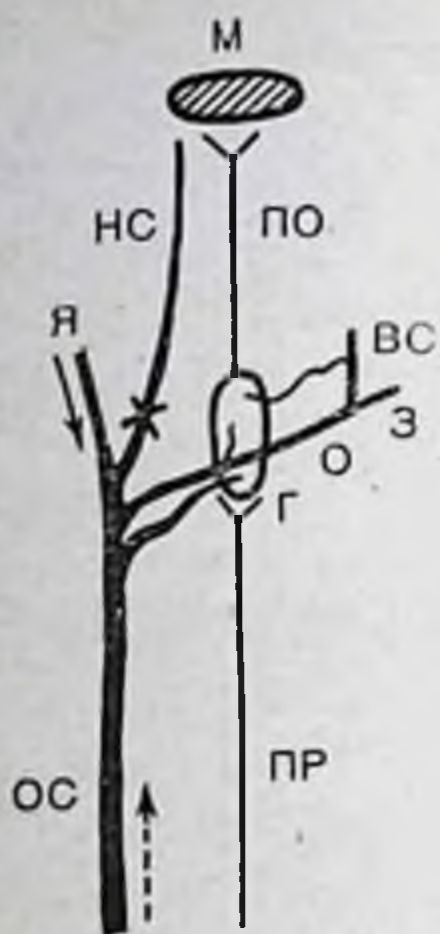


Рис. 8. Схема кровоснабжения верхнего шейного ганглия, иннервации третьего века кошки и пути введения серотонина при изучении его ганглиостимулирующего влияния; составлена на основании данных Д. А. Харкевича (1962) и Trendelenburg (1959).

М — мигательная перепонка; ПО — постганглионарное волокно; Г — верхний шейный ганглий; ПР — преганглионарное волокно; ОС — общая сонная артерия; Я — язычная артерия; НС — наружная сонная артерия; З — затылочная артерия; ВС — внутренняя сонная артерия; О — общий ствол затылочной и внутренней сонной артерий; Х — место перевязки или зажатия наружной сонной артерии; сплошная стрелка — направление введения серотонина; прерывистая — направление тока крови.

кровоснабжения верхнего шейного ганглия кошки. Как показал Д. А. Харкевич, артериальные ветви к этому узлу отходят от общего ствола внутренней сонной и затылочной или внутренней и общей сонных артерий, т. е. именно той области, в которую поступает серотонин при введении в язычную артерию в условиях пережатия наружной сонной (рис. 8).

Итак, данные Trendelenburg (1959) свидетельствуют о стимулирующем действии серотонина на верхний шейный ганглий. В связи с этим возник вопрос, не обусловлен ли этот эффект возбуждающим влиянием серотонина на Н-холинореактивные структуры ганглия. Было показано, что гексоний, а также никотин в больших дозах не блокируют реакции верхнего шейного ганглия на серотонин (Trendelenburg, 1959). В то же время найдены вещества, которые избирательно подавляют ганглиостимулирующие эффекты серотонина без уменьшения реакций ганглия на Н-холиномиметики (см. с. 79). На основании этого был сделан вывод, что ганглиостимулирующий эффект серотонина не связан с возбуждением Н-холинореактивных структур ганглиев.

Способность серотонина стимулировать симпатические ганглии подтвердили Guertek и Bindler (1962a, b) с помощью регистрации импульсации в постганглионарных волокнах подчревного нерва. При введении серотонина (0,5—4,3 мкг) в артерии, снабжающие кровью нижний мезентериальный ганглий, в постганглионарных волокнах возникали биотоки (преганглионарные волокна узла были перерезаны).

Серотонин обладает не только ганглиостимулирующими свойствами, но и усиливает реакции ганглиев на субмаксимальное электрическое раздражение преганглионарных стволов, а также на введение ацетилхолина и никотина. Этот сенсibilизирующий эффект возникает при введении 0,2—4 мкг серотонина в сосуды, снабжающие верхний шейный или нижний мезентериальный ганглии кошки (А. Н. Талалаенко, 1968; Ю. П. Пушкарев, 1970; Trendelenburg, 1959; Gyermek, Bindler, 1962a, b). Эффект не зависит от понижения порога чувствительности преганглионарных волокон к стимуляции.

Ю. П. Пушкарев (1970) на основании данных электрофизиологического исследования высказывает мнение, что серотонин облегчает синаптическую передачу в ганглии главным образом за счет повышения возбудимости холинэргических структур. Hertzler (1961) изучал влияние серотонина на передачу импульсов в изолированном звездчатом ганглии крысы, регистрируя постганглионарные ответы на субмаксимальное преганглионарное раздражение. Серотонин (0,21—27 мкг/мл) повышал амплитуду и понижал порог постганглионарных ответов. Ответы в медленно проводящих волокнах, иннервирующих кровеносные сосуды, оказались более чувствительными к серотонину, чем ответы в быстро проводящих волокнах, иннервирующих мигательную перепонку. Сходные результаты были получены у интактных крыс при внутривенном введении 8,6 мг серотонина.

Влияние серотонина на интрамуральные парасимпатические ганглии исследовать значительно сложнее. Однако с помощью холинолитиков, холиномиметиков, ингибиторов холинэстеразы и антагонистов серотонина удалось доказать, что реакция на серотонин многих изолированных органов обусловлена не только миотропными, но и ганглионарными эффектами. Особое значение в установлении этого эффекта имели работы, проведенные на отрезках подвздошной кишки морской свинки и ее циркулярной мышце. Так, было показано, что отрезки подвздошной кишки морской свинки, непосредственно прилежащие к подвздошно-слепокишечной заслонке, сокращаются в основном благодаря влиянию серотонина на мышцы, а отрезки, отстоящие от заслонки на 8—10 см, — преимущественно в результате его ганглиостимулирующих эффектов (Gaddum, Picarelli, 1957; Kosterlitz, Robinson, 1958, и др.).

В целом организме ганглиостимулирующие и ганглио-сенсibiliзирующие свойства играют важную роль в формировании реакций на серотонин сердечно-сосудистой, пищеварительной и некоторых других систем (см. И. Н. Пидевич, 1971a; Egspamer, 1966b). Особенно важен этот компонент действия серотонина для возникновения быстрой фазы сокращения мочевого пузыря у собак (Gyergtek, 1962), диареи у крыс (Medacovič, 1958b), сокращений желудка у собак (Daniel, 1966). Эти реакции используют при изучении ганглионарных эффектов серотонина *in vivo* наряду с опытами на верхнем шейном и нижнем мезентериальном ганглиях.

Вещества неиндольной природы — агонисты и антагонисты серотонина по действию на серотонинореактивные структуры ганглиев

Серотонин, как отмечено выше, способен стимулировать ганглии в условиях блокады Н-холинореактивных структур. Ганглиостимулирующим действием, не обусловленным холиномиметическими свойствами, обладает и ряд других веществ, например, гистамин, пилокарпин, хлорид калия. Однако Trendelenburg (1959) показал, что пириламин угнетает ганглиостимулирующий эффект гистамина, но не серотонина; атропин в первую очередь блокирует эффект пилокарпина. Таким образом, структуры, ответственные за ганглиостимулирующее действие серотонина, отличаются от таковых для н-холиномиметиков, пилокарпина, гистамина. Отличаются они и от Д-серотонинореактивных структур. В первую очередь это отличие состоит в значительной резистенции серотонинореактивных структур ганглиев к Д-антагонистам.

Так, по данным Gyergtek и Bindler (1962a), LSD-25 угнетает стимулирующий эффект серотонина в отношении нижнего брыжеечного узла кошки лишь в дозе 400 мкг при введении в нижнюю брыжеечную артерию. Дибензилин и 5-оксиграмин оказывают сходное влияние в дозе 1 мг/кг (Gyergtek, Bindler, 1962a; Gyergtek, 1966). Более чувствительны ганглиостимулирующие эффекты серотонина к BOL. Уменьшение реакций нижнего мезентериального ганглия на серотонин удастся отметить при введении в снабжающую его артерию BOL в дозе 40 мкг.

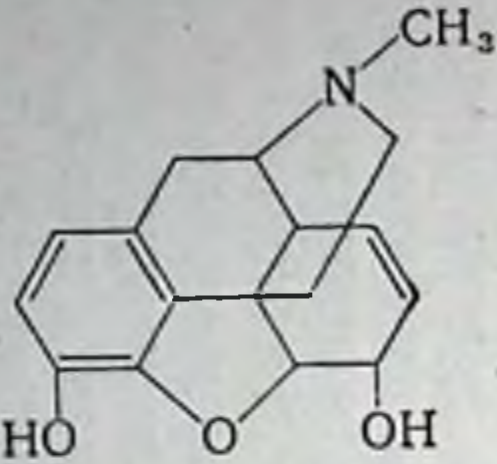
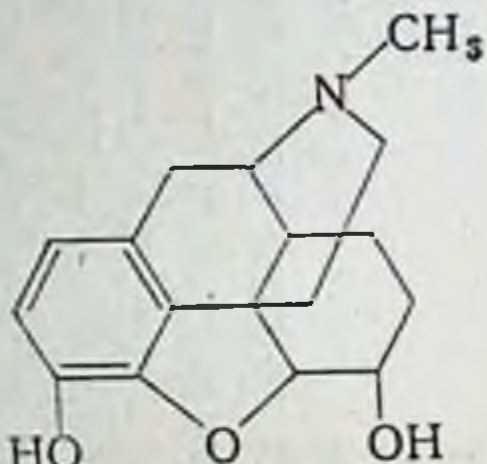
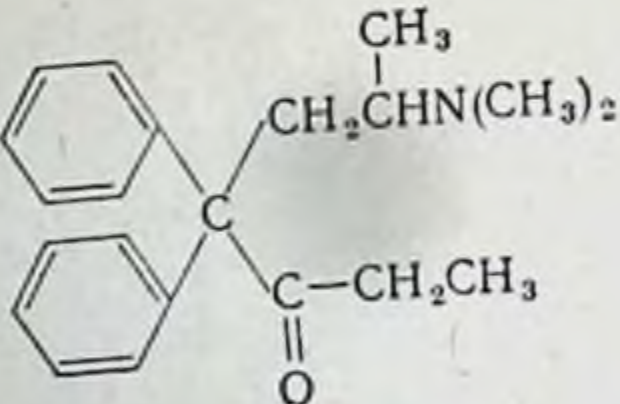
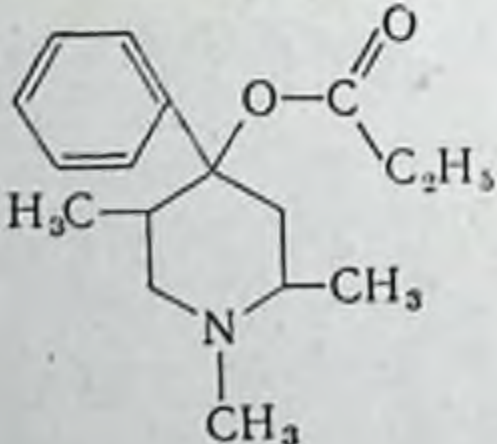
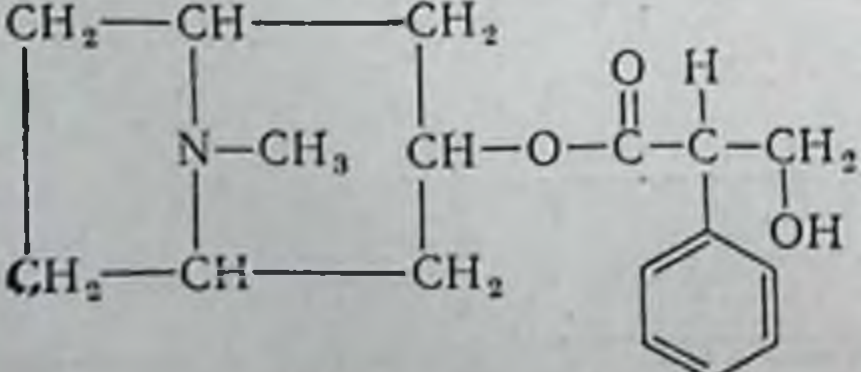
Малую чувствительность к производным лизергиновой кислоты (LSD-25, метисергид), дибензиллину, дибенамину, 5-оксиграмину, BAS, нохимбину серотонинореактивных структур симпатических и парасимпатических ганглиев отмечали А. П. Гилев (1970), Gaddum, Picarelli (1957), Trendelenburg (1959), Barlow, Khan (1959a), Offergmeier, Agiens (1966a) и др. Поэтому перечисленные вещества оказывают слабое влияние на «серотониновые» реакции, в происхождении которых существенное место принадлежит его ганглиостимулирующим эффектам.

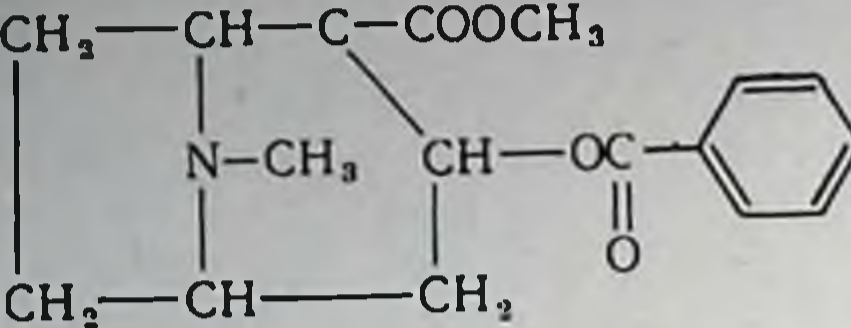
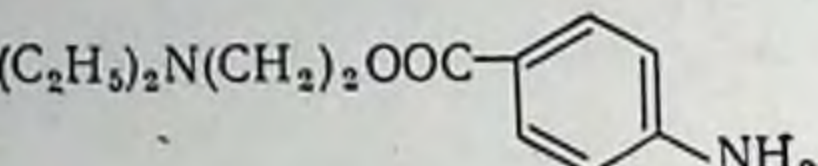
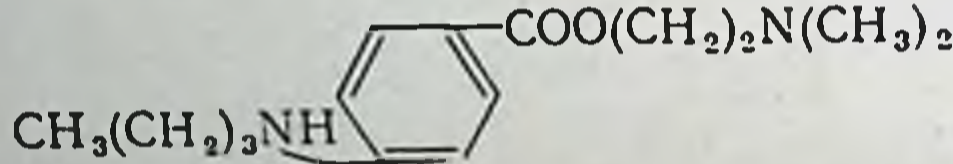
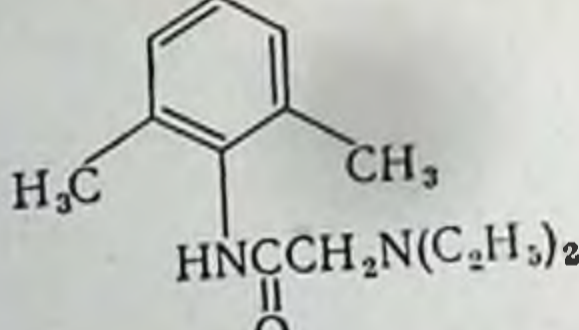
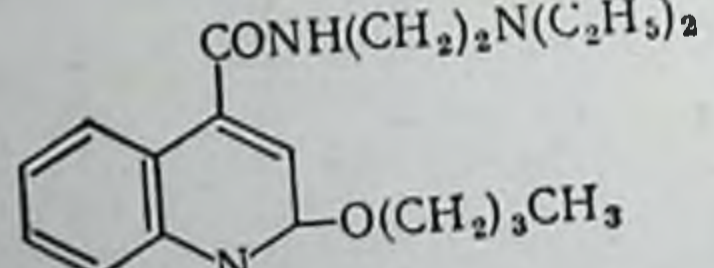
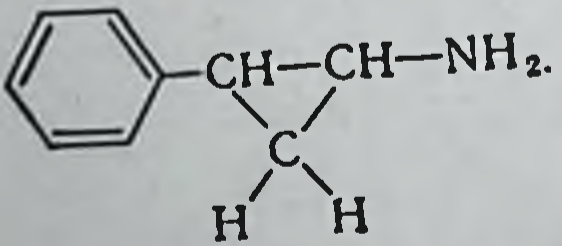
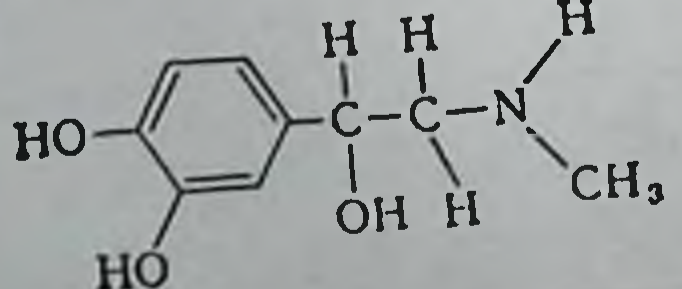
Первым веществом, для которого была доказана способность избирательно блокировать ганглиостимулирующие эффекты серотонина, являлся морфин (табл. 5). Как показал Trendelenburg (1959), морфин в дозе 20 мкг при внутривенном введении уменьшает способность серотонина стимулировать верхний шейный узел кошки. Реакция на никотин и хлорид калия при этом не изменяется. Морфин блокирует (введение 40—200 мкг в артерии ганглия) также стимулирующие эффекты серотонина в отношении нижнего брыжеечного ганглия (Gyergbek, Bindler, 1962a). В концентрациях $1 \cdot 10^{-10}$ г/мл и выше морфин избирательно угнетает нейротропный компонент сокращения изолированной подвздошной кишки морской свинки (Gaddum, Picarelli, 1957; Kosterlitz, Robinson, 1958, и др.). Его pA_2 при 10-минутной экспозиции равен 8,58 (Medacović, 1958d).

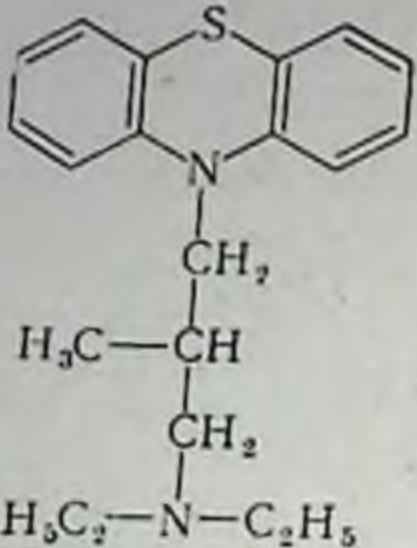
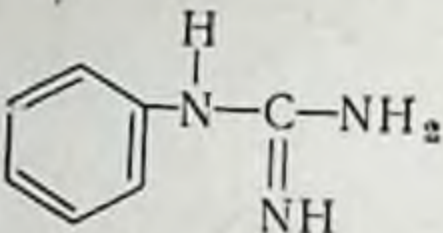
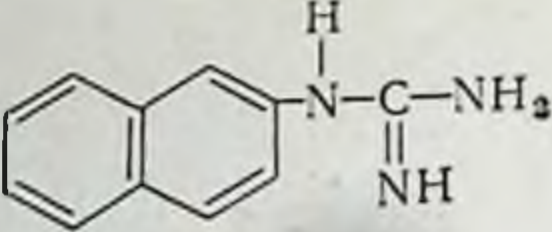
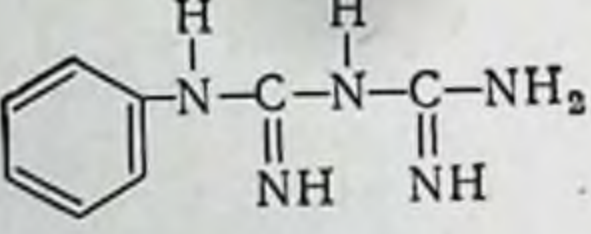
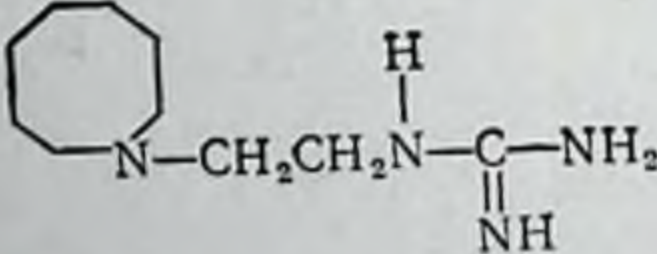
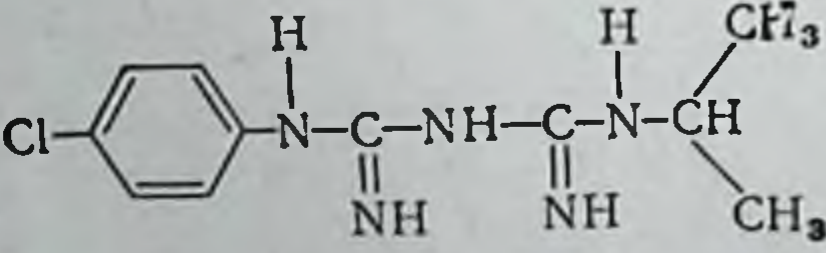
В наших опытах морфин в концентрации $5 \cdot 10^{-8}$ г/мл на 80—90% блокировал серотониновую реакцию изолированного отрезка тонкой кишки морской свинки, отстоящего на 9 см от подвздошно-слепокишечной заслонки. Небольшое сокращение кишки, возникавшее в опытах под влиянием серотонина на фоне морфина, обусловлено влиянием серотонина на мышцу кишки.

Морфин угнетает ганглионарный компонент «серотониновых» сокращений изолированной кишки, не влияя на сокращения, вызываемые ацетилхолином, карбохолином и веществом Р. На реакции, вызванные гистамином, морфин оказывает очень слабое влияние (Kosterlitz, Robinson, 1955). В работе Medacović (1958b) установлено, что антагонизм серотонина и морфина (при использовании последнего в концентрации 10^{-9} — 10^{-8} г/мл) носит конкурентный характер. При больших концентрациях морфина изменяется угол наклона кривых «доза — эффект» и индексов ингибирования, что свидетельствует о

Влияние некоторых веществ неиндольной природы на М-серотонинореактивные структуры

№ п/п	Вещество	Эффект	Автор, год
1. Морфин		Блокирует в дозах 20 мкг (внутривенно) *, 40—200 мкг ** $pA_2=8,58$ *	Medacovič (1958d), Trendelenburg (1959), Gyermek, Bindler (1962a)
2. Дигидроморфин		$pA_2=9,77$ *	Medacovič (1958d)
3. Метадон		$pA_2=8,9$ *	Medacovič (1958d)
4. Промедол		Угнетает в дозе 1 мг/кг * (внутривенно)	А. П. Гилев (1970)
5. Атропин		Блокирует, начиная с концентрации $1 \cdot 10^{-9}$ г/мл ***, угнетает в дозах 0,2—1 мг/кг **, 1 мг/кг (внутривенно) *	А. П. Гилев, (1970) Rapport, Koelle (1952), Gyermek, Bindler (1962a)

№ п/п	Вещество	Эффект	Автор, год
6. Кокаин		Угнетает в концентрациях $4 \cdot 10^{-7} - 2 \cdot 10^{-6}$ г/мл ***, в дозах 0,1—1 мг *	Sinha, West (1953), Trendelenburg (1959), Gyermek, Bindler (1962a)
7. Новокаин		Угнетает в концентрациях $1 \cdot 10^{-6} - 5 \cdot 10^{-6}$ г/мл ***, в дозе 2 мг/кг (внутривенно) *	А. П. Гилев (1970), Sinha, West (1953)
8. Дикаин		Угнетает в дозе 1 мг/кг *	А. П. Гилев (1970)
9. Лигнокаин		Угнетает в концентрациях $1 \cdot 10^{-6} - 5 \cdot 10^{-6}$ г/мл ***	Sinha, West (1953)
10. Совкаин		Угнетает в концентрациях $1 \cdot 10^{-7} - 5 \cdot 10^{-7}$ г/мл ***	Sinha, West (1953)
11. Трансамин		Угнетает в дозе 1 мг/кг внутривенно *	А. П. Гилев (1970)
12. Адреналин		Угнетает в дозе 10 мкг/кг (в сосуды ганглия) *	А. П. Гилев (1970)

№ п/п	Вещество	Эффект	Автор, год
20. Хлорацизин		Угнетает в дозе 5 мг/кг (внутривенно) *	А. П. Гилев (1970)
21. Бензилгуанидин		Стимулирует в дозе 14 мкг/кг **. Блокирует в дозе 5 мкг/кг (ЭД ₅₀) **	Гуегтек (1966)
22. 2-Нафтилгуанидин		Стимулирует в дозе 0,7 мкг/кг **. Блокирует в дозе 1 мкг/кг (ЭД ₅₀) **	Гуегтек (1966)
23. Фенилбигуанид		Стимулирует в дозе 6,2 мкг/кг **. Блокирует в дозе 12 мкг/кг (ЭД ₅₀) **	Гуегтек (1966)
24. Октадин		Угнетает в дозе 2 мг/кг (внутривенно) *	А. П. Гилев (1970)
25. Бигумаль		Угнетает в дозе 10 мг/кг (внутривенно) *	А. П. Гилев (1970)

* Работы, в которых влияние веществ на серотонинореактивные структуры изучали на верхнем шейном узле кошки по методу Trendelenburg;

** опыты на нижнем брыжеечном узле кошки (запись постганглионарной импульсации; вещества вводили в артерию ганглия).

*** опыты на отрезке подвздошной кишки морской свинки, отстоящем на 8—10 см от подвздошно-слепокнишечной заслонки.

неконкурентном характере антагонизма. Способность морфина угнетать ганглиостимулирующие эффекты серотонина обуславливает депримирующее влияние анальгетиков на «серотониновый» спазм слепой кишки морской свинки (Акубие, 1966), нейротропный компонент реакции мочевого пузыря собаки и крысы (Gyermek, 1966), «серотониновую» диарею у крыс (Medakovič, 1958b).

По данным Daniel (1966), серотонин при введении в артерии желудка или двенадцатиперстной кишки собаки *in situ* в дозах 0,1—1 мкг вызывает сокращения этих органов. Морфин (100 мкг) угнетает эффект серотонина.

На серотонинореактивные структуры D-типа морфин не влияет (А. П. Гилев, 1970; Gaddum, Picarelli, 1957; Offermeier, Ariens, 1966a, и др.). Структуры, ответственные за ганглиостимулирующие эффекты серотонина, отличаются от н-холинергических структур ганглиев и структур, возбуждающихся гистамином, пилокарпином и хлоридом калия. Чувствительные к серотонину структуры ганглиев отличаются от серотонинореактивных структур D-типа малой чувствительности к дибензину, дибенамину, LSD-25 и другим D-антагонистам серотонина. В то же время серотонинореактивные структуры ганглиев блокируются морфином, который не угнетает миотропные эффекты серотонина. Серотонинореактивные структуры, малочувствительные (по сравнению с D-серотонинореактивными) к производным D-лизергиновой кислоты, дибенамину и дигидроэрготоксину и блокирующиеся морфином, Gaddum и Picarelli (1957) назвали M-серотонинореактивными структурами. Описан целый ряд веществ, избирательно блокирующих серотонинореактивные структуры M-типа.

Было показано, например, что не только морфин, но и другие анальгетики избирательно блокируют ганглиостимулирующие эффекты серотонина. В опытах на изолированных органах ρA_2 дигидроморфина составляет 9,77; метадола — 8,9 (Medakovič, 1958d). По данным А. П. Гилева (1970), промедол (1 мг/кг внутривенно) угнетает ганглиостимулирующий эффект серотонина в отношении верхнего шейного узла кошки на $81 \pm 10\%$, реакция на лобелин при этом уменьшается на $9 \pm 5\%$.

В опытах на изолированных органах ганглионарные эффекты серотонина угнетает атропин (А. П. Гилев, 1970; Gaddum, Picarelli, 1957, и др.). На изолированных отрезках кишки морской свинки нейротропный компонент ре-

акции на серотонин угнетается атропином в концентрации $1 \cdot 10^{-9}$ г/мл. Обусловлено ли в данном случае депримирующее действие атропина его антисеротониновыми или М-холинолитическими свойствами, не ясно, так как ганглионарный эффект серотонина опосредован в данном случае высвобождением ацетилхолина. Вместе с тем атропин в равной мере угнетает реакции отрезка кишки на серотонин и ацетилхолин. О сложном характере взаимоотношений атропина и серотонина в опытах на изолированной подвздошной кишке морской свинки свидетельствуют и кривые «доза — эффект» (см. обзор Gyergtek, 1961). Проще решить вопрос о наличии или отсутствии у атропина способности блокировать М-серотонинореактивные структуры на примере симпатических ганглиев. У кошек ганглиостимулирующий эффект серотонина на нижний брыжеечный узел угнетается атропином при введении в соответствующую артерию в дозах 0,2—1,0 мг/кг (Gyergtek, Bindler, 1962a), а на верхний шейный ганглий — в дозе 1 мг/кг внутривенно (А. П. Гилев, 1970). Указанные авторы сходятся во мнении, что атропин способен угнетать серотонинореактивные структуры вегетативных ганглиев.

Однако, по данным Gyergtek и Bindler (1962a), этот эффект атропина проявляется при применении его в дозах, больших, чем те, в которых этот препарат блокирует Н-холинореактивные структуры, а по данным А. П. Гилева (1970) — в меньших.

Ганглиостимулирующие эффекты серотонина избирательно блокируются анестетиками. «Серотониновое» сокращение изолированной тонкой кишки морской свинки угнетает новокаин и лидокаин в концентрациях $1 \cdot 10^{-6}$ — $5 \cdot 10^{-6}$ г/мл, кокаин — в концентрациях $4 \cdot 10^{-7}$ — $2 \cdot 10^{-6}$ г/мл, совкаин $1 \cdot 10^{-7}$ — $5 \cdot 10^{-7}$ г/мл (Sinha, West, 1953). Кокаин в дозах 0,1—1 мг при введении в сосуды верхнего шейного и нижнего брыжеечного узлов блокирует у кошек ганглиостимулирующие эффекты серотонина (Trendelenburg, 1957; Gyergtek, Bindler, 1962a). При внутривенном введении новокаин в дозе 2 мг/кг практически полностью угнетает реакцию верхнего шейного узла на серотонин, реакция на лобелин уменьшается при этом на $17 \pm 9\%$. Дикаин в дозе 1 мг/кг (внутривенно) угнетает реакцию того же ганглия на серотонин, но на реакцию, вызванную лобелином, дикаин заметного влияния не оказывает (А. П. Гилев, 1970).

Hobbiger (1958) в опытах на отрезках кишки морской свинки показал, что гамма-аминомасляная кислота в концентрациях $1 \cdot 10^{-6}$ — $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл угнетает М-серотонинореактивные структуры. Д-антисеротониновыми свойствами (на изолированной матке крысы) гамма-аминомасляная кислота не обладает.

Избирательно предотвращают реакции верхнего шейного узла кошки на серотонин фенилалкиламинины — адреналин, изадрин, трансамин (А. П. Гилев, 1970). Характер антагонизма серотонина и фенилалкиламинов остается недостаточно ясным. Однако существование подобного антагонизма представляет большой интерес, так как некоторые представители группы фенилалкиламинов являются естественными метаболитами.

По данным А. П. Гилева (1970), избирательной способностью блокировать ганглиостимулирующие эффекты серотонина без заметного влияния на соответствующие эффекты лобелина обладают гидразиды: тубазид, ипразид, бетамизид (100 мг/кг внутривенно). А. П. Гилев (1970) показал, что способность некоторых производных гидразида блокировать серотонинореактивные структуры вегетативных ганглиев не связана с их антимоноаминоксидазной активностью.

Блокируют ганглиостимулирующие эффекты серотонина и производные фенотиазина. По данным Суегтек, Bindler (1962a), аминазин (200 мкг в артерию ганглия) предотвращает импульсацию в постганглионарных волокнах нижнего брыжеечного узла кошки в ответ на введение серотонина. В опытах А. П. Гилева (1970) диксиразин в дозе 1 мг/кг (внутривенно) уменьшал у кошек «серотониновую» реакцию верхнего шейного узла на $56 \pm 10\%$ (реакция на лобелин уменьшалась на $20 \pm 3\%$). Хлорацизин в дозе 5 мг/кг (внутривенно) уменьшал реакцию того же узла на $35 \pm 5\%$, практически не влияя на эффект лобелина. Вопрос о том, носит ли антагонизм серотонина и фенотиазинов конкурентный характер, не изучался.

Среди производных гуанидина и бигуанида антагонистами ганглиостимулирующих эффектов серотонина являются: бензил-, 2-нафтил- и антрилгуанидины, фенил- и 2-акрилбигуаниды (Суегтек, 1966). Вместе с тем эти вещества сами обладают выраженной способностью стимулировать ганглии. Фаза возбуждения ганглиев длится 10—20 с. Ее не предотвращают Н-холинолитики,

но угнетают вещества, блокирующие ганглиостимулирующие эффекты серотонина. Вслед за фазой возбуждения наступает короткий (1—2 мин) период, в течение которого ганглии не реагируют ни на серотонин, ни на повторные введения производных гуанидина. Реакции на *n*-холинномиметики при этом сохраняются. Минимальные стимулирующие дозы препаратов при их введении в нижнюю брыжеечную артерию кошки составляют для фенилбигуанида 6,2 мкг/кг; бензилгуанидина—14 мкг/кг; 2-нафтилгуанидина—0,7 мкг/кг; 2-антрилгуанидина—2,5 мкг/кг; 2-акрилбигуанида—более 40 мкг/кг (минимальная стимулирующая доза серотонина в этих условиях равна 3,3 мкг/кг). Указанные препараты уменьшают ганглиостимулирующий эффект серотонина на 50% соответственно в дозах 12; 5; 1; 6; 10 мкг/кг. Прямой зависимости между выраженностью ганглиостимулирующих и угнетающих эффектов отметить не удастся.

Способность производных гуанидина реагировать с *M*-серотонинореактивными структурами отметили в опытах на собаках с регистрацией моторики мочевого пузыря, желудка и двенадцатиперстной кишки Суегтек (1966) и Daniel (1966). По данным А. П. Гилева (1970), способностью блокировать ганглиостимулирующий эффект серотонина на верхнем шейном узле кошки обладают производные гуанидина—октадин и бигумаль в дозах соответственно 2 и 10 мг/кг (внутривенно). При увеличении дозы серотонина в 5—10 раз эффект антагонистов уменьшается, что, по мнению А. П. Гилева (1970), свидетельствует в пользу конкурентного характера антагонизма. Перекрестная тахифилаксия и способность некоторых антагонистов в равной мере угнетать ганглиостимулирующие эффекты как производных гуанидина, так и серотонина позволяют предполагать, что влияние гуанидинов на ганглии обусловлено взаимодействием с их серотонинореактивными структурами. На серотонинореактивные структуры гладких мышц фенилбигуанид, 2-антрилгуанидин, 2-акрилбигуанид заметного влияния не оказывают (Суегтек, 1966).

Влияние производных индола на серотонинореактивные структуры ганглиев

До сих пор речь шла о препаратах неиндольной природы, влияющих на *M*-серотонинореактивные структуры. Однако наибольший интерес представляет влияние

на эти структуры производных индола, близких по строению к серотонину. Именно от этих соединений можно ожидать наибольшей избирательности действия и высокой эффективности. В опытах на нижнем мезентериальном ганглии кошки было показано, что замещение одного атома водорода при азоте боковой цепи серотонина на метильную группу существенно не отражается на стимулирующей активности соединений (Gyergtek, 1966). N, N-диметилтриптамин обладает более выраженным, чем триптамин, ганглиостимулирующим действием отчасти за счет возбуждения H-холинореактивных структур ганглия. Буфотенин (N, N-диметил-5-окситриптамин), буфотенидин (N, N, N-триметил-5-окситриптамин) и N, N, N-триметилтриптамин возбуждают ганглии в основном за счет холиномиметических свойств. Вслед за фазой возбуждения наступает короткий период блокады ответов на серотонин (табл. 6). Ганглиостимулирующий эффект 1, 1-диметил-4-фенилпиперидина при этом не уменьшается, 5-Метокситриптамин (мексамин), по данным Gyergtek, Bindler (1962), в дозах до 320 мкг при введении в артерии нижнего брыжеечного узла не вызывает ни его стимуляции, ни блокады серотонинореактивных структур. В опытах А. П. Гилева (1970) на верхнем шейном узле было показано, что мексамин (0,4 мг/кг внутривенно) способен повышать реакции на серотонин, не изменяя при этом «лобелиновые» реакции. Сходным действием обладают L-γ-глутаминил-5-метокситриптамин и N-метионил-5-метокситриптамин в дозах соответственно 5 и 1 мг/кг (внутривенно).

По данным Gyergtek и Bindler (1962), введение амидиновой группировки в молекулу триптамина или серотонина приводит к усилению блокирования соединениями серотонинореактивных структур ганглиев. 5-Окси-3-индолацетамидин при введении в артерию, снабжающую нижний брыжеечный узел, почти не вызывает его стимуляции. Тем не менее этот препарат в дозе 1 мкг уменьшает, а в дозе 5—20 мкг блокирует ганглиостимулирующие эффекты серотонина. Блокирующий эффект развивается через 30 с и длится 4 мин. В опытах на собаках на препарате мочевой пузырь — тазовый нерв 5-окси-3-индолацетамидин вызывает сокращение пузыря. Это сокращение полностью блокируется морфином.

Gyergtek (1966) изучил ряд четвертичных солей N, N-диметил- и N, N-диэтилтриптамина. Было установлено,

что у незамещенных, орто- и паразамененных бензильных четвертичных солей N, N-диметилтриптамина способность блокировать ганглиостимулирующие эффекты серотонина выражена приблизительно в равной степени: их ЭД₅₀ равны 20—80 мкг при введении в сосуды верхнего шейного ганглия. Замещение водородных атомов при азоте боковой цепи на этильные радикалы приводит к усилению антисеротониновой активности. Введение в то же положение метильных заместителей оказывает более слабое влияние на антисеротониновую активность. Вещества, имеющие в 5-м положении индольного ядра оксигруппу, по способности угнетать ганглиостимулирующие эффекты серотонина превосходят соответствующие соединения, лишённые оксигруппы. Антисеротониновая активность резко возрастает при введении хлора в мета-положение бензильных четвертичных солей N, N-диметилтриптамина. Так, м-хлорбензилбуфотенидин бромид блокирует ганглиостимулирующие эффекты серотонина при соотношении доз 1 : 10—1 : 50 (в пересчете на молекулярную массу).

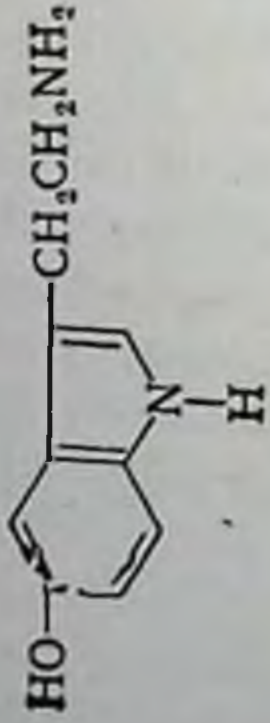
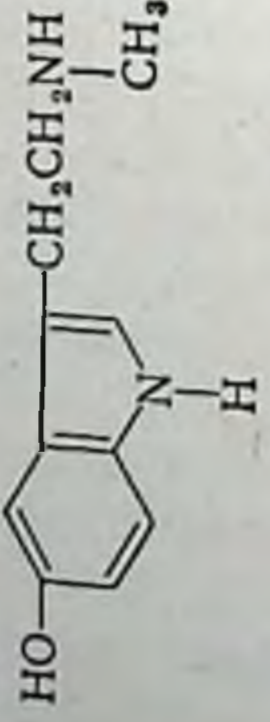
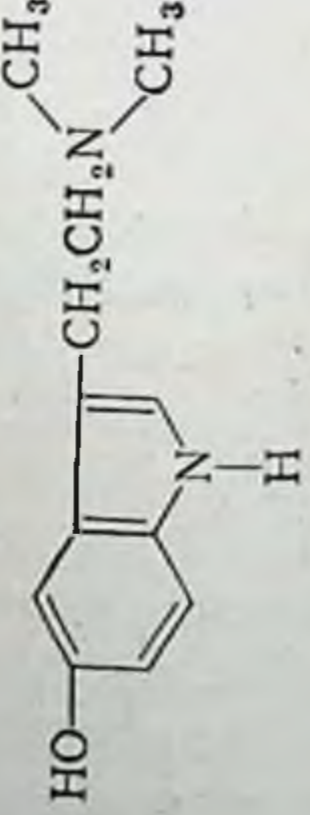
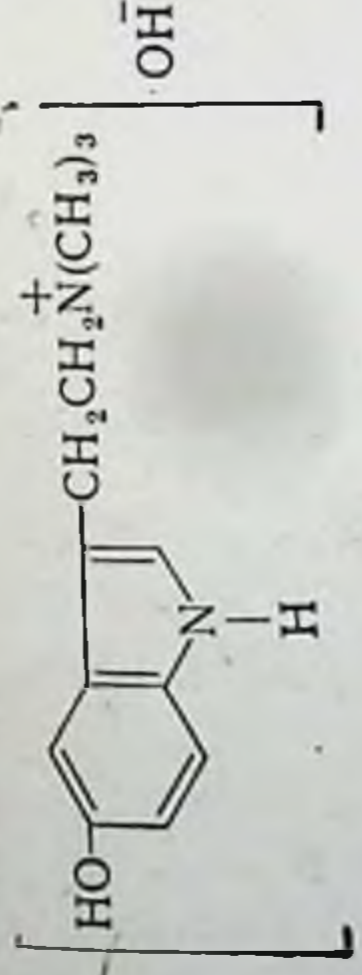
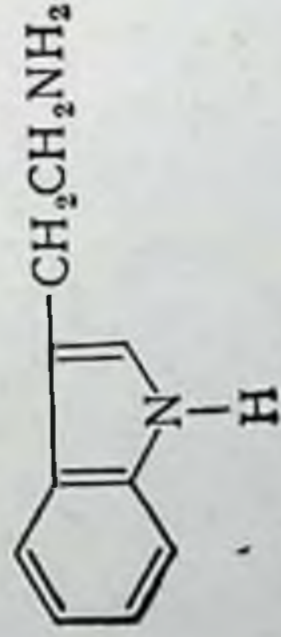
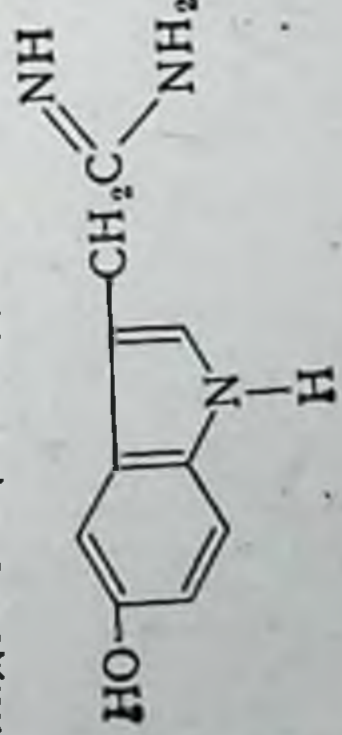
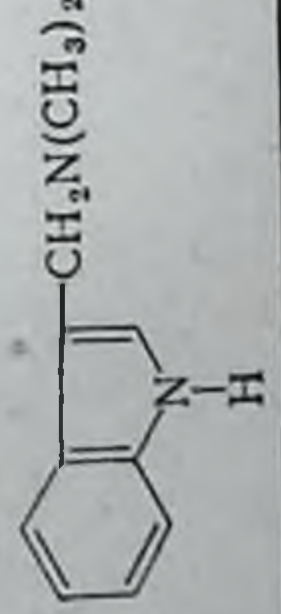
Предварительного возбуждения ганглиев этот препарат не вызывает.

В опытах на верхнем шейном ганглии кошки по методу Trendelenburg грамин, гармин (1,5 мг/кг внутривенно) и индопан (0,5 мг/кг в сонную артерию) обладают способностью блокировать ганглиостимулирующие эффекты серотонина (А. П. Гилев, 1970). Реакции ганглия на лобелин все эти вещества не изменяют. На этом основании А. П. Гилев сделал вывод о том, что грамин, гармин и индопан в указанных дозах блокируют серотонинореактивные структуры вегетативных ганглиев.

Мы совместно с З. П. Сеновой и И. Б. Федоровой изучали влияние β-диметиламиноэтиловых эфиров тиопираниндолкарбоновой-8 кислоты (типиндол, препараты К-277, К-280), 2,3-диалкилиндолкарбоновой-5 кислоты (АЛА-251, К-281, АЛА-306), 3-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарболинкарбоновой-6 кислоты (НШ-134) на серотонинореактивные структуры вегетативных ганглиев (см. табл. 6).

Опыты проводили на изолированных отрезках тонкой кишки морской свинки, отстоящих на 9 см от подвздошно-слепки заслонки. Сокращение этого участка кишки обусловлено в основном ганглиостимулирующим эффектом серотонина и в малой степени — его миотроп-

Влияние некоторых производных индола на М-серотонинреактивные структуры

№	Вещество	Эффект	Автор, год
1.	Серотонин 	Возбуждает в дозах 0,5—5 мкг**, 0,4 мкг*	Trendelenburg, 1959; Gyermek, Bindler, 1962b
2.	N-метил-5-окситриптамин 	Возбуждает в дозах 2,5—10 мкг** (первая фаза действия); блокирует в дозах 2,5—10 мкг** (вторая фаза действия)	Gyermek, Bindler, 1962b
3.	Буфотенин 	Неспецифический возбуждающий эффект в дозах 1,5—5 мкг**, блокирует в дозах 5—20 мкг** (после возбуждения)	Gyermek, Bindler, 1962b
4.	Буфотенидин 	Неспецифический возбуждающий эффект в дозах 0,3—1,2 мкг; блокирует в дозах свыше 5 мкг** (после возбуждения)	Gyermek, Bindler, 1962b
5.	Триптамин 	Возбуждает в дозах больше 5 мг**, блокирует, начиная с дозы 0,5 мг**	Gyermek, Bindler, 1962b
6.	5-оксиндол-3-ацетамидин 	Возбуждает в дозах 5—10 мг**, угнетает, начиная с дозы 1 мкг**	Gyermek, Bindler, 1962b
7.	Грамин 	Угнетает в дозе 1 мг/кг* (внутри-венно)	А. П. Гилев, 1970

№ п/п	Вещество	Эффект	Автор, год
15.	АЛА-251 <chem>(CH3)2N(CH2)2OOCc1ccc2c(c1)c(C)c(C)n2</chem>	Блокирует. $pA_2=6,61$ *** Концентрация $A_2=2,5 \cdot 10^{-7}$ ($0,5 \cdot 10^{-7} \div 4,5 \cdot 10^{-7}$) M ***	И. Н. Пидевич и др., 1971
16.	Индокарб <chem>(CH3)2N(CH2)2OOCc1ccc2c(c1)c(C)c(C)n(Cc3ccccc3)c2</chem>	Блокирует. $pA_2=6,7$ *** Концентрация $A_2=2 \cdot 10^{-7}$ ($0,9 \cdot 10^{-7} \div 3,1 \cdot 10^{-7}$) M ***	И. Н. Пидевич и др., 1971
17.	Диаминд <chem>(CH3)2N(CH2)2OOCc1ccc2c(c1)c(C)c(C)n(CCN(C)C)c2</chem>	Блокирует. $pA_2=5,32$ *** Концентрация $A_2=4,8 \cdot 10^{-6}$ ($2,3 \cdot 10^{-6} \div 7,3 \cdot 10^{-6}$) M ***	И. Н. Пидевич и др., 1971
18.	НШ-134 <chem>(CH3)2N(CH2)2OOCc1ccc2c(c1)c(C)c3c2N(C)CC3</chem>	До концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ M не активен ***	И. Н. Пидевич и др., 1971
19.	м-Хлорбензилбуфотенидин бромид <chem>Cc1ccc(Cl)cc1.[Br-].CC(C)N(C)CCc2c(O)c3ccccc3n2</chem>	Угнетает в дозе 0,66 мкг/кг **	Trendelenburg, 1959
20.	Бензилбуфотенидин бромид <chem>Cc1ccccc1.[Br-].CC(C)N(C)CCc2c(O)c3ccccc3n2</chem>	Угнетает в дозе 4 мкг/кг **	Trendelenburg, 1959

№ п/п	Вещество	Эффект	Автор, год
21.	м-Метилбензилбуфотенидин бромид <div data-bbox="666 1835 1107 2697" style="text-align: center;"> </div>	Угнетает в дозе 8 мкг/кг **	Trendelenburg, 1959
22.	N, N, N-диметил-м-хлор- бензилтриптамин бромид <div data-bbox="1274 1899 1695 2697" style="text-align: center;"> </div>	Угнетает в дозе 7 мкг/кг **	Trendelenburg, 1959

Примечания те же, что и в табл. 5.

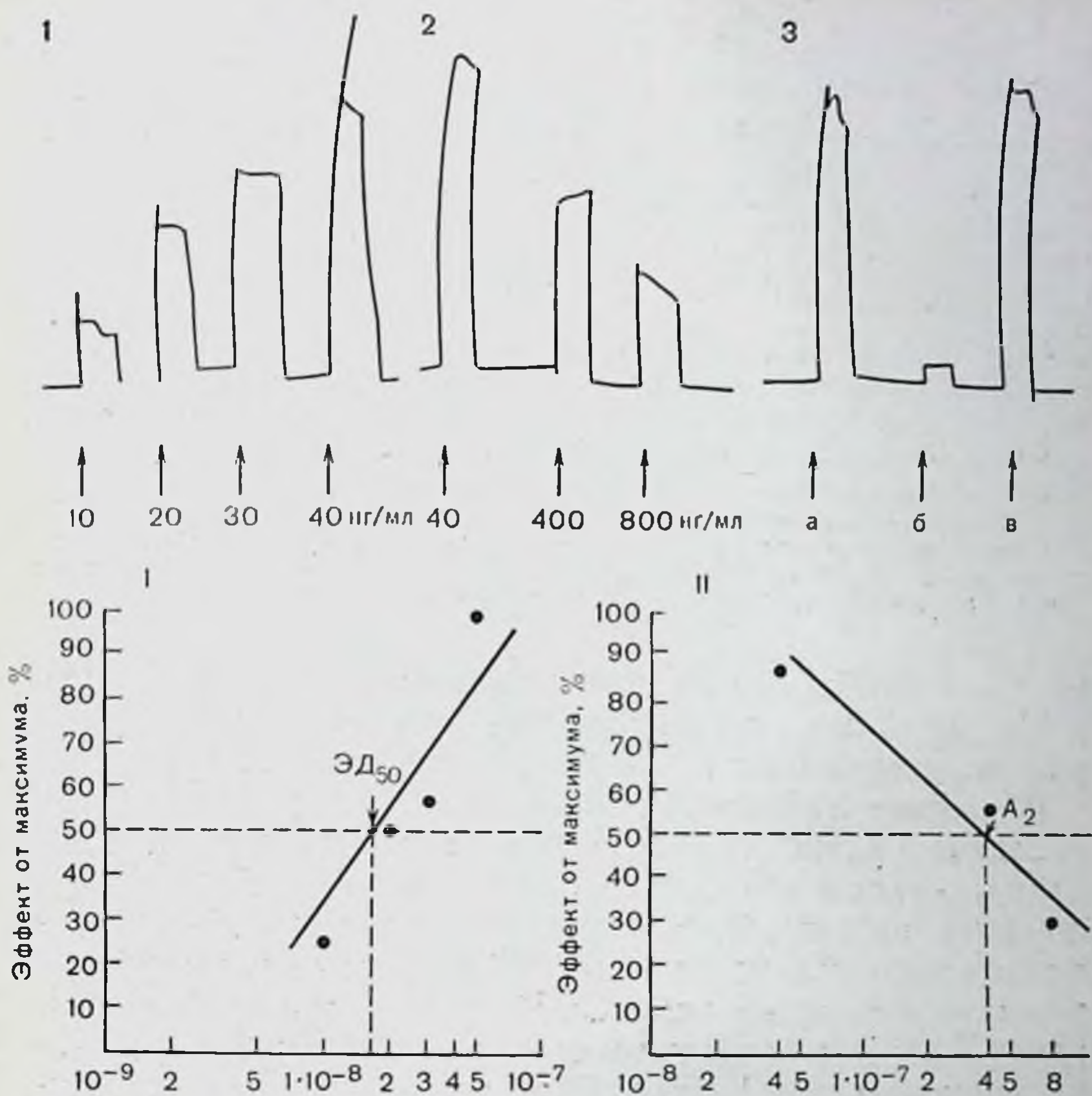


Рис. 9. Идентификация с помощью морфина структур, ответственных за «серотониновое» сокращение отрезка тонкой кишки морской свинки, и определение на этом отрезке М-антисеротониновой активности типиндола.

1 — реакции на серотонин в концентрациях, указанных цифрами под кимограммой и (I) определение $ЭД_{50}$ серотонина ($ЭД_{50} = 16,5$ нг/мл); 2 — реакции на серотонин в концентрации, в 2 раза превышающей $ЭД_{50}$ (33 нг/мл) на фоне типиндола (концентрации типиндола отмечены цифрами под кимограммой) и (II) определение концентрации A_2 типиндола; 3 — реакции на серотонин (33 нг/мл) без введения антагониста (а), на фоне морфина (б) в концентрации 50 нг/мл и после отмывания морфина (в).

ным влиянием. Тем не менее мы в каждом опыте вводили морфин ($5 \cdot 10^{-9}$ г/мл), чтобы убедиться, что «серотониновые» сокращения данного отрезка кишки почти не зависят от влияния амина на серотонинореактивные структуры Д-типа. Определяли $рA_2$ антагонистов. Обоснование целесообразности определения именно величин

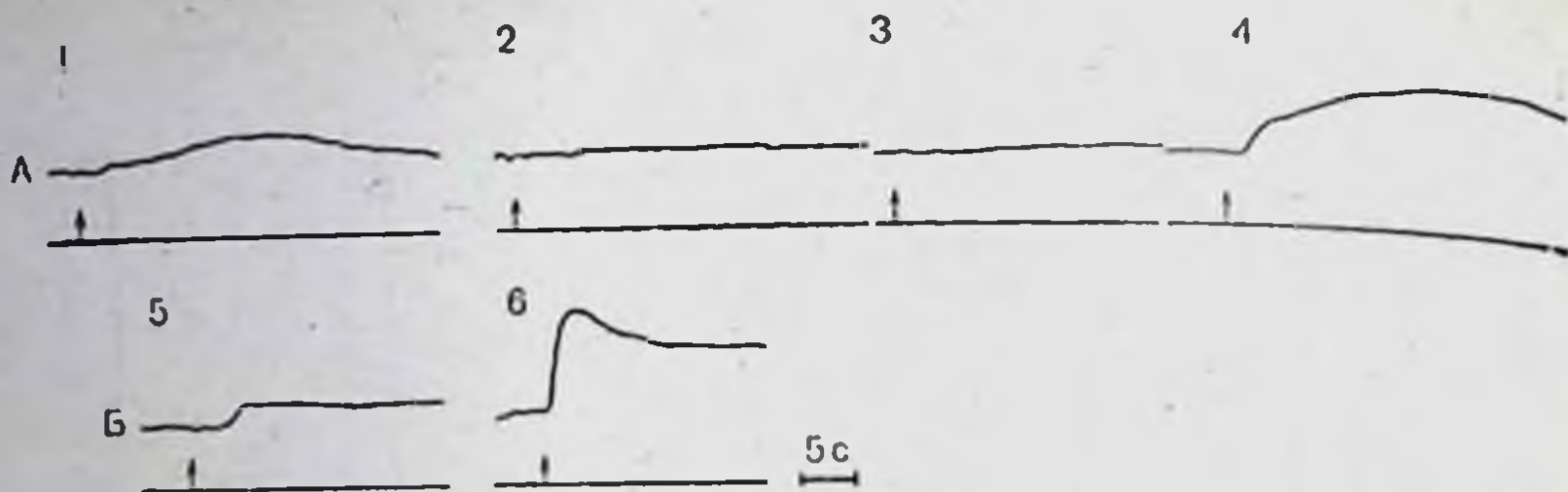


Рис. 10. Влияние типиндола (5 мг/кг внутривенно) на ганглиостимулирующие эффекты серотонина и никотина. Опыт на наркотизированной кошке. Серотонин в дозе 40 мкг вводили в правую язычную артерию в условиях пережатия правой наружной сонной, никотин в той же дозе — в левую общую сонную артерию.

А — реакция на серотонин: 1 — до, 2 — через 30 с, 3 — через 20 мин, 4 — через 1 ч после введения типиндола; Б — реакция на никотин левой мигательной перепонки до (5) и через 50 с после (6) введения типиндола. Сверху вниз: тонус мигательной перепонки, отметка введения агонистов.

ны pA_2 и схемы опыта были приведены (см. гл. I и II).

На рис. 9 представлен один из экспериментов, в котором определяли величину pA_2 для типиндола.

В среднем из 5 опытов концентрация A_2 для типиндола оказалась равной $1,1 \cdot 10^{-6}$ ($0,5 \cdot 10^{-6} \div 1,7 \cdot 10^{-6}$) М, а ее отрицательный логарифм — величина pA_2 — 5,96. Таким образом, по способности угнетать структуры М-типа типиндол значительно (почти в 500 раз) уступает морфину, pA_2 которого на изолированной кишке морской свинки равен 8,58. Эта закономерность сохраняется и в условиях экспериментов *in vivo*. Если морфин блокирует реакцию на серотонин вегетативных ганглиев в дозах 20—200 мкг/кг, типиндол в дозе 1 мг/кг (внутривенно) в наших опытах не оказывал заметного влияния на сокращения мигательной перепонки кошки, возникающие при введении серотонина в сосуды ганглия. Лишь в дозе 5 мг/кг типиндол полностью подавлял реакцию ганглиев на серотонин. Реакция ганглия на никотин типиндолом не только не уменьшается, но, напротив, усиливается (рис. 10). Таким образом типиндол умеренно блокирует серотонинореактивные структуры вегетативных ганглиев. Тем не менее депримирующие свойства типиндола в отношении ганглиостимулирующих эффектов серотонина более выражены, чем в отношении миотропных эффектов (pA_2 типиндола для Д-серотонинореактивных структур изолированных органов равна $5 \cdot 10^{-6}$ М).

На отрезках изолированной кишки морской свинки наибольшей способностью блокировать серотонинореак-

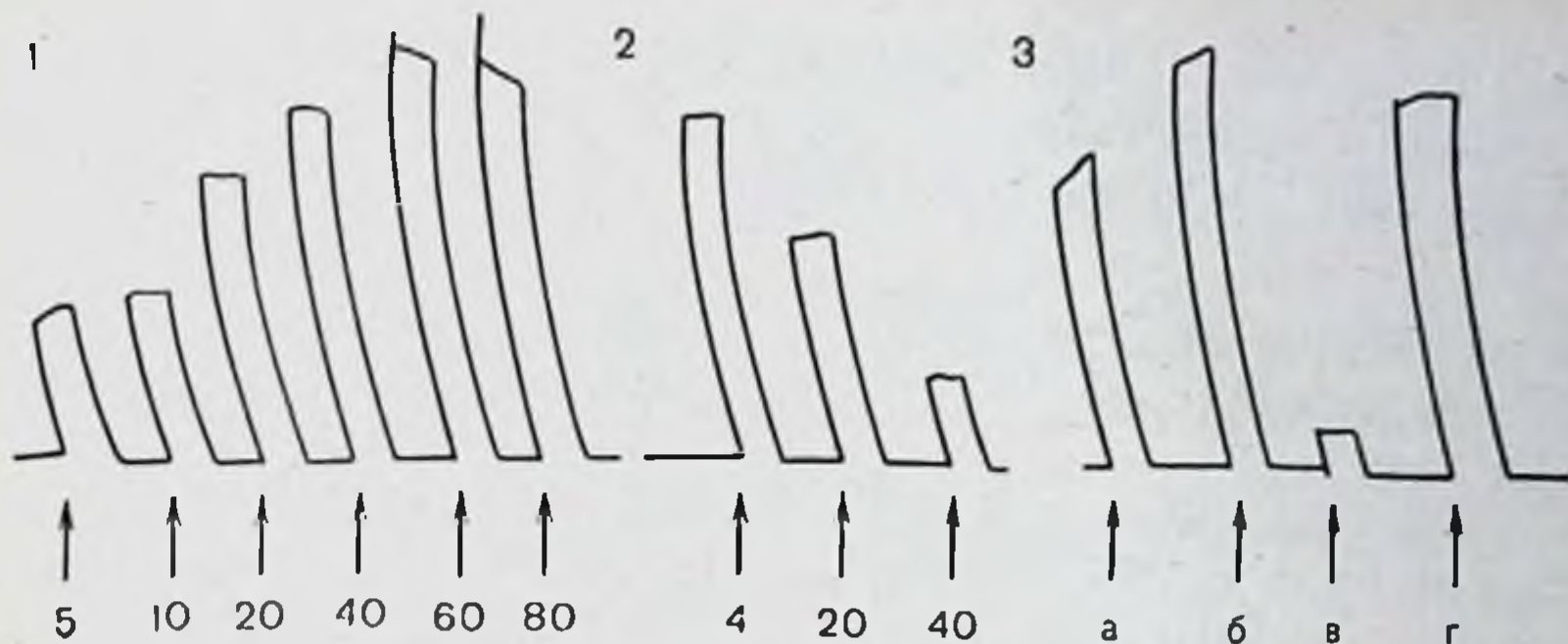


Рис. 11. Идентификация с помощью морфина структур, ответственных за «серотониновое» сокращение отрезка тонкой кишки морской свинки, и определение на этом отрезке М-антисеротониновой активности препарата К-277.

1 — реакция на серотонин в концентрациях, указанных цифрами под кимограммой, для определения ЭД₅₀ серотонина (ЭД₅₀ = 14 нг/мл); 2 — реакции на серотонин в концентрации, в 2 раза превышающей ЭД₅₀ (28 нг/мл) на фоне препарата К-277 (концентрации препарата К-277 в нг/мл отмечены цифрами под кимограммой) для определения концентрации А₂ антагониста; 3 — реакции на серотонин в концентрации 28 нг/мл через 15 мин (а) и 30 мин (б) после отмывания препарата К-277, на фоне морфина в концентрации 50 нг/мл (в) и через 15 мин после отмывания морфина (г).

тивные структуры ганглиев из исследованных нами соединений обладают препараты К-277 и индокарб. Водород при индольном атоме азота в этих препаратах замещен на бензильную группировку (см. табл. 6).

На рис. 11 представлен один из опытов, проведенных на отрезке кишки морской свинки, в котором определяли величину А₂ для комбинации серотонин-препарат К-277. Как видно из рис. 11, восстановление величины реакций на серотонин после отмывания препарата К-277 происходит медленно. Способность препарата К-277, как и типиндола, угнетать реакции изолированной подвздошной кишки на серотонин обусловлена блокадой М-серотонинореактивных структур ганглиев, так как контроль с морфином свидетельствует о том, что Д-серотонинореактивные структуры мышц кишки практически не причастны к возникновению сокращения. Блокирующий эффект не обусловлен и влиянием на постганглионарное звено реакции, так как ни типиндол, ни вещество К-277 не обладают холинолитическими и спазмолитическими свойствами.

Дальнейшее исследование показало, что замещение водорода при индольном атоме азота на β-диметиламиноэтильную группировку приводит к ослаблению антисеротониновой активности. Об этом свидетельствует сопоставление величин рА₂ препаратов К-280 и типиндола, диамина и АЛА-251 (см. табл. 6). Резкое ослабление антисеротониновой активности происходит и при переходе к производному тетрагидро-γ-карболина (препарат НШ-134). Создается впечатление, что присутствие вто-

рой протонированной группировки каким-то образом ослабляет способность веществ блокировать ганглиостимулирующие эффекты серотонина.

Общие закономерности строения веществ, влияющих на М-серотонинореактивные структуры

Вещества, которым приписывают в настоящее время способность стимулировать или блокировать М-серотонинореактивные структуры, представляют в химическом отношении весьма пеструю группу (см. табл. 5, 6). Все ли эти вещества взаимодействуют непосредственно с М-структурами ганглиев, неясно, так как конкурентный характер антагонизма с серотонином был доказан лишь для морфина. О взаимодействии других веществ с М-структурами судили на основании избирательного характера антагонизма (угнетение только ганглионарных эффектов серотонина) либо по сходству структуры серотонина и антагониста. Не исключено поэтому, что в табл. 5 и 6 приведены и неконкурентные антагонисты серотонина, для которых характерна иная зависимость между строением и действием, чем для веществ, взаимодействующих непосредственно с теми же реактивными структурами, что и серотонин.

Мы тем не менее попытались отметить некоторые общие черты в строении агонистов и антагонистов серотонина М-типа. Наличие индольной структуры для них отнюдь не обязательно, хотя все они содержат то или иное ароматическое ядро. Как и вещества, реагирующие со структурами Д-типа, все М-антагонисты и агонисты серотонина имеют основную группировку. Ее константа ионизации у морфина составляет 8,2; у кокаина — 8,7—8,6; у новокаина — 9,07; у дикаина — 8,47; у атропина — 10,0. У катехоламинов и производных триптамина (за исключением четвертичных, полностью ионизированных при любых значениях рН среды) она колеблется в пределах от 9 до 8, у различных производных бугуанида достигает 11,5, а у некоторых амидинов даже — 13,6 (Н. Т. Прянишникова, 1968; Fastier, 1962, и др.). Благодаря таким константам ионизации все агонисты и антагонисты серотонина М-типа при физиологических значениях рН среды имеют амногруппы, находящиеся в протонированном состоянии, что обуславливает их способность к взаимодействию с анионными участками тканей.

Переход к четвертичным соединениям, которые полностью ионизированы при любых значениях рН среды, усиливает сродство веществ к М-рецепторам. Замещение водорода аминогруппы боковой цепи производных индола на алкильные радикалы приводит, как и в случае веществ, взаимодействующих с Д-структурами, к появлению блокирующих М-серотонинореактивные структуры свойств (вместо возбуждающих или наряду с ними). Такой же эффект дает замещение аминогруппы боковой цепи на амидиновую группировку. Увеличение объема заместителей водорода при основной группировке приводит к исчезновению способности возбуждать М-структуры. Подобные вещества обладают исключительно депримирующими свойствами. Блокирующие свойства усиливаются в случае замещения водорода при индольном атоме азота на бензильный радикал или при введении галоида во 2-е положение индольного ядра. М-антисеротониновые свойства ослабевают или исчезают при замещении водорода у индольного атома азота на β-деметиламиноэтильную группировку, а также при переходе от производных индола или тиопираноиндола к производным карболина. В связи с этим можно предположить, что наличие второй протонированной группировки в молекуле вещества может препятствовать его взаимодействию с серотонинореактивными структурами М-типа.

При сопоставлении активности 5- и 4-окси-, а также 5-метоксизамещенных производных триптамина создается впечатление о большей роли оксигруппы серотонина в процессе его взаимодействия с М-серотонинореактивными структурами ганглиев, чем с Д-структурами гладких мышц. Так, серотонин превосходит 5-метокситриптамиин по способности стимулировать матку крысы в 10 раз (Baglow, Khan, 1959a, b; Bertaccini, Zamboni, 1961), а по ганглиостимулирующему влиянию — более чем в 80 раз (Gyermek, Bindler, 1962b). 4-Окситриптамиин уступает серотонину в миметической активности в опытах на матке крысы в 11 раз (Baglow, Khan, 1959a, b; Bertaccini, Zamboni, 1961), в то время как его ганглиостимулирующее влияние оказывается слабее в 160 и более раз. Эти различия, безусловно, нуждаются в дальнейших исследованиях. Вопрос о химической природе М-серотонинореактивных структур, т. е. о том, являются ли они ганглиозидами, имеют ли белковую природу и т. д., остается открытым.

Глава IV

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУР, ОТВЕТСТВЕННЫХ ЗА ВОЗНИКНОВЕНИЕ КОРОНАРНОГО И ДЕПРЕССОРНОГО ЛЕГОЧНОГО ХЕМОРЕФЛЕКСОВ НА СЕРОТОНИН [СЕРОТОНИНОРЕАКТИВНЫЕ СТРУКТУРЫ Т-типа]

В настоящей главе будут рассмотрены данные по фармакологии серотонинореактивных структур сердечно-легочной рефлексогенной зоны, позволившие нам в свое время сформулировать положение о существенных отличиях этих структур от ранее известных (И. Н. Пидевич, 1965, 1971). Однако прежде чем рассматривать данные о влиянии антагонистов и агонистов серотонина на структуры, ответственные за возникновение некоторых хеморефлексов с сердца и легких, необходимо остановиться на описании самих рефлексов.

В условиях целого организма действие серотонина во многом определяется возникновением рефлекторных реакций. При внутривенном введении серотонин вызывает у кошек брадикардию и гипотензию. Пороговая доза серотонина для этих реакций составляет обычно 5—10 мкг/кг. При введении серотонина в дозах, меньших чем 50—60 мкг/кг, перерезка блуждающих нервов или их охлаждение до 2—3°C во всех случаях устраняет брадикардию и значительно уменьшает гипотензивную реакцию (Dawes, Comroe, 1954). Брадикардия и частично гипотензия, возникающие у кошек под влиянием серотонина, являются результатом рефлексов, афферентный путь которых проходит в блуждающих нервах. Судя по температуре охлаждения блуждающих нервов, при которой происходит блокирование рефлексов, можно предположить, что соответствующие афферентные волокна имеют очень небольшой диаметр. Они могут относиться к тонким миелинизированным волокнам группы В или

неминимизированным группы С. Рецепторы, ответственные за брадикардию и гипотензию, расположены в легких и сердце. О заинтересованности рецепторов легких свидетельствуют опыты, в которых серотонин вводили в полость правого желудочка сердца или легочные сосуды. Реакция на серотонин в этих случаях возникала раньше, чем серотонин мог покинуть сосуды малого круга кровообращения (иногда через 0,5 с после введения в легочные сосуды). Таким образом, серотонин является одним из веществ, вызывающих депрессорный легочный хеморефлекс¹ (Сотгое е. а., 1953; Dawes, Сотгое, 1954).

Серотонин вызывает брадикардию и гипотензию и при введении его в полость левого желудочка сердца в дозах 3—6 мкг/кг или в коронарные сосуды в дозах 0,2—0,6 мкг/кг. Реакция при этом возникает в первые 2—3 с после введения серотонина. Между тем время прохождения крови по коронарным сосудам кошки составляет 3—4 с (Сотгое е. а., 1953; Dawes, Сотгое, 1954). Эти факты, а также то обстоятельство, что серотонин в дозах до 50—60 мкг/кг, введенный в восходящую аорту выше устьев коронарных артерий, не вызывает рефлекторных реакций, свидетельствует о возникновении брадикардии и гипотензии с рецепторов сердца. Таким образом, серотонин вызывает и коронарный хеморефлекс².

О влиянии антагонистов серотонина на коронарный и депрессорный легочный хеморефлекс к началу наших исследований было известно следующее. Новокаин в дозах 10—12 мг/кг (меньшие дозы не применяли) угнетает хеморефлекс на серотонин (Schneider, Yonkman, 1954). По мнению Schneider и Yonkman, этот депримирующий эффект новокаина неспецифичен. Такой же точки зрения в отношении влияния новокаина на хеморефлекс, вызванные серотином, придерживается и Jacob (1960). Предполагалось, что антагонизм 2-метил-3-этил-5-аминоиндола имеет специфичный характер (Сотгое е. а., 1953). Этот препарат в дозах, в 10—100 и более раз пре-

¹ Под депрессорным легочным хеморефлексом понимают рефлекторные реакции (брадикардия и гипотензия), возникающие с рецепторов легких под влиянием веществ. Аfferентный путь рефлекса проходит в составе блуждающих нервов.

² Под коронарным хеморефлексом понимают рефлекторную брадикардию и гипотензию, возникающие под влиянием веществ с рецепторов сердца. Вещества к рецепторам поступают через коронарные сосуды. Аfferентный путь рефлекса проходит в блуждающих нервах (Dawes, Сотгое, 1954).

вышающих дозы серотонина, угнетает у кошек брадикардию, гипотензию, апноэ, бронхоспазм и ряд других реакций на серотонин. Депримирующий эффект препарата длится всего 1—2 мин. Универсальность действия и сходство строения серотонина и 2-метил-3-этил-5-аминоиндола дали Согое и соавт. (1953) основание предполагать в данном случае конкурентный характер антагонизма.

Указанными фактами ограничивались данные о влиянии антагонистов на серотонинореактивные структуры, ответственные за возникновение коронарного и депрессорного легочного хеморефлексов. Мы решили выяснить, какое влияние оказывают на хеморефлексы известные антагонисты серотонина и в первую очередь такие типичные блокаторы структур Д- и М-типа, как производные лизергиновой кислоты и анальгетики группы морфина.

Методы фармакологического исследования структур, ответственных за возникновение коронарного и депрессорного легочного хеморефлексов

Приступая к фармакологическому исследованию структур, ответственных за возникновение коронарного и депрессорного легочного хеморефлексов, прежде всего было необходимо рассмотреть ряд методических вопросов.

Фармакологическое исследование серотонинореактивных структур, ответственных за рефлекторные реакции на серотонин, осложняется тем, что его можно проводить только на целом животном. Это затрудняет оценку зависимости эффектов от непосредственного влияния веществ на серотонинореактивные структуры исследуемой рефлексогенной зоны, делает невозможным или крайне затрудняет применение некоторых способов математического анализа, которыми успешно пользуются для решения вопроса о характере взаимодействия веществ с серотонинореактивными структурами на изолированных органах. Поэтому при изучении рефлекторных реакций особенно большое значение приобретает выбор экспериментальных животных, проявлений рефлекторного действия серотонина и путей его введения, при которых эффект серотонина в достаточно широком диапазоне доз

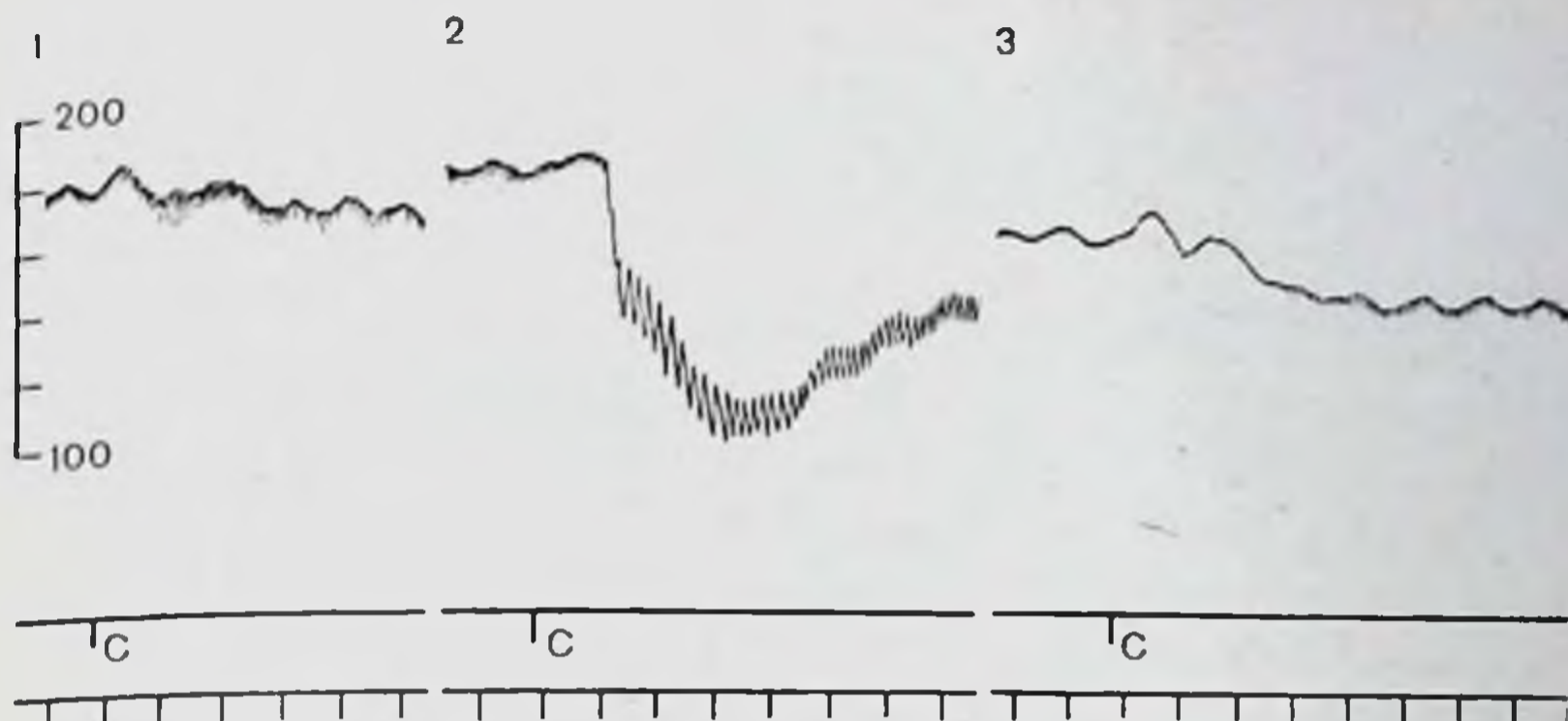


Рис. 12. Реакция на серотонин до (1, 2) и после (3) перерезки блуждающего нерва. Опыт на наркотизированной кошке. Серотонин вводили внутривенно в дозах 6 мкг/кг (1) и 12 мкг/кг (2, 3).

Сверху вниз: артериальное давление и частота сердечбиений; отметка введения вызывающего реакцию вещества (в данном случае серотонина — С); отметка времени (5 с).

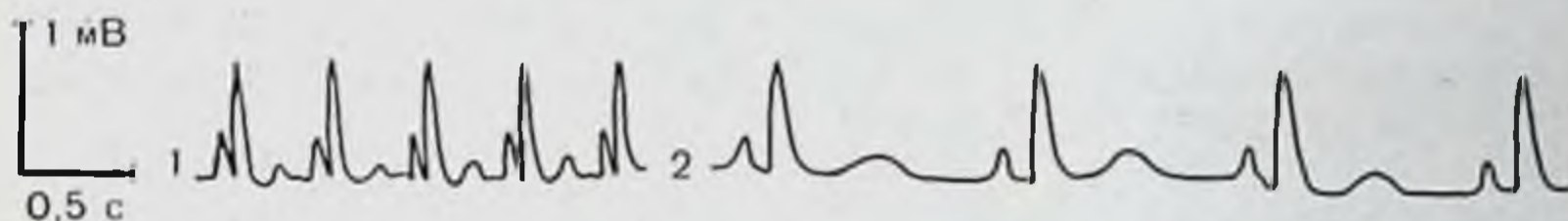


Рис. 13. ЭКГ наркотизированной кошки (II стандартное отведение) до (1) и через 7 с после (2) внутривенного введения серотонина в дозе 8 мкг/кг.

обусловлен взаимодействием вещества только с серотонинореактивными структурами определенной рефлексогенной зоны (в данном случае сердечной и легочной).

Из экспериментальных животных перечисленным требованиям в наибольшей степени соответствует кошка, поскольку ее сердечно-легочная рефлексогенная зона особенно чувствительна к серотонину. На кошках подробно изучены проявления хеморефлексов. В опытах на этих животных обычно удается избежать наслоений рефлекторных реакций с других зон и нерелекторных проявлений действия серотонина. Поэтому мы проводили опыты на кошках.

Животных наркотизировали уретаном (600—800 мг/кг) и хлоралозой (40—60 мг/кг). В таких условиях внутривенное введение серотонина в дозах 6—8 мкг/кг и выше вызывает брадикардию и гипотензию. Брадикардия полностью предотвращается, а гипотензия уменьшается при перерезке блуждающих нервов (рис. 12), охлаждении их до 2—3°C, атропинизации или введении ганглиоблокаторов.

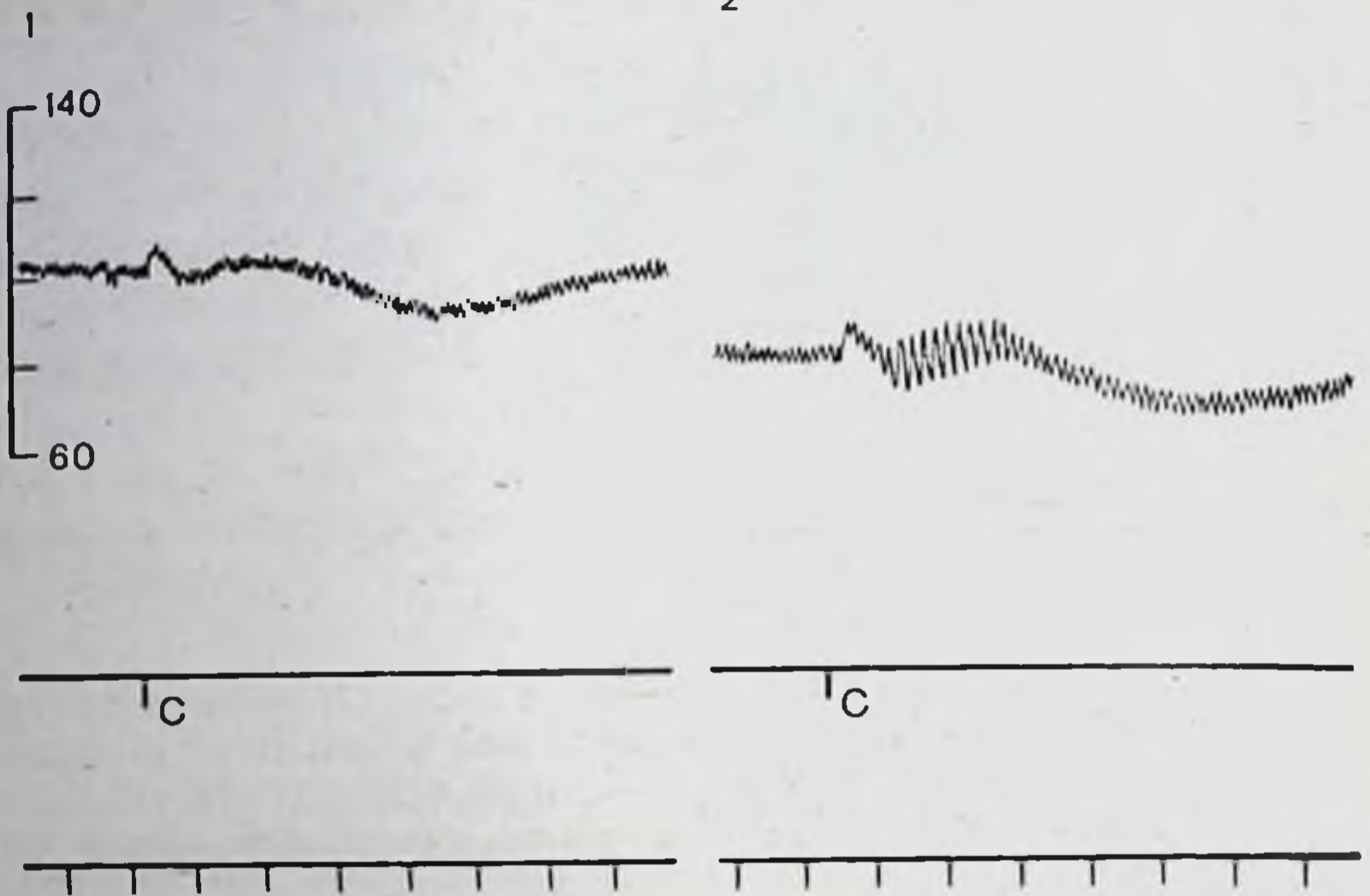


Рис. 14. Реакции артериального давления наркотизированной кошки при введении серотонина (5 мкг/кг) в восходящую аорту выше устьев коронарных артерий (1) и в полость левого желудочка сердца (2). Остальные обозначения — см. рис. 12.

Эти данные и более подробный анализ, проведенный Сомгое и соавт. (1953), свидетельствуют о том, что брадикардия, возникающая при внутривенном введении серотонина кошкам, обусловлена рефлексом с рецепторов легких и сердца, афферентный и эфферентный путь которых проходит в блуждающих нервах.

Гипотензия зависит не только от рефлексов, но и от спазма сосудов легких, высвобождения гистамина и ряда других факторов, рассмотренных в предыдущих главах. В связи с этим о влиянии веществ на коронарный и депрессорный легочный хеморефлекс мы судили в основном по степени брадикардии, а не гипотензии. Величину реакции оценивали по уменьшению числа сердцебиений, выраженному в процентах к исходной частоте. Частоту сердцебиений определяли по кривой записи артериального давления, которое регистрировали с помощью ртутного манометра в сонной или бедренной артерии. Скорость движения электрокимографа составляла 2 мм/с. В ряде случаев частоту сердцебиений определяли по ЭКГ, снятой во II стандартном отведении. Данные ЭКГ свидетельствовали о синусовом характере регистрируемой брадикардии (рис. 13).

Чтобы дифференцировать рефлекторную брадикардию, возникающую с рецепторов сердца от аналогичной реакции с рецепторов легких, серотонин вводили в полость левого желудочка сердца. Для этого при искусственном дыхании производили резекцию небольших участков III—IV ребер слева. Катетер проводили через левую подключичную артерию и аорту. При таком пути введения серотонин в дозах от 3—10 до 60 мкг/кг вызывает рефлекс только с рецепторов сердца. Об этом свидетельствуют опыты Сомгое и соавт. (1953), а также наши эксперименты, в которых было показано, что серотонин вызывает рефлекторную брадикардию при введении его в полость

левого желудочка сердца в дозах 6—10 мкг/кг, а в восходящую аорту выше устьев коронарных артерий — лишь в дозах свыше 60 мкг/кг¹, в которых он возбуждает рецепторы каротидной зоны. Результаты одного из опытов, иллюстрирующих сказанное, представлены на рис. 14.

Таким образом были выработаны условия, при соблюдении которых можно использовать брадикардию в ответ на введение серотонина для суждения о его влиянии на реактивные структуры сердечно-легочной рефлексогенной зоны. Фармакологическая характеристика этих структур проводилась в основном с помощью антагонистов серотонина, так как учет депримирующей активности антагонистов дает возможность идентификации определенных типов рецепторов и позволяет строить предположение об их строении. С помощью антагонистов в свое время серотонинореактивные структуры были разделены на структуры Д- и М-типа.

Чтобы использовать антагонисты серотонина для фармакологической характеристики сердечно-легочной рефлексогенной зоны, нужно было найти способ убедиться, что депримирующий эффект вещества в отношении хеморефлексов, вызванных серотонином, обусловлен не его влиянием на центральные или эфферентные звенья рефлексов, а на его афферентное звено в области серотонинореактивных структур. Этот сложный вопрос для каждого вещества решали в зависимости от его фармакологической характеристики.

Изучали способность некоторых новых веществ угнетать сердечно-сосудистые реакции на ацетилхолин, электрическую стимуляцию центрального и периферического отрезка блуждающего нерва на шее. Для выяснения роли центрального компонента в депримирующем влиянии некоторых веществ на рефлексы сравнивали их эффект при различных путях введения: внутривенном и в восходящую аорту выше устьев коронарных артерий. Одним из чувствительных методов, позволяющих получить результаты, свидетельствующие в пользу того, что депримирующее влияние антагониста на рефлекс, вызванный серотонином, обусловлено блокадой именно серотонинореактивных структур, является изучение избирательности действия антагониста. Ряд веществ, подобно серото-

¹ В полость левого желудочка и аорту серотонин вводили в течение 1 с в 0,4—0,6 мл физиологического раствора. Сам физиологический раствор при подобном введении брадикардии не вызывает.

нину, вызывают с рецепторов сердца и легких рефлекторную брадикардию и гипотензию, причем афферентный путь этих реакций проходит в составе блуждающих нервов (В. В. Закусов, 1935; Dawes, Comroe, 1954, и др.). Имеющиеся в литературе данные позволяют предполагать, что, несмотря на внешнее сходство рефлексов на различные вещества, первичные тканевые структуры, с которыми они реагируют, вызывая рефлекс, неоднородны. Остановимся на этом вопросе подробнее.

Способность вератрина¹ при внутривенном введении вызывать урежение сердцебиений и снижение артериального давления впервые была описана Bezold и Hirt в 1867 г. Рефлекс возникает с рецепторов сердца и в меньшей мере — с рецепторов легких (Dawes, Comroe, 1954). Центростремительный путь рефлекса проходит в составе блуждающего нерва. Однако соответствующие афферентные волокна не идентичны тем, по которым проходит афферентный путь рефлекса на серотонин: они более толстые, так как блокируются при охлаждении блуждающих нервов до 8°C, а рефлекс на серотонин угнетается при охлаждении нервов до 2—3°C (Dawes, Comroe, 1954; Weidman, Cerletti, 1955). О несовпадении дуг рефлексов на серотонин и вератрин свидетельствуют и данные о различном влиянии резерпина на их центральные звенья (И. Н. Пидевич, 1962), а также данные Fastier (1962) о способности 2-нафтилгуанидина временно блокировать рефлексы на серотонин, но не на вератрин. Это позволило предположить, что вератрин вызывает рефлекторную брадикардию и гипотензию не в результате возбуждения серотонинореактивных структур. Мы использовали «вератриновые» рефлексы для выяснения избирательности действия веществ, угнетающих рефлексы на серотонин.

Вератрин вводили в дозах 10—20 мкг/кг², стремясь получить реакции, соответствующие по интенсивности реакциям на серотонин. Во избежание тахифилаксии вещество вводили с интервалами 25—30 мин. При соблюдении этого условия в ходе одного опыта удается получить не менее 3—4 одинаковых по величине реакций. Помимо вератрина, для выяснения избирательности

¹ Вератрин — смесь алкалоидов вератрума.

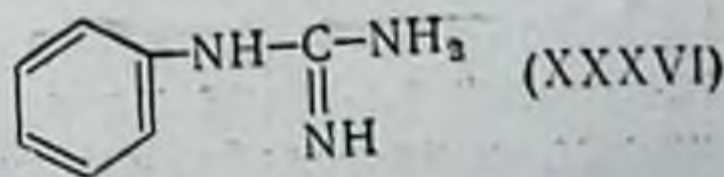
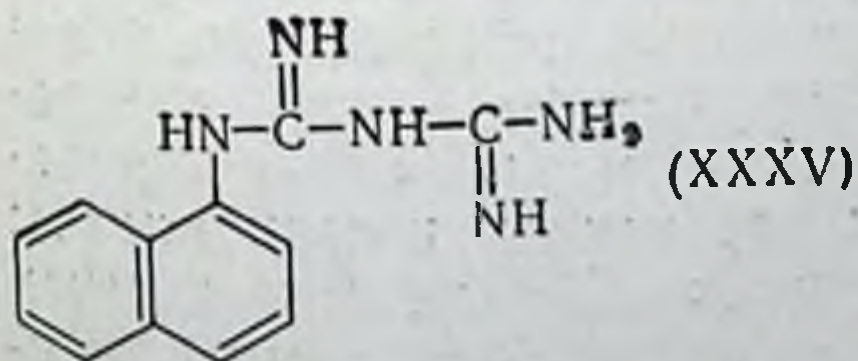
² Вератрин, как и другие вещества, вызывающие хеморефлексы, вводили быстро (в течение 1—2 с).

действия антагонистов в ряде случаев пользовались салицилатом натрия.

Rosenstein и Borison (1962) показали, что салицилат натрия в дозах 100—200 мг/кг вызывает у кошек брадикардию и гипотензию. После перерезки блуждающих нервов обе реакции исчезают, а при атропинизации устраняется лишь брадикардия. Рецепторы, ответственные за рефлекторные реакции на салицилат натрия, расположены в легких и сердце. Препарат вводили в дозах 100—180 мг/кг, что позволяло получить урежение сердечбиений на 30—60%. Это соответствовало эффекту серотонина в дозах 8—15 мкг/кг. Между инъекциями салицилата натрия соблюдали интервалы в 30—60 мин. Больше 3 реакций в течение одного опыта получить не удавалось из-за токсического действия препарата.

Использование салицилата натрия оказалось очень полезным в случаях, когда исследуемый антагонист обладал, помимо антисеротониновых, и специфическими антивератриновыми свойствами. Если препарат в равных дозах оказывал одинаковое влияние на брадикардию, вызванную серотонином, вератрином и салицилатом натрия, мы предполагали неспецифический, так называемый независимый, характер антагонизма, который обусловлен влиянием антагониста не на серотонинореактивные структуры, а на другие элементы рефлекторной дуги. Если антагонист угнетал только рефлекс на серотонин, не изменяя величину рефлекторных реакций на вератрин и салицилат натрия, можно было думать о влиянии препарата на серотонинореактивные структуры. Когда антагонист в одних дозах угнетал эффект на серотонин, а в других — на вератрин и при этом не изменял величину рефлекторной реакции на салицилат натрия, считали, что у антагониста имеются как антисеротониновые, так и антивератриновые свойства.

Помимо, серотонина, вератрина и салицилата натрия, для возбуждения рецепторов сердца и легких мы использовали также производные амидина: α -нафтилбигуанид (XXXV) и фенилгуанидин (XXXVI).



Многие производные амидина вызывают с рецепторов легких и сердца рефлекторную брадикардию и гипотензию, которые по ряду параметров более сходны с реакциями на серотонин, чем на вератрин. Основные черты сходства рефлексов на производные амидина и серотонин сводятся к следующему: рефлексы, вызванные производными амидина, подобно рефлексам на серотонин, блокируются при охлаждении блуждающих нервов до 2—3°C, что свидетельствует об одинаковой толщине волокон, составляющих афферентный путь соответствующих рефлексов; 2-нафтилгуанидин кратковременно блокирует рефлексы на амидины и серотонин, но не на вератрин; производные амидина и серотонин вызывают рефлекторную брадикардию с рецепторов сердца у кошек и не вызывают ее у собак (вератрин вызывает рефлекторную брадикардию как у кошек, так и у собак); имеются определенные черты сходства во влиянии заместителей, вводимых в определенные положения молекул серотонина, с одной стороны, и ароматических гаунидинов и бигуанидов — с другой, на способность таких соединений вызывать рефлекторные реакции (Dawes, Comroe, 1954; Fastier, 1962). Fastier предположил, что производные амидинов вызывают коронарный, дыхательный и депрессорный легочный хеморефлексы в результате возбуждения тех же реактивных структур сердца и легких, что и серотонин. Для воспроизведения хеморефлексов с сердца и легких, мы пользовались производными амидина, в частности одним из сильнейших стимуляторов данной группы α -нафтилбигуанидом.

α -Нафтилбигуанид вызывает рефлекторные реакции в дозах, в 2—3 раза меньших, чем серотонин. Во избежание тахифилаксии между его инъекциями необходимо делать перерывы в 15—30 мин. При соблюдении этого правила в ходе одного опыта удается получить до 8—10 практически одинаковых по величине реакций.

Итак, учет фармакологической характеристики антагониста, наличия или отсутствия у него холинолитических свойств, способности угнетать реакции, возникающие при электрической стимуляции центрального и периферического отрезков блуждающего нерва, избирательности влияния на хеморефлексы, вызванные серотином, α -нафтилбигуанидом, вератрином и салицилатом натрия, дают возможность выделить среди исследуемых веществ те соединения, которые угнетают хеморефлек-

сы на серотонин, возможно, за счет взаимодействия с серотонинореактивными структурами сердечно-легочной рефлексогенной зоны. Это позволяет исключить вещества, антагонизм которых явно не связан с их влиянием на серотонинореактивные структуры. Однако наиболее веским аргументом в пользу того, что вещество взаимодействует с теми же функциональными группами серотонинореактивной структуры, что и серотонин, является доказательство конкурентного характера антагонизма. В условиях целого организма получение таких доказательств необычайно сложно и во многих случаях невозможно. Однако для некоторых пар конкурентных антагонистов и агонистов, обладающих большой терапевтической широтой и избирательностью действия, эту задачу удастся решить в первую очередь с помощью вычисления индексов ингибирования антагонистов.

Доказательства конкурентного характера антагонизма можно получить при изучении баллограмм, отражающих зависимость между эффектами и логарифмами концентраций (доз) агонистов в отсутствие антагониста и на фоне его постоянной концентрации. Если антагонизм носит конкурентный характер, указанные баллограммы располагаются параллельно и на фоне антагонистов агонист в повышенной дозе способен вызвать максимальный для данного типа рецепторов эффект. В нашем случае такой метод доказательства конкурентности был неприемлем. Действительно, максимально возможная доза агониста в случае рефлекса ограничена не максимальным ответом рецепторов, а пределами доз серотонина, при которых его эффект обусловлен возбуждением только серотонинореактивных структур сердечно-легочной рефлексогенной зоны (для рефлекторной брадикардии на серотонин эти дозы находятся в пределах от 5—6 до 60 мкг/кг). Кроме того, сам характер максимального ответа (длительная остановка сердцебиений) исключает его использование. Нереальным оказалось и получение в пределах одного опыта нескольких реакций на серотонин (в возрастающих дозах) на фоне стандартной концентрации антагониста. Дело в том, что длительность блокирующего эффекта испытуемых веществ достигала 30—60 мин, а серотонин можно вводить повторно без риска вызвать тахифилаксию лишь с интервалом в 20—30 мин. Таким образом, анализируя характер ан-

тагонизма блокатора с серотонином, мы не могли ориентироваться ни на ход кривых, отражающих зависимость эффекта от логарифма концентрации антагонистов, ни на способность агониста в присутствии антагониста оказывать максимальный эффект. Использование расчетов индексов ингибирования позволяет преодолеть указанные трудности.

Индекс ингибирования I есть отношение концентраций (доз) двух веществ, при котором их действие постоянно. Индекс ингибирования рассчитывают по формуле:

$$\frac{[A_0] - [A]}{[B]} = I,$$

где $[A]$ — стандартная концентрация (доза) агониста, в которой он оказывает тот или иной эффект в отсутствие антагониста; $[B]$ — концентрация антагониста; $[A_0]$ — концентрация агониста, в которой он оказывает такой же эффект на фоне антагониста, какой он оказывал в концентрации $[A]$ до введения антагониста. Если антагонизм двух веществ носит конкурентный характер, индекс ингибирования является постоянной величиной в широких пределах концентраций комбинируемых веществ (Д. Вулли, 1954; И. В. Комиссаров, 1969; Gaddum, 1957). Как показали опыты Д. Вулли (1954) и И. В. Комиссарова (1969), с помощью расчетов индексов ингибирования в ряде случаев удается показать конкурентный характер антагонизма не только в опытах *in vitro*, но и *in vivo*.

Мы изучали индексы ингибирования на примере рефлекторной брадикардии, отбирая лишь те опыты, в которых пороговая доза серотонина составляла 6 мкг/кг и ниже и наблюдалась четкая зависимость эффекта от дозы. Использование исходной дозы серотонина 6 мкг/кг позволяло увеличивать ее в ходе опыта в 10 раз без риска вызвать брадикардию с каких-либо иных рецепторов, кроме серотонинореактивных структур сердечно-легочной рефлексогенной зоны. Десятикратное увеличение дозы агониста в принципе представляет достаточные возможности для определения характера антагонизма (Schild, 1957).

Тем не менее при использовании индексов ингибирования встречаются серьезные затруднения. Первое из них заключается в том, что непостоянство индексов ин-

гибирования не является показателем отсутствия конкуренции серотонина и антагониста в случаях, когда антагонист оказывает блокирующее влияние не только на серотонинореактивные структуры рефлексогенной зоны, но и на центральное или эфферентное звено рефлекса. В подобных случаях изучение индексов ингибирования нерационально. Вторая трудность состоит в том, что опыты, в которых серотонин в дозе 6 мкг/кг вызывает заметную брадикардию и имеется четкая зависимость эффекта от дозы, редки (1 на 10—20 опытов).

Для количественной оценки активности препаратов мы использовали определение дозы A_2 . Применительно к концентрации, в которой антагонист находится в среде, окружающей рецепторы, концентрация A_2 в полной мере отражает сродство антагониста к рецепторам и соответствует константе диссоциации комплекса антагонист-рецептор. Однако в фармакологических экспериментах можно измерить не концентрацию антагониста в области тканевых реактивных структур, а соответствующую ей концентрацию раствора, окружающего изолированный орган, или дозу в опытах на целом животном. Доза или концентрация A_2 , полученная таким образом в опытах *in vitro* и в особенности *in vivo*, отражает не только сродство антагониста к соответствующей реактивной структуре. На ее величине сказываются процессы проникновения вещества к этим структурам, его превращения и т. д. Тем не менее среди применяющихся в настоящее время количественных методов оценки активности антагонистов показатель A_2 дает наибольшую информацию об изменениях сродства антагонистов к соответствующим реактивным структурам.

Таковы основные использованные нами методы фармакологического исследования структур, ответственных за возникновение коронарного и депрессорного легочного хеморефлексов на серотонин.

**Влияние антагонистов серотонина Д- и М-типа —
производных лизергиновой кислоты
и наркотических анальгетиков на коронарный
и депрессорный легочный хеморефлексы**

Salmoiraghi и Page (1957), Fastier и соавт. (1959) показали, что LSD-25 в дозах 70—400 мкг/кг и 190—700 мкг/кг (близких к максимально переносимым) не

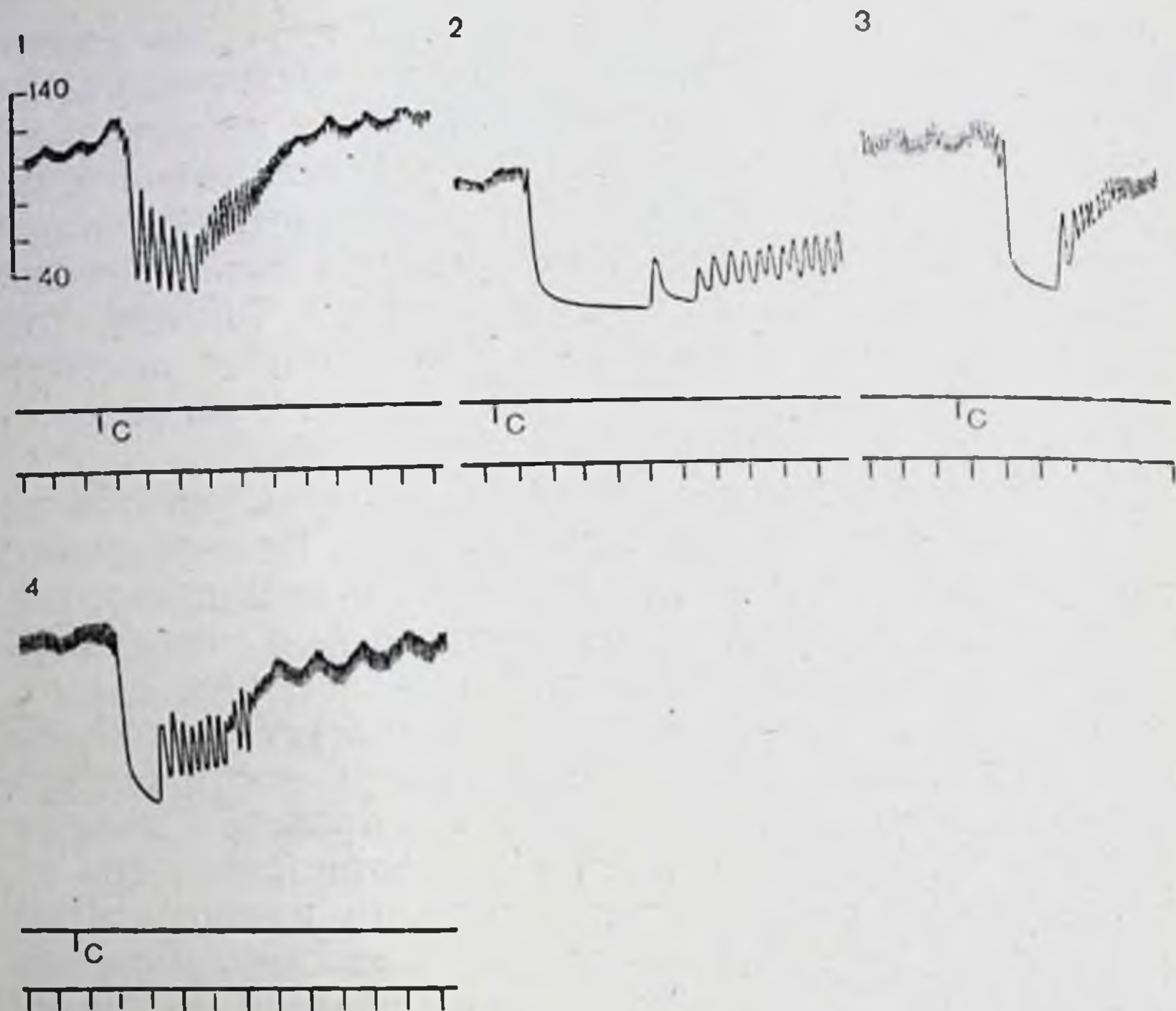


Рис. 15. Влияние LSD-25 (200 мкг/кг внутривенно) на рефлекторную брадикардию, вызванную внутривенным введением 20 мкг/кг серотонина. Реакции на серотонин до (1), через 3 мин (2), 30 мин (3) и 1 ч (4) после введения LSD-25. Опыт на наркотизированной кошке. Обозначения — см. рис. 12.

угнетают у кошек гипотензивную реакцию, вызванную серотонином (оба вещества вводили внутривенно). Поскольку гипотензивная реакция на серотонин обусловлена, помимо депрессорного легочного и коронарного хеморефлексов, спазмом сосудов легких, высвобождением гистамина и рядом других факторов, данные Salmoiraghi и Fastier не давали возможности судить о влиянии производных лизергиновой кислоты на хеморефлексы.

Проведенные нами опыты показали, что LSD-25 в дозах от 20 до 400 мкг/кг (внутривенно) не только не уменьшает, но, напротив, значительно усиливает рефлекторную брадикардию на серотонин с рецепторов сердца и легких. Максимальное увеличение рефлексов наступает через 1—5 мин после введения LSD-25. Восстановление происходит в течение 2—3 ч (рис. 15).

Аналогичные данные были получены нами и в опытах с двумя другими производными лизергиновой кислоты:

лизенилом и цепентилом. Эти антагонисты серотонина Д-типа в дозах от 20 до 500 мкг/кг усиливают хеморефлексы на серотонин. LSD-25, лизенил и цепентил усиливают рефлекторные реакции не только на серотонин, но и на вератрин. Поскольку первичный механизм возникновения рефлексов на вератрин и серотонин, а также афферентные пути этих рефлексов различны, можно предположить, что потенцирование производными лизергиновой кислоты рефлексов на серотонин носит неспецифический характер. Очевидно, оно является частным проявлением свойственной этим препаратам способности усиливать ряд рефлекторных реакций за счет влияния на их центральные и афферентные звенья (Сервопи е а., 1963; Schwartz, Cheney, 1965; и др.). Кроме того, LSD-25 незначительно усиливает реакции сердечно-сосудистой системы на ацетилхолин и раздражение периферического конца блуждающего нерва (Votava e. a., 1958).

Наши данные о неспособности производных лизергиновой кислоты угнетать хеморефлексы на серотонин (И. Н. Пидевич, 1962) совпадают с результатами, полученными Guertek и Sumi (1963). Эти авторы также отметили усиление под влиянием LSD-25 (100 мкг/кг внутривенно) рефлексов на серотонин. Итак, LSD-25, лизенил и цепентил в дозах от 20 мкг/кг до 400—500 мкг/кг не только не угнетают, но, напротив, усиливают хеморефлексы на серотонин. В то же время данные литературы и наши опыты (см. гл. II) свидетельствуют о том, что эти вещества в дозах 10—100 мкг/кг угнетают у кошек Д-серотонинореактивные структуры гладких мышц.

В следующей серии опытов мы изучали влияние дигидроэрготоксина на хеморефлексы, вызванные серотонином. По данным Taeschler (1965), дигидроэрготоксин (10 мкг/кг внутривенно) в экспериментах *in vivo* угнетает миотропные эффекты серотонина. В наших опытах, однако, этот препарат в дозах до 3 мг/кг (внутривенно) в течение 3 ч наблюдения не уменьшал хеморефлексы, вызванные серотонином. Это позволило предположить, что серотонинореактивные структуры, ответственные за рефлекторную брадикардию, обусловленную депрессорным легочным и коронарным хеморефлексами на серотонин, существенно отличаются от структур Д-типа.

Мы изучали также влияние антагонистов М-типа на депрессорный легочный и коронарный хеморефлексы, вы-

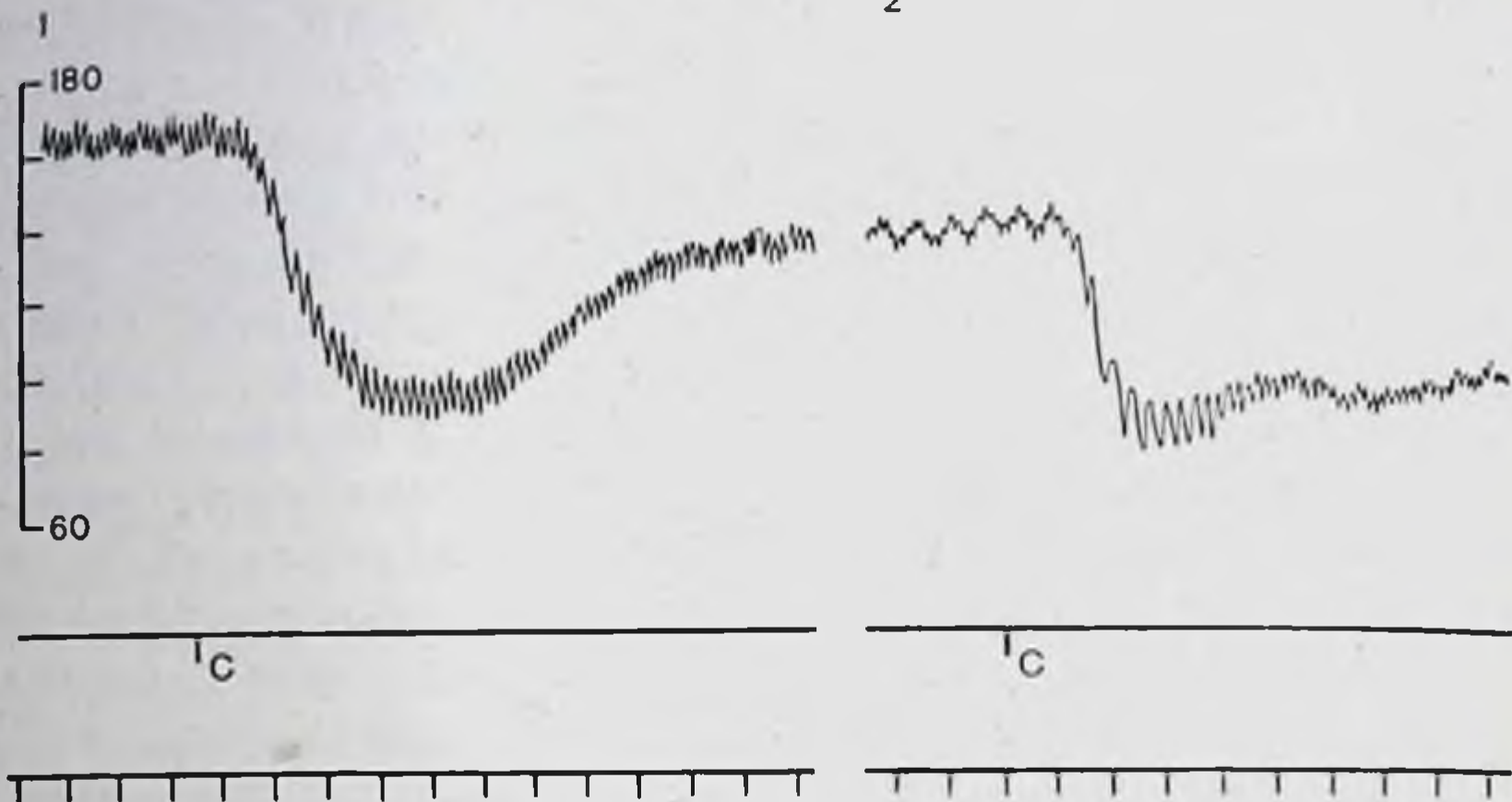


Рис. 16. Влияние морфина на рефлекторную брадикардию, вызванную серотонином. Серотонин (8 мкг/кг) вводили в полость левого желудочка сердца. Реакция на серотонин до (1) и через 5 мин (2) после внутривенного введения морфина. Опыт на наркотизированной кошке. Обозначения — см. рис. 12.

зываемые серотонином. Среди антагонистов М-типа наше внимание в первую очередь привлек морфин. В этой группе препаратов он изучен лучше других, есть доказательства его конкурентных взаимоотношений с серотонином, наконец, именно благодаря морфину удалось в свое время идентифицировать серотонинореактивные структуры М-типа. При выборе доз морфина мы учитывали данные Trendelenburg (1957), согласно которым морфин в дозах 20—200 мкг/кг (внутривенно) полностью угнетает у кошек М-серотонинореактивные структуры вегетативных ганглиев. В наших опытах, однако, морфин в дозах до 2 мг/кг (внутривенно) не оказывал определенного влияния на рефлекторную брадикардию, вызванную серотонином. В серии из 8 опытов, в которых серотонин вводили в полость левого желудочка сердца, морфин в дозе 2 мг/кг в 3 случаях усилил рефлекторную брадикардию (рис. 16), в 3 не оказал на нее никакого влияния и в 2 незначительно ее уменьшил.

Сходные данные получены в отношении влияния морфина на рефлекторные реакции (брадикардия и гипотензия), возникающие с рецепторов сердца и легких на другие раздражители (вератрин, долго хранившаяся сыворотка, пара-хлорфенилбигуанид), а также на электрическую стимуляцию центральных отрезков различных

нервных стволов (З. Н. Иванова, 1960, и др.). Очевидно, морфин в указанных дозах не оказывает выраженного депримирующего влияния на серотонинореактивные структуры, ответственные за депрессорный легочный и коронарный хеморефлексы. Встречающееся же в ряде опытов на фоне действия морфина усиление или угнетение рефлекторных реакций на серотонин и другие раздражители обусловлено многообразными центральными эффектами морфина. Такие же данные мы получили и в опытах с другим антагонистом М-типа — промедолом. Промедол при внутривенном введении полностью угнетает М-серотонинореактивные структуры ганглиев кошки в дозе 1 мг/кг (В. М. Куриленко, 1970). В наших опытах, однако, промедол в дозах до 2 мг/кг (внутривенно), так же как и морфин, не оказывал заметного влияния на рефлекторную брадикардию, вызванную серотонином.

Итак, морфин и промедол в дозах, в которых они полностью блокируют реакции вегетативных ганглиев на серотонин, не оказывают угнетающего влияния на рефлекторные реакции с рецепторов сердца и легких, вызванные серотонином. В связи с этим можно предполагать, что серотонинореактивные структуры, ответственные за указанные рефлекторные реакции, существенно отличаются не только от структур Д-типа, но и от структур М-типа. Это предположение получило дальнейшее подтверждение в серии опытов по изучению влияния на «серотониновые» хеморефлексы некоторых анестетиков.

Влияние анестетиков и новокаинамида на коронарный и депрессорный легочный хеморефлексы

Впервые способность новокаина угнетать хеморефлексы на серотонин была отмечена Schnieder и Yonkman (1954) при использовании анестетика в дозе 12 мг/кг внутривенно (меньшие дозы не использовали). Этот эффект расценивался как неспецифический, поскольку новокаин при внутривенном введении в дозах 3—15 мг/кг угнетает многие висцеро-висцеральные рефлексы в основном за счет влияния на их центральные и эфферентные звенья. Мнения о неспецифическом характере депримирующего влияния новокаина на «серотониновые» рефлексы придерживался и Jacob (1960). А. П. Гилев в 1963 г. показал, однако, что рефлекторную брадикардию на се-

ротонин новокаин угнетает не только в дозе 12 мг/кг, но и в дозе 1—2 мг/кг. Эти противоречивые факты послужили предпосылкой для более подробного исследования влияния анестетиков на хеморефлексы, вызванные серотонином.

Проведенные нами опыты показали, что новокаин при внутривенном введении вдвое повышает порог рефлекторной брадикардии на серотонин в дозе 0,25 (0,2 ÷ ÷ 0,3) мг/кг. Изучение избирательности действия серотонина выявило, что он в равной степени угнетает хеморефлексы на серотонин и фенилгуанидин и меньше влияет на рефлекторную брадикардию, вызванную салицилатом натрия. Данные об одинаковом влиянии новокаина на хеморефлексы, вызванные серотонином и фенилгуанидином, согласуются с предположениями о сходном механизме возникновения этих хеморефлексов. То, что новокаин угнетает рефлекс на салицилат натрия меньше, чем рефлекс на серотонин и фенилгуанидин, свидетельствует, очевидно, о различных первичных механизмах возникновения рефлексов на указанные раздражители.

О механизме угнетающего влияния новокаина на хеморефлексы, вызванные серотонином, можно сказать следующее. Эфферентное звено рефлексов на серотонин, фенилгуанидин и салицилат натрия совпадает, а депримирующее влияние на рефлексы, вызванные серотонином и фенилгуанидином, более выражено, чем соответствующее влияние на рефлекс, вызванный салицилатом натрия. Следовательно, угнетение рефлекса на серотонин в какой-то мере обусловлено влиянием новокаина на его афферентное или центральное звено. Предположение относительно влияния новокаина на центральное звено рефлексов на серотонин было отвергнуто А. П. Гилевым (1963) на основании опытов, в которых новокаин вводили в позвоночную артерию в дозе 1 мг/кг. В этих условиях анестетик не угнетал хеморефлексы на серотонин.

Сходные результаты были получены и в наших опытах при введении новокаина в дозе 1 мг/кг в восходящую аорту выше устьев коронарных сосудов. На рис. 17 и 18 представлены результаты опытов, свидетельствующие о различном влиянии на «серотониновые» рефлексы новокаина при его введении в вену и в восходящую аорту. Остается предположить, что новокаин способен угнетать хеморефлексы на серотонин в их афферентном звене. Связано ли это влияние с анестезирующими свойствами

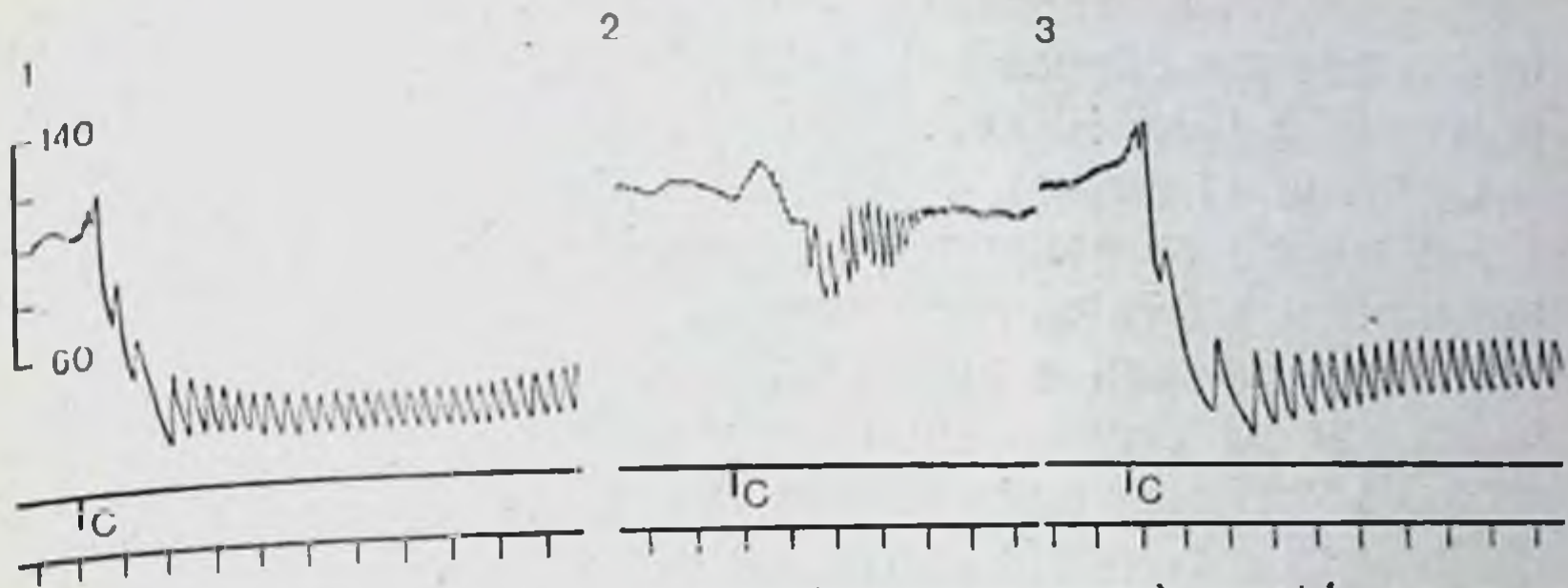


Рис. 17. Влияние новокаина (1 мг/кг внутривенно) на рефлексорную брадикардию, вызванную введением серотонина (15 мкг/кг внутривенно). Реакция на серотонин до (1), через 5 с (2) и через 35 мин после (3) введения новокаина. Опыт на наркотизированной кошке. Обозначения — см. рис. 12.

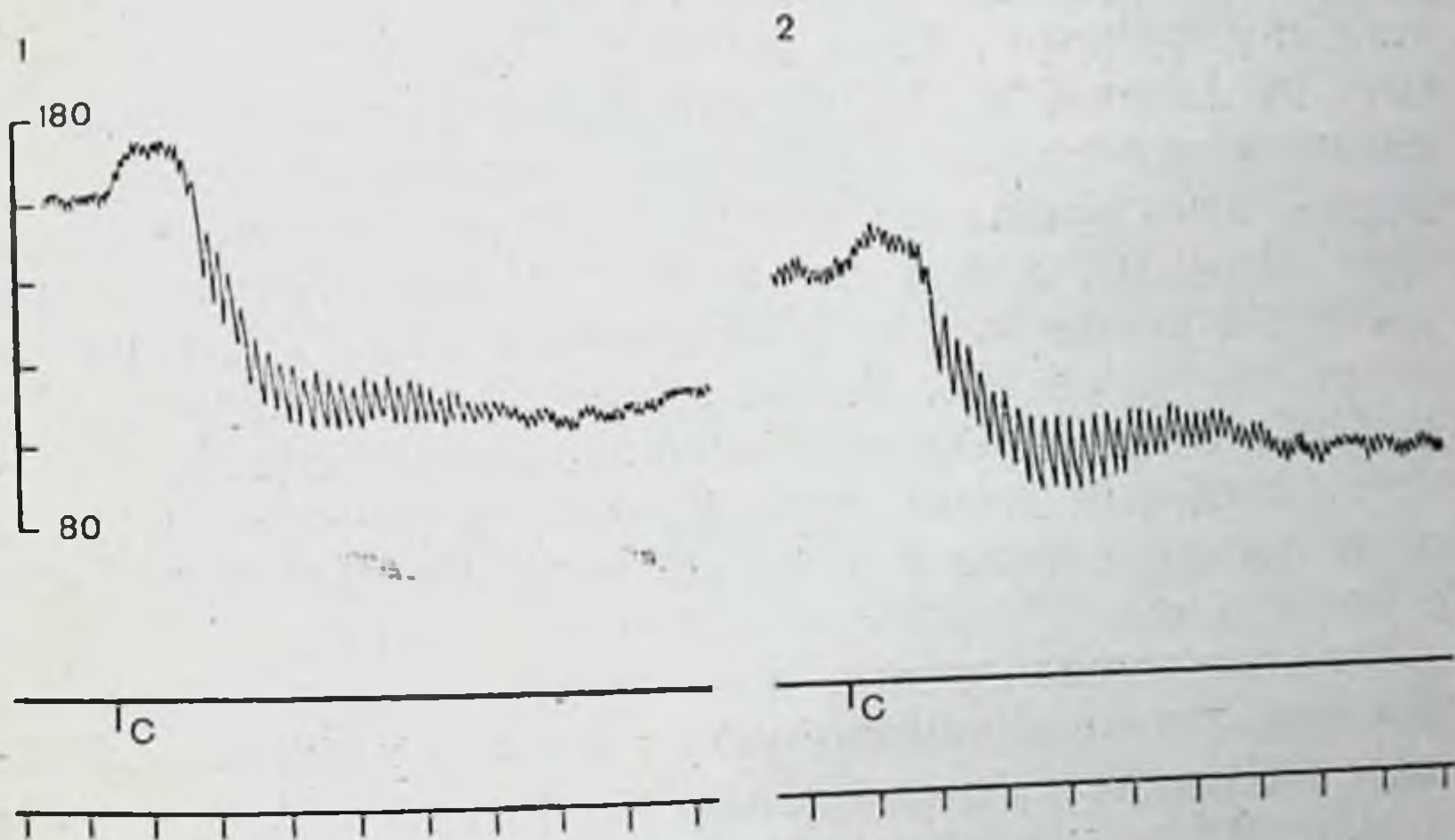


Рис. 18. Влияние новокаина (1 мг/кг в восходящую аорту) на рефлексорную брадикардию, вызванную серотонином (15 мкг/кг внутривенно). Реакция на серотонин до (1) и через 5 с (2) после введения новокаина. Опыт на наркотизированной кошке. Обозначения — см. рис. 12.

новокаина? Для того чтобы ответить на этот вопрос, мы исследовали влияние других анестетиков на хеморефлексы.

Проведенные опыты показали, что дикаин (1 мг/кг внутривенно) угнетает хеморефлексы на серотонин и финилгуанидин. До введения дикаина серотонин в наших опытах урежал частоту сердцебиений в среднем на 54%, а финилгуанидин — на 58,3%, а через 1 мин после введения дикаина средний процент урежения от серотонина

равнялся 19, а от фенилгуанидина — 15,8. Разность средних в первом случае составила 35 ($51,3 \div 18,7$), во втором — 42,5 ($61,2 \div 23,8$).

Совкаин (1 мг/кг), тримекаин (1—2 мг/кг) и ксикаин (1—2 мг/кг) не влияют на хеморефлексы, вызванные серотонином и фенилгуанидином.

Итак, новокаин в дозах 0,35—1 мг/кг угнетает хеморефлексы на серотонин и фенилгуанидин. Дикаин несколько уступает новокаину в этом отношении. Совкаин, тримекаин и ксикаин в дозах 1—2 мг/кг не угнетают хеморефлексы на серотонин и фенилгуанидин. Таким образом, между способностью препаратов угнетать эти хеморефлексы и анестезирующей активностью нет никакой зависимости¹. Можно думать поэтому, что новокаин конкурентно или неконкурентно блокирует серотонинореактивные структуры. Однако способность новокаина угнетать проведение в рефлекторной дуге и вне области серотонинореактивных структур, проявляющаяся, судя по результатам наших опытов с салицилатом натрия, уже в дозах 1—2 мг/кг, а в дозах 5—10 мг/кг приводящая к полной блокаде передачи возбуждения с блуждающего нерва на сердце (В. В. Закусов и М. К. Созина, 1954; В. П. Лебедев, 1958), не позволяет воспользоваться расчетом индексов ингибирования для выяснения возможного конкурентного характера антагонизма серотонина и новокаина.

Помимо вывода о том, что способность новокаина и дикаина угнетать хеморефлексы на серотонин не связана с их анестезирующими свойствами, опыты с совкаином, ксикаином и тримекаином позволили получить и другие интересные данные. С их помощью получено дополнительное доказательство того, что серотонинореактивные структуры, ответственные за рефлекторную брадикардию, вызванную серотонином, отличаются от структур М-типа: совкаин и ксикаин, которые в наших опытах не угнетали хеморефлексы на серотонин, по данным Sinha и West (1953), являются сильными антагонистами серотонина М-типа.

Полученные данные интересны и с практической точки зрения. Ксикаин и тримекаин широко применяют в

¹ Совкаин превосходит новокаин по различным видам анестезирующей активности в 15—500 раз, тримекаин — в 2—4 раза, ксикаин — в 2—5 раз (В. В. Закусов, 1953; Н. Т. Прянишникова, 1968).

клинике не только местно для обезболивания, но и внутривенно для лечения некоторых заболеваний. В ряде случаев этими препаратами заменяют новокаин. Очевидно, такая замена нецелесообразна при таких патологических состояниях, когда возникают нежелательные хеморефлексы на серотонин.

В заключение кратко рассмотрим влияние анестетиков на рефлекторную брадикардию, вызванную вератрином. Как отмечено в начале этой главы, сходные по форме рефлексы на вератрин и серотонин отличаются по механизму возникновения. Это положение подтверждено и в опытах с анестетиками: совкаин, ксикаин и тримекаин (в дозах 1—2 мг/кг внутривенно) в наших опытах не угнетали хеморефлексы на серотонин, но уменьшали хеморефлексы на вератрин. В серии из 8 опытов вератрин до введения ксикаина уменьшал частоту сердцебиений в среднем на 60,6%. Через одну минуту после введения ксикаина в дозе 2 мг/кг средний процент урежения снизился до 25. Разность средних составила 35,6 ($58,9 \div 12,3$). Способность ксикаина угнетать хеморефлексы на вератрин установил и Hirsch с соавт. (1954), а для совкаина сходные результаты получены Е. А. Мухиным (1967). Неодинаковое влияние совкаина, ксикаина и тримекаина на рефлекторную брадикардию, вызванную серотонином и вератрином, является дополнительным подтверждением различий в механизме возникновения хеморефлексов на эти раздражители. Причиной угнетения анестетиками хеморефлексов, вызванных вератрином, некоторые авторы считают их специфические антивератриновые свойства (А. П. Гилев, 1963; Е. А. Мухин, 1967, и др.).

Было интересно установить, какое влияние оказывает на «серотониновые» хеморефлексы близкий по строению к новокаину новокаинамид. Опыты показали, что новокаинамид угнетает хеморефлексы на серотонин, начиная с дозы 1 мг/кг внутривенно. До введения новокаинамида серотонин в наших опытах уменьшал частоту сердцебиений на 58% (в среднем из 6 опытов), а после введения новокаинамида (1 мг/кг) урежение сердцебиений от серотонина составляло 41%, разность средних — 17 ($31 \div 3$). Депримирующий эффект возникал тотчас после введения новокаинамида. Восстановление величины рефлексов наступало через 20—30 мин. На рис. 19

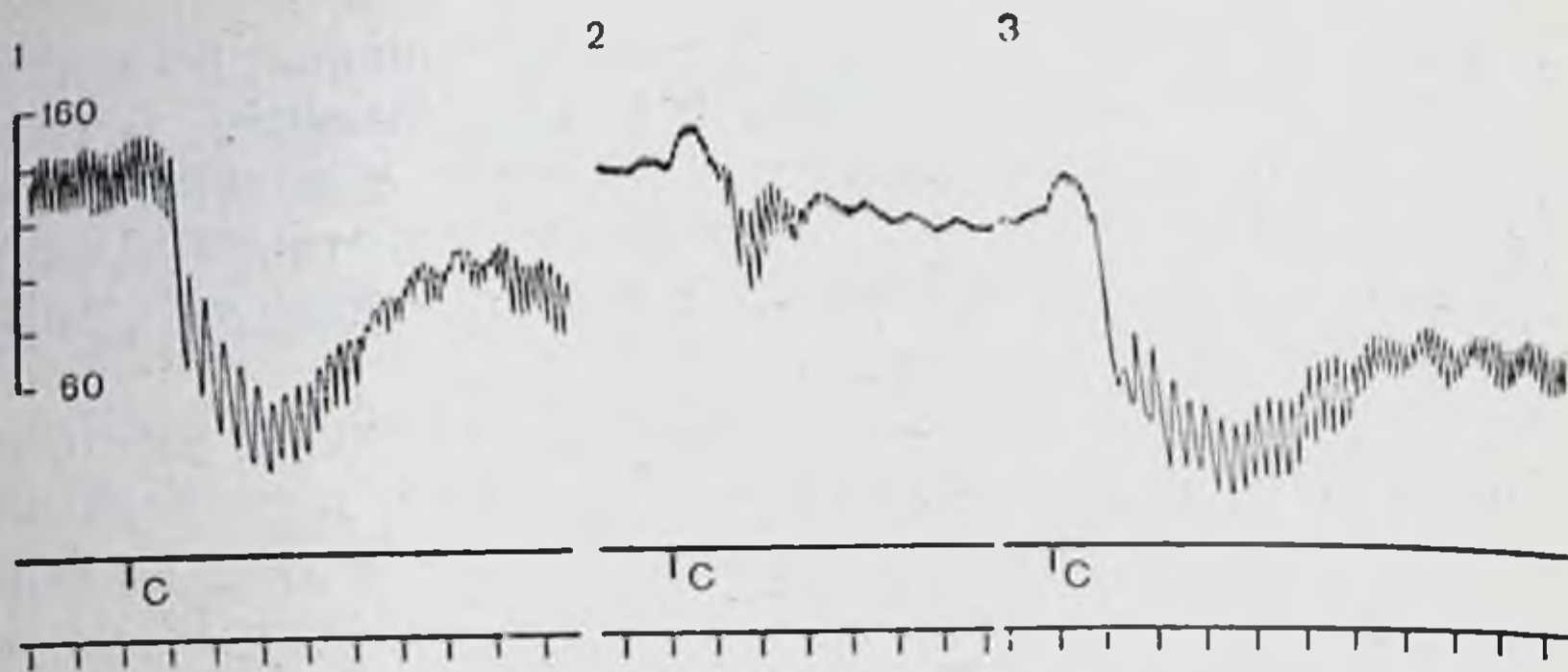


Рис. 19. Влияние новокаинамида (2 мг/кг) на рефлекторную брадикардию, вызванную серотонином. Серотонин (5 мкг/кг) вводили в полость левого желудочка сердца. Реакция на серотонин до (1), через 1 мин (2) и 40 мин (3) после введения новокаинамида. Опыт на наркотизированной кошке. Обозначения - - см. рис. 12.

представлены данные одного из опытов, в котором новокаинамид вводили внутривенно в дозе 2 мг/кг.

Депримирующий эффект новокаинамида нельзя объяснить его влиянием на эфферентное звено рефлекса, так как этот препарат ослабляет передачу импульсов с блуждающего нерва на сердце лишь в дозе 10 мг/кг (Ю. И. Сырнева, 1955). Способность угнетать рефлексы на серотонин не связана с влиянием новокаинамида на центральные звенья рефлекторной дуги. Об этом свидетельствует сопоставление результатов опытов, в которых серотонин вводили внутривенно через 5 с после инъекции новокаинамида в вену или в восходящую аорту выше устьев коронарных артерий. В первом случае наблюдали угнетение реакции на серотонин, во втором — депримирующего эффекта отметить не удавалось. Остается предположить, что угнетающий эффект новокаинамида в отношении рефлексов на серотонин, как и эффект новокаина, обусловлен влиянием на афферентное звено рефлексов. Это влияние, естественно, нельзя объяснить очень слабыми анестезирующими свойствами новокаинамида, если учесть все сказанное выше о совкаине, тримекаине и ксикаине. Можно думать, что новокаинамид в данном случае проявляет специфическое антисеротониновое действие.

Уточнению характера антагонизма препятствует невозможность увеличить дозы новокаинамида более чем в 5—7 раз без одновременного уменьшения проведения

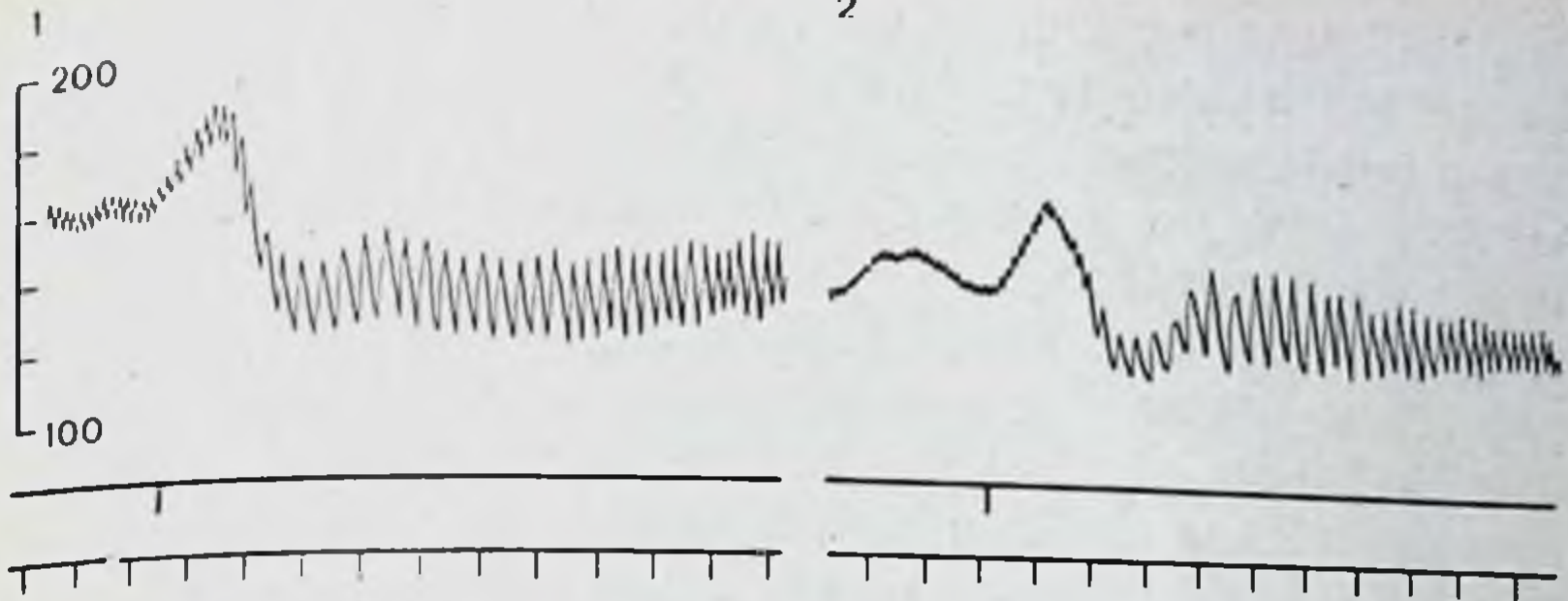


Рис. 20. Рефлекторная брадикардия на салицилат натрия (100 мкг/кг) до (1) и через 10 с после (2) внутривенного введения новокаинамида (2 мг/кг). Опыт на наркотизированной кошке. Обозначения — см. рис. 12.

в системе блуждающего нерва. Так или иначе, новокаинамид способен угнетать рефлекторные реакции на серотонин в их афферентном звене в дозах, в 25—50 раз меньших, чем те, в которых он купирует экспериментальные аритмии. Вероятно, антисеротониновая активность новокаинамида, проявляющаяся в клинике при использовании его в качестве противоаритмического средства, играет определенную роль в положительном эффекте при аритмиях, осложняющих инфаркт миокарда, операции на сердце и другие состояния, сопровождающиеся высвобождением серотонина. С этой точки зрения интересно сопоставить новокаинамид с хинидином, который, по данным А. П. Гилева (1963), даже в дозе 5 мг/кг не влияет на рефлексы, вызванные серотонином. Эти различия в действии хинидина и новокаинамида имеют, очевидно, определенное практическое значение. Полученные данные позволяют попытаться расширить показания к применению новокаинамида в клинике и рекомендовать его при состояниях, сопровождающихся хеморефлексами на серотонин.

Новокаинамид в дозах 1 и 2 мг/кг не оказывает заметного влияния на рефлексы, вызванные салицилатом натрия (рис. 20). Это лишний раз доказывает различия в механизме возникновения рефлексов на салицилат натрия и серотонин. Рефлексы с рецепторов сердца и легких на вератрин новокаинамид угнетает еще больше, чем рефлексы на серотонин. Новокаинамид в дозе 2 мг/кг вызвал полное угнетение рефлексов на серотонин лишь в 2 из 8 опытов, а в такой же серии опытов с вератри-

ном рефлекс полностью подавлялся во всех без исключения экспериментах. Таким образом, результаты опытов с новокаином подтверждают гипотезу Крауег и George (1951) о том, что антиаритмическим средствам присущи и антривератриновые свойства.

Итак, новокаиномид неодинаково влияет на хеморефлексы, вызванные серотонином, салицилатом натрия и вератрином. Для нас наиболее интересна способность новокаиномада блокировать хеморефлексы на серотонин в их афферентном звене. Однако необходимо подчеркнуть, что в общем по способности угнетать рефлексы на серотонин новокаиномид уступает новокаину. Доза, в которой новокаин вдвое повышает порог рефлекторной брадикардии на серотонин, составляет 0,25 (0,2÷0,3 мг/кг), а для новокаиномада она равна 0,9 (1,22÷0,58) мг/кг (внутривенно).

Влияние БАС и 2-метил-3-этил-5-аминоиндола на коронарный и депрессорный легочный хеморефлексы

БАС (BAS), или 1-бензил-2-метил-5-метокситриптамин, привлек наше внимание ввиду некоторого своеобразия антисеротонинового действия. БАС является слабым блокатором структур Д-типа и уступает в этом отношении LSD-25 в 200 и более раз (см. с. 48). Структуры М-типа он не блокирует (В. М. Куриленко, 1970; Gyegtek, 1964). Однако в дозах 4—6 мг/кг БАС значительно уменьшает гипертензивную реакцию на серотонин у собак (Jacob, Czigga, 1960; Michaud, 1968), в происхождении которой немалую роль играют рефлексы на серотонин с рецепторов каротидно-аортальной зоны. У человека БАС угнетает тахипноэ, возникшее в ответ на введение серотонина, т. е. реакцию, также имеющую рефлекторный характер (Hollander e. a., 1957). Мы решили выяснить, как влияет БАС на брадикардию, обусловленную депрессорным легочным и коронарным хеморефлексами на серотонин. Jacob и Czigga (1960) показали, что БАС не угнетает брадикардию, вызванную серотонином у собак. Однако механизм этой реакции на серотонин у собак не обусловлен коронарным и депрессорным легочным хеморефлексами (Dawes, Comroe, 1954) и, следовательно, данные Jacob и Czigga (1960) не отражают характера влияния БАС на серотониноре-

активные структуры, ответственные за возникновение указанных хеморефлексов.

БАС мы применяли внутривенно в дозах 4—6 мг/кг (при использовании доз, превышающих 10 мг/кг, возникают гипотензия и нарушения сердечного ритма). Проведенные опыты показали, что БАС (4 мг/кг) вызывает очень кратковременное ослабление рефлекторной брадикардии на серотонин. В серии из 5 опытов серотонин до введения БАС вызывал урежение сердцебиений в среднем на 56%, а через 1 мин после введения БАС среднее урежение, вызываемое серотонином, составляло 28%. Через 5—10 мин после введения БАС, т. е. именно в то время, когда проявляются его Д-антисеротониновые свойства, величина рефлекторных реакций восстанавливается. Аналогично влияет БАС на рефлексы, вызываемые салицилатом натрия. Поскольку первичные механизмы возникновения брадикардии на серотонин и салицилат натрия различны, сходное влияние БАС на брадикардию, вызванную этими раздражителями, нельзя объяснить способностью БАС оказывать заметный депримирующий эффект на структуры, ответственные за коронарный и депрессорный легочный хеморефлексы на серотонин. Очевидно, незначительное угнетающее влияние БАС в отношении рефлексов обусловлено присущими этому препарату центральными депримирующими (Wilkins, 1956) и н-холинолитическими свойствами (Michaud, 1968).

В поисках препаратов, способных блокировать серотонинореактивные структуры, ответственные за коронарный и депрессорный легочный хеморефлексы, мы обратили внимание на сообщение Соггое с соавт. (1953) о том, что 2-метил-3-этил-5-аминоиндол (МЭА) угнетает у кошек такие эффекты серотонина, как апноэ, брадикардия, гипотензия, бронхоспазм и увеличение давления в полости правого желудочка сердца. Мы повторили опыты Соггое и убедились в том, что МЭА действительно угнетает брадикардию, обусловленную коронарным и депрессорным легочным хеморефлексами на серотонин. Однако депримирующий эффект наблюдается лишь при использовании очень больших доз МЭА (20 мг/кг внутривенно), близких к максимально переносимым, при этом рефлексы незначительно уменьшаются лишь на 30—60 с. В серии из 6 опытов серотонин до введения

МЭА вызывал урежение сердцебиений в среднем на 35%, а через 30 с после внутривенного введения антагониста (20 мг/кг) — на 15% от исходного.

К сожалению, выяснить характер антагонизма для этого препарата с помощью изучения индексов ингибирования невозможно, так как он начинает проявлять свое действие только в субтоксических дозах. Тем не менее есть основания полагать, что МЭА оказывает слабый, но все же специфичный антисеротониновый эффект, обусловленный блокадой различных серотонинореактивных структур, в том числе тех, которые ответственны за коронарный и депрессорный легочный хеморефлекс. В пользу такого предположения свидетельствует способность МЭА угнетать не только рефлекторную брадикардию на серотонин, но и апноэ, бронхоспазм, прессорные и депрессорные реакции в малом и большом круге кровообращения (Woolley, Shaw, 1952; Comroe e. a., 1953), а также структурная близость серотонина и МЭА.

Новый антагонист серотонина типиндол и его влияние на коронарный и депрессорный легочный хеморефлекс

Приведенные в предыдущих разделах данные убедительно показывают, что структуры, ответственные за брадикардию, обусловленную коронарным и депрессорным легочным хеморефлексом у кошек, существенно отличаются от Д- и М-серотонинореактивных структур. Возникло предположение, что в данном случае мы имеем дело с каким-то неизвестным типом тканевых рецепторов.

Наиболее достоверным способом идентификации рецептивных структур является изыскание соответствующих конкурентных антагонистов (И. В. Комиссаров, 1969; М. Я. Михельсон, Э. В. Зеймаль, 1970; Paton, 1970, и др.), которые служат как бы индикаторами определенного типа рецепторов.

При поисках антагонистов, способных блокировать структуры, ответственные за возникновение хеморефлексов на серотонин, было отмечено, что такой способностью, возможно, обладают МЭА и новокаин. Однако, недостаточная избирательность действия или малая терапевтическая широта препаратов не позволяют получить

убедительные доказательства их непосредственного взаимодействия со структурами, которые ответственны за брадикардию, обусловленную коронарным и депрессорным легочным хеморефлексами на серотонин. Можно было попытаться однако использовать некоторые черты строения новокаина и аминоиндола при направленном синтезе новых веществ — потенциальных конкурентных антагонистов серотонина в отношении серотонинореактивных структур сердечно-легочной рефлексогенной зоны.

Синтез соответствующих производных был осуществлен в Институте фармакологии АМН СССР Н. Ф. Кучеровой, Л. А. Аксановой и Л. М. Шарковой (Н. Ф. Кучерова и др., 1962; Л. А. Аксанова и др., 1968). Синтезированные соединения (см. табл. 8) оказались активными блокаторами изучаемых серотонинореактивных структур. Из этих препаратов особенно подробно был изучен и сыграл наибольшую роль в формировании представлений о новом типе серотонинореактивных структур препарат, получивший название «типиндол».

Типиндол — хлоргидрат диметиламиноэтилового эфира 1,3,4,5-тетрагидротиопирано-[4,3-в]-индолкарбоновой-8 кислоты (см. табл. 8) — представляет собой белое кристаллическое вещество с температурой плавления 206—208°C, хорошо растворимое в воде. Эмпирическая формула $C_{16}H_{20}N_2O_2S \cdot HCl$. Относительная молекулярная масса 340,86. Типиндол был синтезирован Н. Ф. Кучеровой с соавт. в 1962 г.

Опыты показали, что брадикардия, вызванная серотонином, уменьшается типиндолом в дозах 0,2—0,3 мг/кг и более (внутривенно). Типиндол (1 мг/кг) резко угнетает брадикардию (рис. 21). В серии из 6 опытов серотонин при введении в полость левого желудочка сердца уменьшал частоту сердцебиений в среднем на 57,7%, а через 30 с после внутривенного введения типиндола (1 мг/кг) среднее урежение в ответ на серотонин составляло 6,6%. Разность средних равнялась 50,8 (43,5—58,1). Угнетение рефлексов возникает тотчас после введения типиндола (серотонин, введенный через 2—3 с после типиндола, не вызывает обычной реакции). Депримирующий эффект длится 20—30 мин.

Угнетение типиндолом рефлексов на серотонин не связано с влиянием антагониста на центральные или эфферентные звенья рефлексов. Об этом свидетельству-

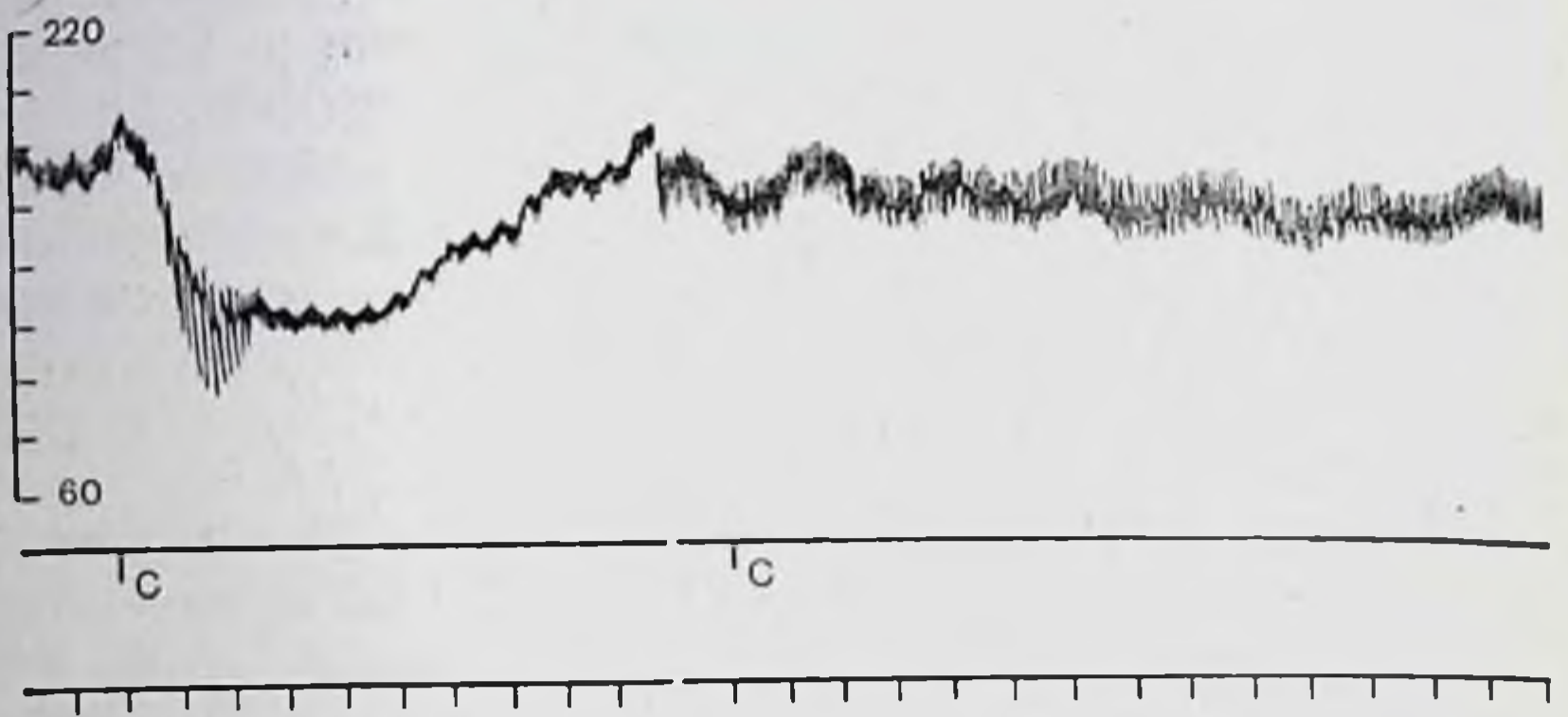


Рис. 21. Влияние типиндола (1 мг/кг внутривенно) на рефлекторную брадикардию, вызванную серотонином (7 мкг/кг) в полость левого желудочка). Опыт на наркотизированной кошке.

1 — до; 2 — через 30 с после введения типиндола. Обозначения — см. рис. 12.

ют наши опыты, в которых типиндол даже в дозе 5 мг/кг (внутривенно) не угнетал рефлекторную брадикардию, возникающую при электрической стимуляции центрального или периферического отрезка шейного отдела блуждающего нерва. Не угнетает типиндол и рефлекторную брадикардию на серотонин в случаях, когда серотонин вводят внутривенно тотчас вслед за введением типиндола в восходящую аорту выше устьев коронарных артерий. Следовательно, депримирующий эффект типиндола по отношению к хеморефлексам, вызванным серотонином, не обусловлен влиянием антагониста на эфферентное или центральное звено рефлексов. Большая избирательность действия типиндола позволяла выяснить характер его антагонизма с серотонином с помощью индексов ингибирования.

С этой целью была проведена специальная серия опытов. Для определения индексов ингибирования отбирали объекты с низким порогом рефлекторной реакции и четкой зависимостью эффекта от дозы, что давало возможность рассчитывать на достаточно точное определение индекса ингибирования в большом диапазоне комбинируемых доз серотонина и антагониста. В первых опытах данной серии определить индекс ингибирования удавалось отнюдь не каждый раз, так как мы могли ввести на фоне типиндола серотонин лишь в одной дозе, а второе введение допустимо не ранее чем через 15—30 мин. В таких условиях мы сначала получали реакции, то большие, то меньшие той, которую вызывал серотонин в дозе 6 мкг/кг до введения типиндола. Эти опыты имели лишь ориентиро-

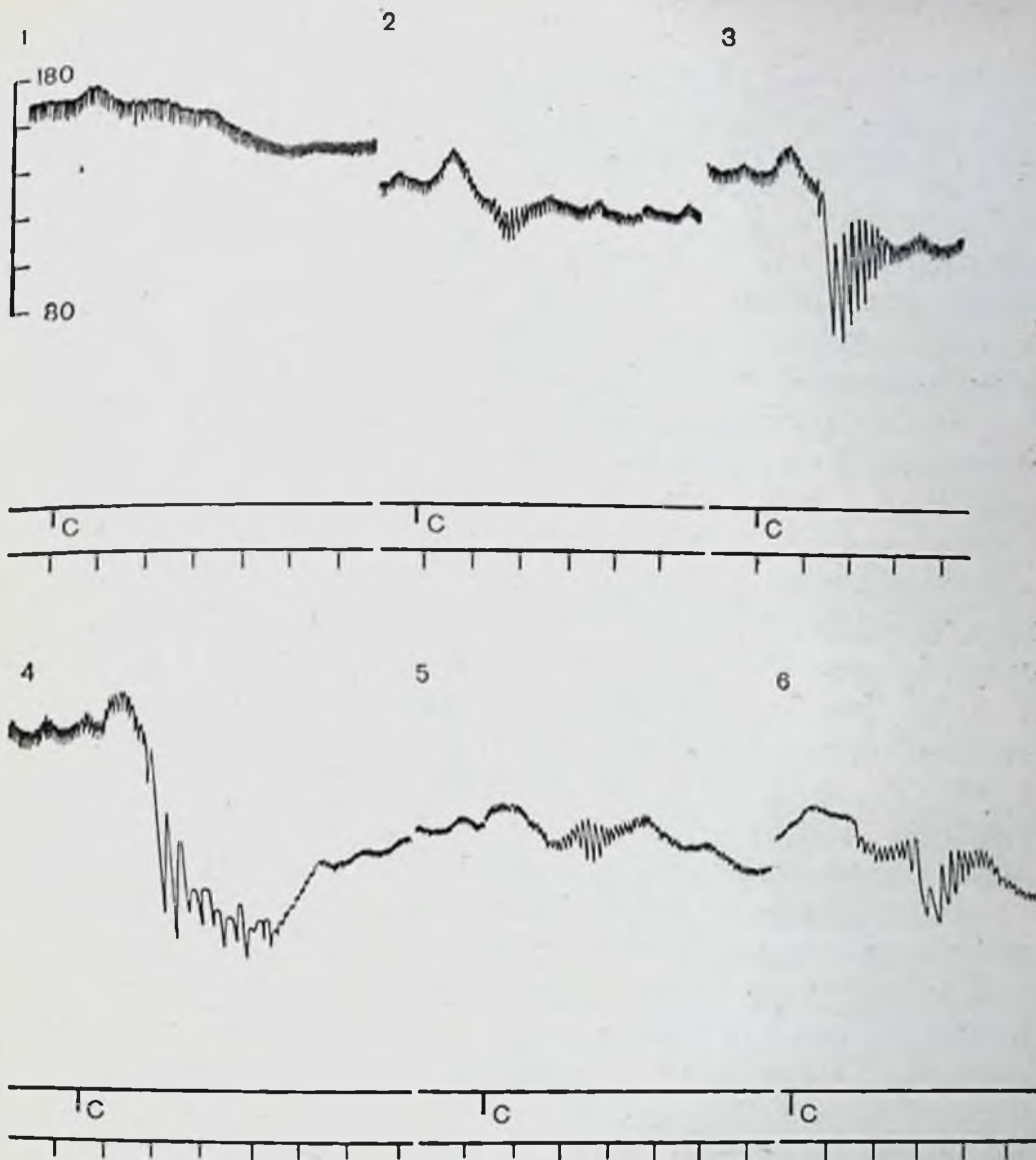


Рис. 22. Влияние типиндола на рефлекторную брадикардию, вызванную серотонином (оба вещества вводили внутривенно). Реакции на серотонин в дозах 4 мкг/кг (1), 6 мкг/кг (2), 8 мкг/кг (3), 11 мкг/кг (4) до введения типиндола и реакции на серотонин в дозе 11 мкг/кг через 30 с (5) и 20 мин (6) после введения типиндола (300 мкг/кг). Опыт на наркотизированной кошке. Обозначения — см. рис. 12.

вочное значение. Они помогли определить дозу серотонина, в которой он на фоне введения 300 мкг/кг типиндола вызывает такую же реакцию, как в дозе 6 мкг/кг до введения типиндола. Эта доза серотонина в среднем из 5 опытов оказалась равной 10,5 мкг/кг, а соответствующий индекс ингибирования — 0,015.

Данные одного из опытов серии приведены на рис. 22. В этом опыте серотонин в дозе 4 мкг/кг не вызывал урежения сердечбиений, в дозе 6 мкг/кг урежал их на 35%, в дозе 8 мкг/кг — на 60%, в дозе 11 мкг/кг — на 75% от исходного. Через 30 с после введения 0,3 мг/кг типиндола серотонин в дозе 11 мкг/кг вызывал урежение сердечбиений на 35% от исходного. Через 20 мин реакция на серотонин начала восстанавливаться. Индекс ингибирования в данном

случае равен $\frac{11-6}{300} = 0,016$. В следующих сериях опытов увеличивали дозу типиндола до 0,6; 2 и 3 мг/кг. опыты показали, что индекс ингибирования при этом оставался постоянным.

Постоянство индекса ингибирования для комбинации типиндол — серотонин свидетельствует о конкурентном характере антагонизма. Можно считать, что типиндол в данном случае взаимодействует с теми же первичными реактивными структурами, что и серотонин.

Итак, типиндол конкурентно блокирует структуры, ответственные за возникновение брадикардии с рецепторов сердца и легких при введении серотонина. Какое влияние он оказывает на рефлексы, вызванные другими раздражителями? опыты показали, что рефлекторная брадикардия, возникающая при введении салицилата натрия, не угнетается типиндолом даже в дозах 5—7 мг/кг. Это подтверждает полученные ранее данные о высокой избирательности действия типиндола, отсутствии у него М- и Н-холинолитических свойств и способности угнетать центральные звенья кардио-кардиальных рефлексов. Результаты опытов этой серии, кроме того, окончательно доказывают, что салицилат натрия вызывает рефлексы с иных реактивных структур, чем серотонин.

В следующей серии опытов типиндол гораздо слабее влиял на рефлексы, вызванные вератрином, по сравнению с рефлексами на серотонин. Полного угнетения «вератриновых» рефлексов не удается достигнуть даже при введении типиндола в дозе 5 мг/кг (внутривенно). Результаты этих опытов согласуются с фактами, свидетельствующими о различном первичном механизме возникновения рефлексов на серотонин и вератрин. У типиндола слабое антивератриновое влияние сочетается со столь же слабыми антиаритмическими свойствами (эти свойства были выявлены З. П. Сеновой в опытах на изолированном ушке предсердия кролика).

Рефлексы на фенилгуанидин и α -нафтилбигуанид типиндол в дозе 1 мг/кг (внутривенно) блокирует практически полностью.

Ряд фактов, отмеченных ранее, позволяет предполагать, что производные гуанидина, бигуанида и серотонин вызывают хеморефлексы в результате взаимодействия с одними и теми же молекулярными структурами клеток. Конкурентный характер антагонизма типиндола с серотонином давал возможность проверить это

предположение. Для этой цели мы решили сопоставить величины доз A_2 для комбинаций типиндол-серотонин и типиндол- α -нафтилбигуанид. Концентрация антагониста A_2 постоянна для каждого типа рецепторов. Если бы в одинаковых условиях опыта дозы A_2 для комбинации серотонин — типиндол и α -нафтилбигуанид-типиндол совпадали, это явилось бы существенным аргументом в пользу идентичности структур, ответственных за возникновение коронарного и депрессорного легочного хеморефлексов на эти раздражители¹. Дозу A_2 для типиндола мы определили как на основании ранее полученного индекса ингибирования, так и экспериментальным путем.

Для комбинации типиндол — серотонин оказалось характерным (см. с. 133) соотношение

$$\frac{x-6}{y} = 0,015,$$

где y — доза типиндола в мкг/кг, x — доза серотонина в мкг/кг, в которой он вызывает в присутствии антагониста такой же эффект, какой вызывал серотонин в дозе 6 мкг/кг до введения типиндола. В таком случае для дозы серотонина, вдвое превышающей 6 мкг/кг (12 мкг/кг), должно быть справедливо следующее равенство:

$$\frac{12-6}{y} = 0,015,$$

откуда $y=0,4$ мкг/кг, что должно соответствовать дозе типиндола A_2 . На рис. 23 представлен один из опытов, в которых непосредственно определяли дозу A_2 .

Опыт начинали с установления пороговой дозы, в которой серотонин вызывает брадикардию. В данном случае такая доза соответствовала 8 мкг/кг. Серотонин в дозе 7 мкг/кг не вызывал уменьшения частоты сердцебиений. Через 30 мин был введен типиндол (0,6 мг/кг) и через 30 с после этого — серотонин (16 мкг/кг). Полученная реакция оказалась значительно меньше той, которая возникла в начале опыта в ответ на введение 8 мкг/кг серотонина. Следовательно, доза A_2 для типиндола меньше 0,6 мг/кг. Через 1 ч типиндол ввели в дозе 0,2 мг/кг. Серотонин (16 мкг/кг) на фоне действия этой дозы типиндола вызвал большее урежение сердцебиений, чем в первой реакции. Еще через 1 ч типиндол ввели в дозе 0,4 мг/кг, а через 30 с после этого вновь ввели серотонин (16 мкг/кг). На этот раз получено урежение сердцебиений, сходное с тем, которое вызывал серотонин в дозе 8 мкг/кг до введения типиндола. Доза типиндола 0,4 мкг/кг в данном случае учитывалась как доза A_2 . Более или менее точного совпадения величины реакций на одинарную дозу агониста в отсутствие антагониста и двой-

¹ Мы не использовали подобный прием для идентификации структур, ответственных за хеморефлексы на вератрин и салицилат натрия, так как их отличия от серотонинореактивных структур можно было выявить и более грубыми методами.

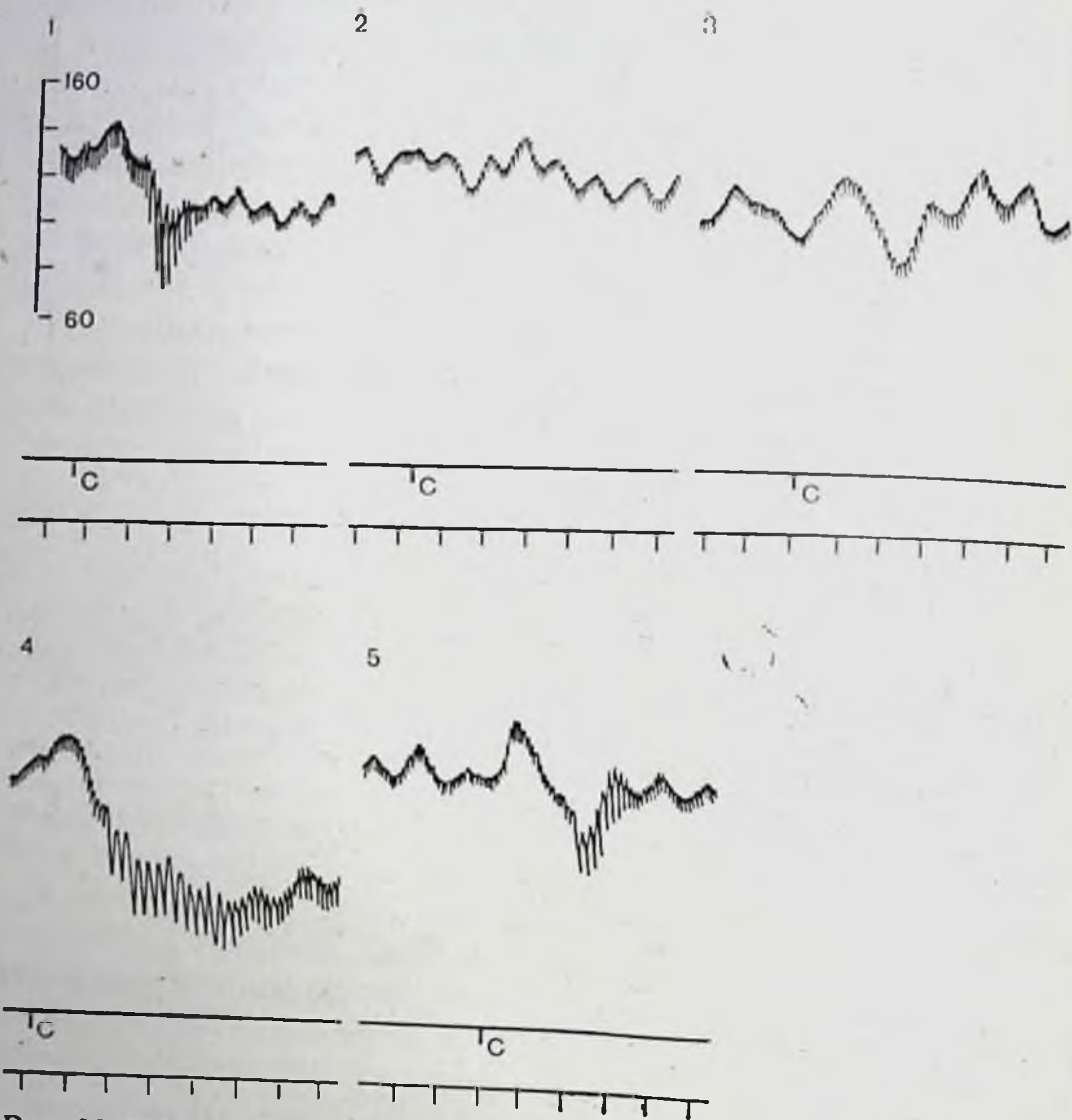


Рис. 23. Влияние типиндола на рефлекторную брадикардию, вызываемую серотонином (оба вещества вводили внутривенно). Реакции на серотонин в дозах 8 мкг/кг (1) и 7 мкг/кг (2) до введения типиндола и реакции на серотонин в дозе 16 мкг/кг через 30 с после введения типиндола в дозах 0,6 мг/кг (3), 0,2 мг/кг (4), 0,4 мг/кг (5). Опыт на наркотизированной кошке. Обозначения — см. рис. 12.

ную — на его фоне, естественно, удавалось достигнуть не во всех опытах. Нередко на фоне антагониста мы получали реакции, одна из которых была несколько больше, другая — меньше искомой. В таких случаях A_2 определяли методом графической интерполяции, так же как определяли pA_2 Schild (1947), Gaddum с соавт. (1955) и др. По оси ординат откладывали проценты уменьшения частоты сердцебиений, получаемые при введении агониста в двойной дозе на фоне различных доз антагониста, по оси ординат — соответствующие им дозы антагониста в логарифмической шкале. По такому графику находили искомую дозу антагониста A_2 .

Опыты по определению дозы A_2 показали, что для комбинации типиндол — серотонин она равна 0,35

(0,27÷0,43) мг/кг. Для комбинации α -нафтилбигуанид—типиндол доза A_2 равна 0,4 (0,37÷0,43) мг/кг. Таким образом, различие величин A_2 для комбинаций серотонин — типиндол и α -нафтилбигуанид — типиндол статистически не значимо. Этот факт является веским аргументом в пользу идентичности структур, ответственных за рефлекторную брадикардию, вызванную серотонином и производными гуанидина.

T-серотонинореактивные структуры

Структуры, ответственные за рефлекторную брадикардию при введении серотонина у кошек, как показано выше, существенно отличаются от ранее описанных серотонинореактивных структур Д- и М-типа. Они не блокируются LSD-25, лизенилом, цепентилом, дигидроэрготоксином в дозах, в которых эти антагонисты угнетают Д-серотонинореактивные структуры. Их не угнетают также морфин и промедол в дозах, в которых эти препараты блокируют серотонинореактивные структуры М-типа. Хеморефлексы на серотонин не угнетают и такие М-антагонисты, как совкаин и ксилокаин. Структуры, ответственные за брадикардию, обусловленную коронарным и депрессорным легочным хеморефлексами на серотонин, конкурентно блокируются типиндолом в дозах 0,3—1 мг/кг, в которых этот препарат не угнетает у кошек эффекты, обусловленные возбуждением серотонинореактивных структур Д- и М-типа (см. гл. II, III). Эти факты дают основание считать, что указанные хеморефлексы на серотонин возникают со структур, отличающихся от серотонинореактивных структур Д- и М-типа.

Являются ли структуры, ответственные за брадикардию, обусловленную коронарным и депрессорным легочным хеморефлексами, новым типом серотонинореактивных структур или они аналогичны одному из уже известных типов тканевых рецепторов? Против предположения об участии холино-, адрено-, гистамино- или кининореактивных структур в механизме возникновения коронарного и депрессорного легочного хеморефлексов на серотонин говорит то, что серотонин является одним из наиболее активных веществ, вызывающих эти хеморефлексы. Катехоламины и никотин вызывают у кошек очень слабую и непостоянную рефлекторную брадикардию. Под влиянием гистамина и брадикинина вообще не

возникает сходных по проявлениям рефлексов (Т. С. Пасхина, 1966; Dawes, Comroe, 1954; Aviado, Schmidt, 1955).

Однако, как мы уже неоднократно подчеркивали, вопрос об идентичности или разнородности реактивных структур достовернее всего можно решить с помощью конкурентных антагонистов. В связи с этим кратко обобщим данные о влиянии типиндола на холино-, адрено-, гистамино- и кининореактивные структуры. Типиндол в дозе 5 мг/кг не угнетает у кошек М-холиноореактивные структуры. Это видно из того, что типиндол не уменьшает реакции, возникающие при раздражении периферического отрезка блуждающего нерва и введении ацетилхолина. В концентрациях меньше $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл типиндол не влияет на «ацетилхолиновые» сокращения изолированных отрезков тонкой кишки морской свинки и матки крысы (см. гл. II, III). Типиндол (5 мг/кг) не угнетает у кошек н-холиноореактивные структуры вегетативных ганглиев. Об этом можно судить по результатам опытов, в которых изучали влияние типиндола на ганглиостимулирующий эффект никотина и реакцию, возникающую при раздражении периферического отрезка блуждающего нерва. В дозах до 50 мг/кг (внутривенно) типиндол не оказывает заметного курареподобного действия. Типиндол (5 мг/кг) не уменьшает у кошек бронхоспазм и реакцию артериального давления на гистамин, в концентрациях до $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл не влияет на реакцию изолированной кишки морской свинки на гистамин (см. гл. II, III). Типиндол (3 мг/кг) не оказывает влияние на α - и β -адренорецепторы: не угнетает реакции артериального давления на внутривенное введение адреналина (5—10 мкг/кг), нор-адреналина (5—10 мкг/кг), изадрина (2—5 мкг/кг). Типиндол не угнетает эффекты брадикинина (см. гл. II).

Отличие структур, ответственных за брадикардию, обусловленную депрессорным легочным и коронарным хеморефлексами на серотонин, от адренореактивных структур подтверждается и результатами опытов с дигидроэрготоксином (см. с. 119) и индералом (см. с. 168). Эти вещества в дозах, в которых они блокируют α - и β -адренорецепторы, не угнетают хеморефлексы на серотонин.

Атропин и ганглиоблокаторы, как будет показано ниже (см. гл. V), также не блокируют описываемые струк-

туры. В главе V приведены данные о том, что эти структуры не угнетаются и антагонистом гистамина и брадикинина ципрогентадином.

Структуры, ответственные за брадикардию, обусловленную коронарным и депрессорным легочным хеморефлексами на серотонин, судя по чувствительности к блокирующим агентам, отличаются от известных адрено-, холино-, гистамино- и кининореактивных структур, а также от обоих ранее описанных типов (Д- и М-) серотонинореактивных структур. Мы выделили эти структуры под самостоятельным названием «Т-серотонинореактивные структуры» (И. Н. Пидевич, 1965). Название, как и в случае М- и Д-серотонинореактивных структур, дано по начальной букве первого из антагонистов, для которого была доказана способность блокировать соответствующие структуры. В данном случае таким антагонистом оказался типиндол.

Фармакологическим признаком Т-серотонинореактивных структур является их относительная резистентность к блокирующему действию морфина и производных лизергиновой кислоты и высокая чувствительность к типиндолу. Есть основания полагать, что производные гуанидина и бигуанида являются агонистами серотонина в отношении не только структур М-, но и Т-типа. Возникновение хеморефлексов на вератрин и салицилат натрия не связано с возбуждением Т-серотонинореактивных структур.

Продукт метаболизма серотонина мексамин является парциальным агонистом серотонина в отношении структур Д-типа (см. гл. II). По способности стимулировать гладкомышечные органы мексамин уступает серотонину в 10 раз. На М-серотонинореактивные структуры мексамин не влияет в дозах, в 80 раз превышающих эффективные для серотонина (см. гл. III). Как показали опыты, проведенные нами совместно с Л. М. Деминой, мексамин не влияет на структуры Т-типа в дозах, в 100 раз превышающих дозы, в которых вызывает рефлекс серотонин. Брадикардия, которую мексамин вызывает у кошек при внутривенном введении в дозах 1—4 мг/кг, не угнетается типиндолом. В меньших дозах мексамин не изменяет частоту сердцебиений. Таким образом, по чувствительности к мексамину Т-структуры, как и структуры М-типа, отличаются от Д-серотонинореактивных.

Изучение Т-антисеротониновой активности производных тиопираноиндола, диалкилиндола, тетрагидрокарбазола и бензофурана

Т-серотонинореактивные структуры, высокочувствительны к блокирующему действию типиндола. Какие элементы его молекулы особенно важны для взаимодействия с этими структурами, какова зависимость между строением и Т-антисеротониновой активностью веществ? Первые сведения для ответа на этот вопрос дало сопоставление депримирующей активности типиндола в отношении рефлекторной брадикардии на серотонин с аналогичной способностью ряда веществ, отличающихся по строению от типиндола.

Были использованы некоторые препараты, синтезированные в Институте фармакологии АМН СССР Н. К. Кочетковым и соавт. (1959), Н. Ф. Кучеровой и соавт. (1962, 1971) и Л. А. Аксановой и соавт. (1968) (табл. 7).

Т-антисеротониновую активность этих препаратов исследовали на наркотизированных кошках на примере «серотониновой» брадикардии и оценивали по дозе A_2 . На основании доз A_2 рассчитывали относительную активность препаратов по сравнению с активностью типиндола, принятой за единицу (с учетом молекулярной массы). Дозу A_2 антагонистов определяли через 30 с после их введения, что соответствовало, как показали предварительные опыты, периоду максимальной Т-антисеротониновой активности исследованных препаратов. Был проведен анализ, подтвердивший, что способность веществ угнетать «серотониновую» брадикардию не обусловлена их влиянием на центральные или эфферентные звенья рефлекса.

Как видно из табл. 7, способность производных индола угнетать рефлекторную брадикардию на серотонин практически не изменяется при переходе от производных тиопираноиндола к производным диалкилиндола и тетрагидрокарбазола. Эта активность усиливается при замещении водорода при индольном азоте на метильную группу. Активность уменьшается при замещении того же водорода на бензильную и диметиламиноэтильную группы, при переходе к производным тетрагидро- γ -карболина и в особенности к соответствующим кислородным изостерам — производным бензофурана, а также

при удалении аминогруппы боковой цепи. Активность резко возрастает при переходе от типиндола к его четвертичному аналогу.

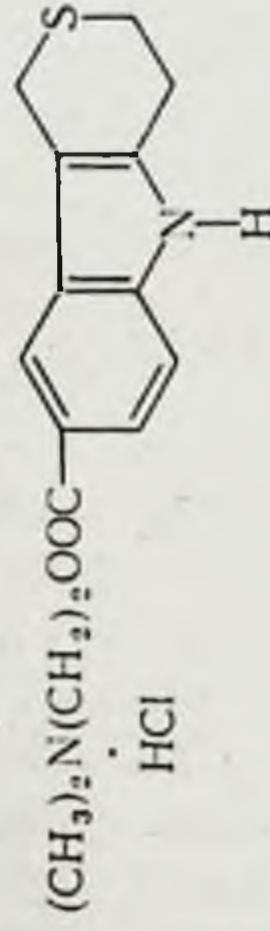
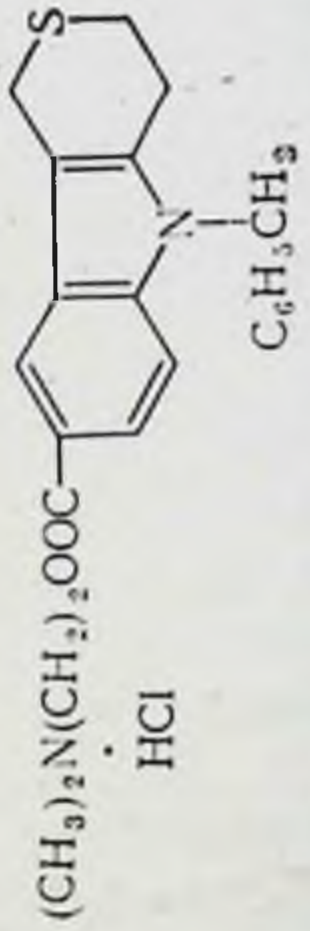
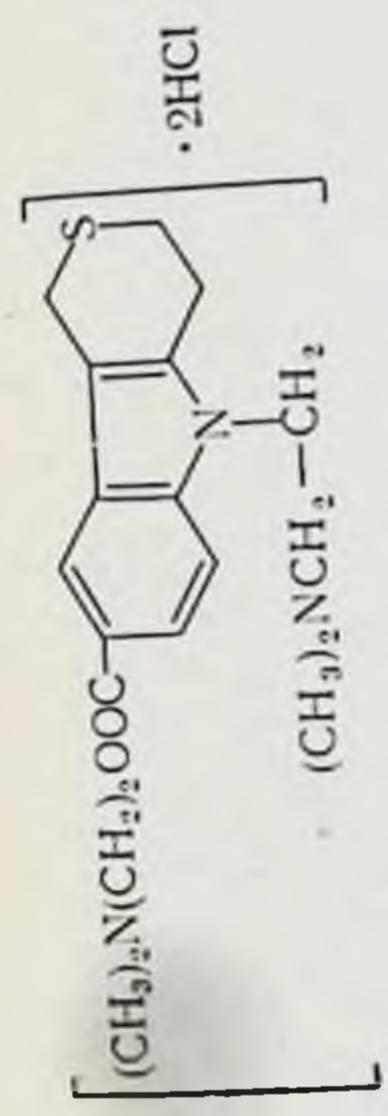
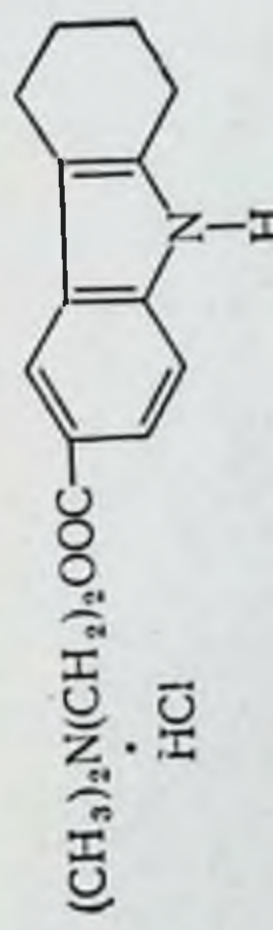
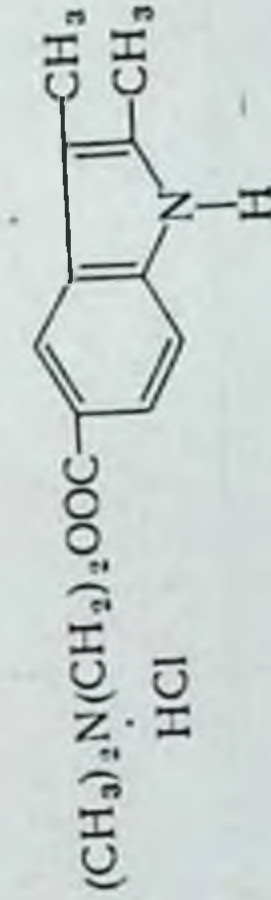
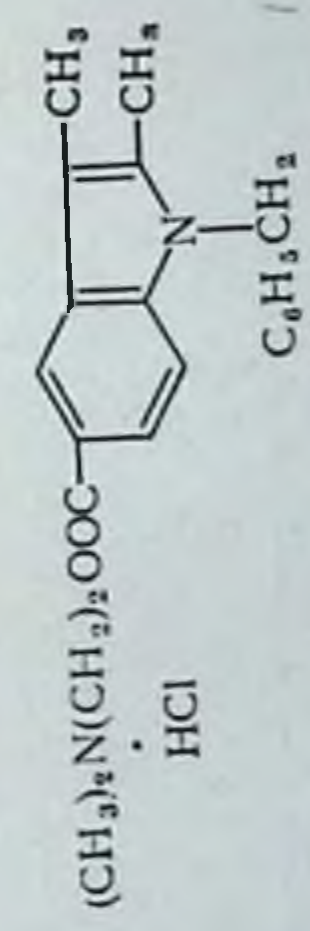
О механизме взаимодействия антагонистов серотонина с Т-серотонинореактивными структурами

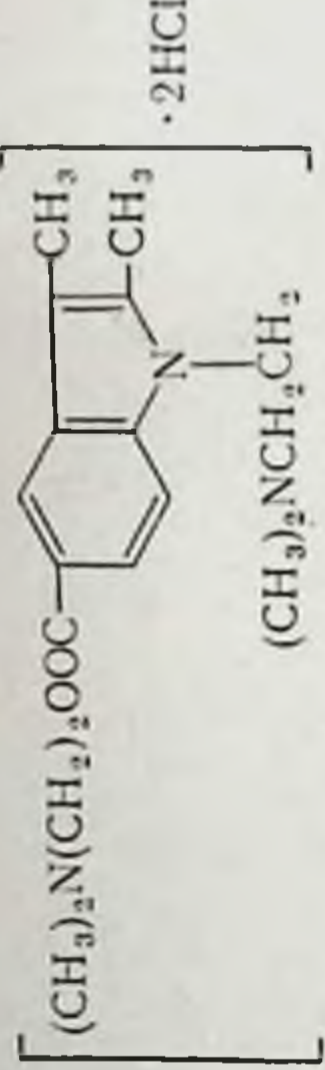
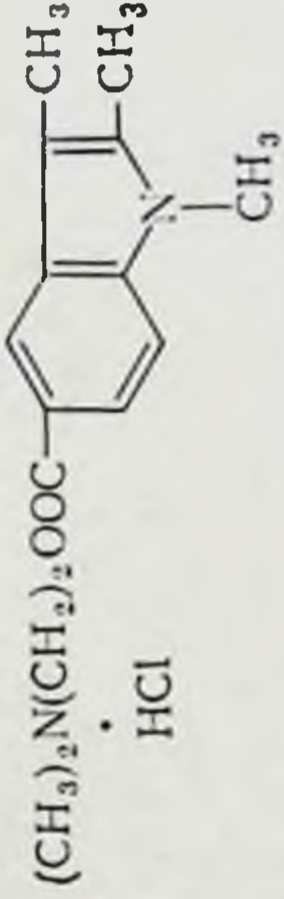
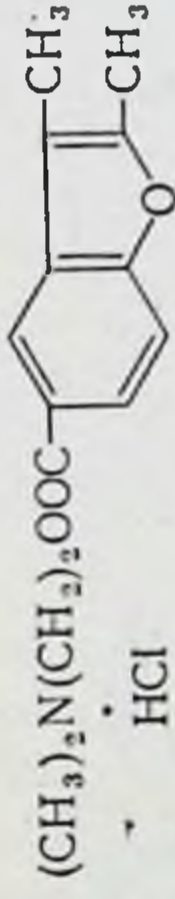
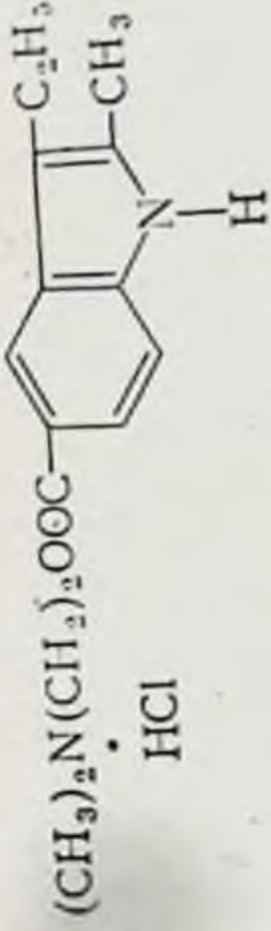
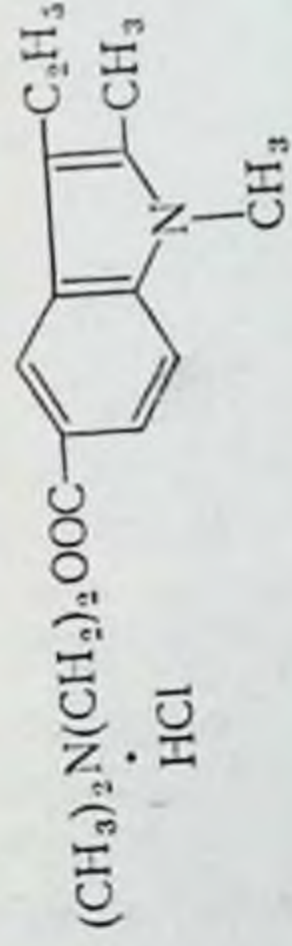
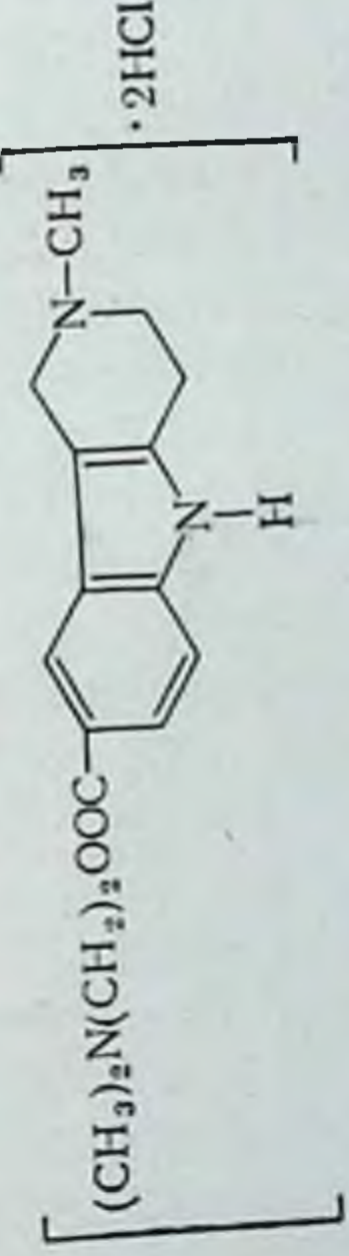
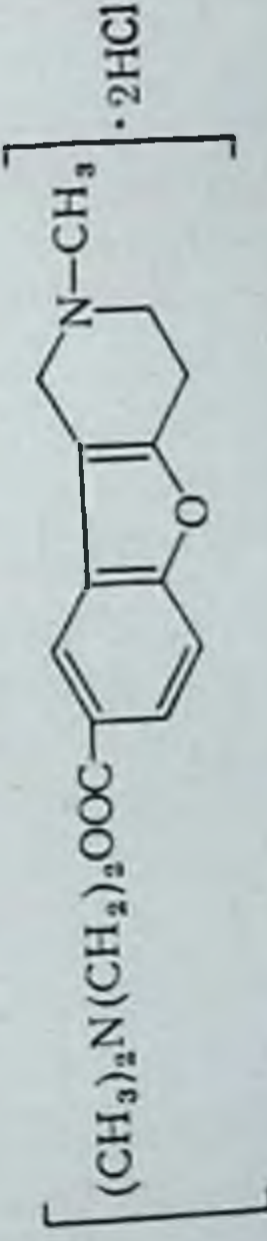
Использование данных о зависимости между строением и активностью веществ для суждения о механизме их взаимодействия с рецепторами сопряжено со значительными трудностями, требует большой осторожности в трактовке данных, но тем не менее является в настоящее время одним из наиболее доступных и плодотворных методов изучения тканевых рецепторов.

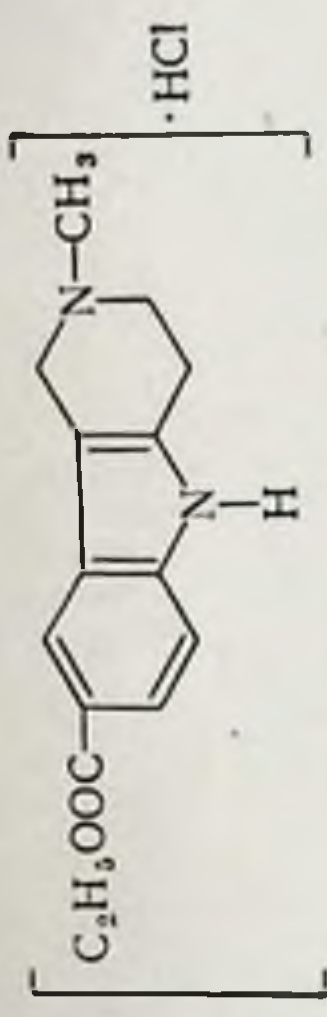
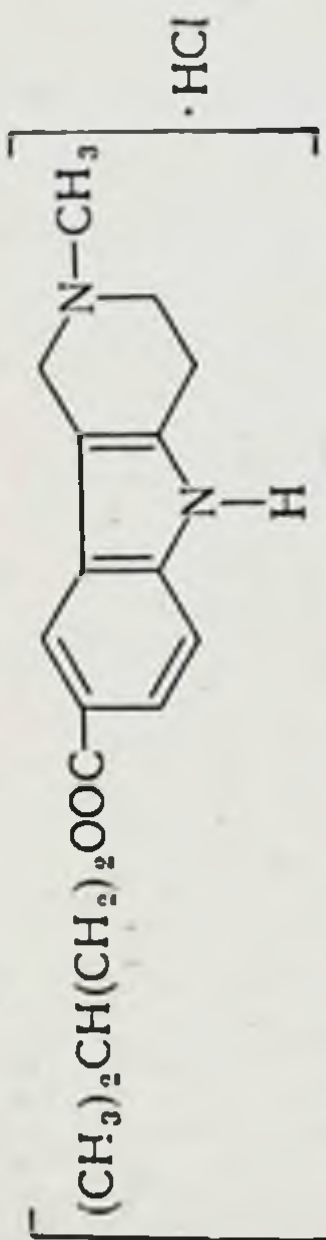
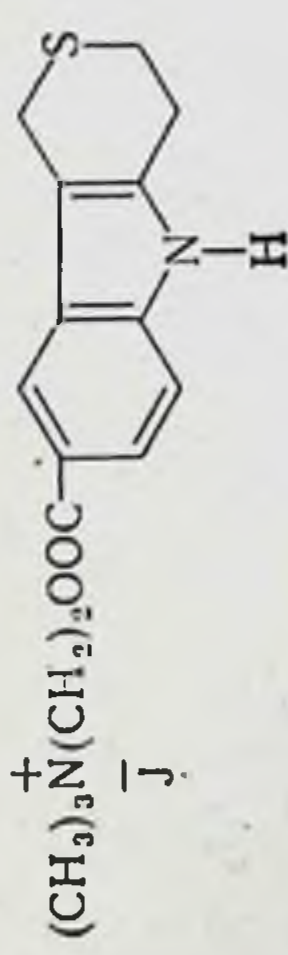
Трудности в трактовке данных обусловлены тем, что изменения активности веществ, возникающие при присоединении, удалении или замещении какой-либо группы их молекулы, могут быть обусловлены не только непосредственным взаимодействием модифицируемой группы с соответствующими участками рецептора, но и изменениями свойств всей молекулы в целом или участков, соседних с модифицируемой группировкой. Изменения свойств молекулы могут касаться констант диссоциации, входящих в нее кислотных или основных групп, электронодонорных и электроноакцепторных свойств, распределения зарядов и дипольного момента, растворимости и стабильности молекулы, ориентации и свободы вращения различных группировок в результате проявления пространственных и электростатических эффектов и т. д. (Л. Уэбб, 1966). Изменение этих свойств может отражаться не только на процессе взаимодействия вещества с реактивными структурами, но и на его концентрации в области этих структур (в основном из-за изменений метаболизма вещества и его способности проникать через клеточные мембраны). Первое из этих обстоятельств, очевидно, не играет особенно большой роли в изменениях активности исследованных нами антагонистов серотонина, так как антагонисты действуют тотчас после введения, что свидетельствует об отсутствии или весьма малом значении процесса их метаболизма.

Мы располагаем весьма ограниченными данными о зависимости между структурой и Т-антисеротониновой активностью вещества, но все же выскажем первые пред-

Зависимость между строением и Т-антисеротониновой активностью некоторых производных тиопиранондола, диалкилиндола, тетрагидрокарболина, тетрагидрокарбазола и бензофурана

Соединение	Формула	Число опытов	Т-антисеротониновая активность	
			доза Λ_2 (мг/кг внутривенно)	по сравнению с тиопирином (с учетом молекулярной массы)
Тиопиридол	 $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OOC}$ HCl	9	0,35 (0,27 ÷ 0,43)	1
K-277	 $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OOC}$ HCl	9	3,6 (2,1 ÷ 5,1)	0,12
K-280	 $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OOC}$ $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2$ • 2HCl	5	Более 5,0	
АЛА-242	 $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OOC}$ HCl	5	0,29 (0,14 ÷ 0,44)	1,14
АЛА-251	 $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OOC}$ HCl	7	0,38 (0,28 ÷ 0,48)	0,8
Индокарб (K-281)	 $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OOC}$ HCl	6	0,61 (0,46 ÷ 0,76)	0,65

Соединение	Формула	Число опытов	Т-антисеротонинная активность	
			доза Λ_2 (мг/кг внутривенно)	по сравнению с тинидолом (с учетом молекулярной массы)
Диаминд (АЛА-306)		6	2,75 (1,45 ÷ 4,05)	0,16
АЛА-298		7	0,2 (0,15 ÷ 0,25)	1,59
АЛА-455		7	2,42 (1,74 ÷ 3,1)	0,12
АЛА-300		7	0,35 (0,23 ÷ 0,47)	0,91
АЛА-304		6	0,2 (0,14 ÷ 0,26)	1,66
НШ-134		6	0,64 (0,43 ÷ 0,85)	0,59
К-320		7	Более 5,0	

Соединение	Формула	Число опытов	Т-антисеротониновая активность	
			доза А: (мг/кг внутри- венно)	по сравне- нию с ти- пидолом (с учетом молекуляр- ной массы)
ЛП-13	$\left[\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{OOC} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{H} \end{array} \right] \cdot \text{HCl}$ 	5	Более 5,0	
НШ-259	$\left[\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{OOC} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{H} \end{array} \right] \cdot \text{HCl}$ 	6	Более 5,0	
К-206	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{H} \end{array} \cdot \text{J}^+$ 	12	0,012 (0,008 ÷ 0,016)	38

положительные суждения о механизме взаимодействия вещества с Т-серотонинореактивными структурами.

Атом серы в молекуле типиндола, очевидно, не играет специфической роли в процессе взаимодействия антагониста с Т-структурами. Об этом можно судить по отсутствию существенных различий в Т-антисеротониновой активности типиндола и соответствующих ему производных тетрагидрокарбазола (препарат АЛА-242) и диалкилиндола (препараты АЛА-300 и АЛА-251), ядра которых лишены атома серы.

Для исследования механизма взаимодействия веществ с Т-серотонинореактивными структурами интересно отмеченное нами падение Т-антисеротониновой активности при переходе от производных индола к их кислородным изостерам — производным бензофурана.

Различие в активности производных индола и бензофурана может объясняться рядом причин. Одна из них состоит в том, что кислородные изостеры обладают меньшими электронодонорными свойствами. Об этом свидетельствуют данные Streitweiser (1960), сопоставлявшего электронодонорные свойства пиррола и фурана. По расчетам В. Г. Винокурова (неопубликованные данные), проведенным с помощью «простого» метода молекулярных орбит в приближении ЛКАО Хюккеля¹, энергетический коэффициент K_i высшей заполненной орбиты исследованного нами производного бензофурана препарата АЛА-455 равен 0,57, а для его индольного изостера препарата АЛА-251 — составляет 0,535. Большой коэффициент K_i высшей заполненной орбиты соответствует меньшим электронодонорным свойствам соединений. Таким образом, производное бензофурана препарат К-455, отличающийся от своего индольного изостера препарата АЛА-251 меньшей Т-антисеротониновой активностью, обладает и менее выраженными электронодонорными свойствами. Это представляет большой интерес в свете гипотезы Каггетан и соавт. (1959), Б. Пюльмана и А. Пюльмана (1965) и Allison (1968), согласно которой серотонин и его антагонисты благодаря своим электронодонорным свойствам образуют комплексы с переносом заряда с тканевыми рецепторами, что и определяет их фармакологическую активность.

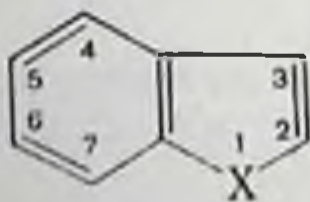
¹ В основу расчетов была положена система параметров Б. Пюльмана и А. Пюльмана (1965), проверенная на молекулах множества разнообразных веществ.

Другая возможная причина меньшего сродства производных бензофурана к Т-серотонинореактивным структурам может состоять в том, что, по данным Momicchioli и Rastelli (1967), Brown и Collier (1967), ядро индола отличается от ядра бензофурана большими суммарными положительными зарядами гетероатома (+0,305 для азота индола и +0,126 для кислорода бензофурана), большим отрицательным зарядом атома С³ (-0,111 для индола и -0,033 для бензофурана)¹ и большей величиной общего дипольного момента (2,13 Д для индола и 0,79 Д для бензофурана). Эти свойства могут обуславливать большую способность производных индола к межмолекулярному, в частности дипольному взаимодействию.

Третья причина меньшей активности производных бензофурана может состоять в том, что их ядро, в отличие от ядра индола, не имеет при гетероатоме водорода, способного образовывать связь между этим гетероатомом и каким-либо электроотрицательным атомом рецептора. Иными словами, ядро бензофурана не может быть донором протона водородной связи. Какие из перечисленных или не учтенных нами факторов определяют различия в Т-антисеротониновой активности производных бензофурана и индола и, следовательно, играют существенную роль в механизме взаимодействия веществ с Т-серотонинореактивными структурами, покажут дальнейшие исследования.

Для оценки роли перечисленных факторов в механизме взаимодействия веществ с Т-серотонинореактивными структурами интересно сопоставить Т-антисеротониновую активность препарата АЛА-251, имеющего незамещенный водород при индольном атоме азота, с активностью препаратов АЛА-298 и АЛА-304, у которых соответствующий атом водорода замещен на метильную группу. Подобное замещение лишает ядра препаратов АЛА-298 и АЛА-304 возможности быть донорами протона водородной связи. Расчеты, проведенные В. Г. Винокуровым, показали, что подобное замещение повы-

¹ Нумерация атомов в ядре бензофурана и индола следующая:



шает электронодонорные свойства молекул: энергетический коэффициент K_i высшей заполненной орбиты препарата АЛА-298 составляет 0,522, препарата АЛА-251—0,535. По данным В. Г. Винокурова, введение метильного заместителя увеличивает и суммарный заряд на индольном азоте с +0,26 для препарата АЛА-251 до +0,30 для препарата АЛА-298. Заряды других атомов при этом заметно не изменяются.

T-антисеротониновая активность препаратов, имеющих метильную группу при индольном азоте, выше, чем у их незамещенных аналогов (см. табл. 7). Приведенные данные свидетельствуют о том, что возможность образования водородной связи не является обязательным условием высокой T-антисеротониновой активности веществ. Тем не менее эти данные не дают оснований полностью отрицать значение указанной связи во взаимодействии веществ с T-структурами. Не исключено, что уменьшение способности препаратов АЛА-298 и АЛА-304 к межмолекулярному взаимодействию, обусловленное невозможностью образования водородной связи, компенсируется другими факторами, в частности усилением электронодонорных свойств, увеличением положительного суммарного заряда на индольном азоте и гидрофобного дисперсионного взаимодействия за счет метильного заместителя.

Замещение водорода при индольном азоте на бензильную или диметиламиноэтильную группы резко ослабляет T-антисеротониновые свойства веществ (см. табл. 7). Такое замещение, как и в случае введения метильной группы, сопровождается усилением электронодонорных свойств препаратов и суммарных положительных зарядов на индольном азоте (В. Г. Винокуров, И. Н. Пидевич, 1971; В. Г. Винокуров, неопубликованные данные). Коэффициент K_i высшей заполненной орбиты индокарба равен 0,519; диаминда —0,520, их незамещенного аналога препарата АЛА-251—0,535. Суммарный положительный заряд на индольном азоте препарата АЛА-251 равен +0,26, индокарба и диаминда +0,30. Падение T-антисеротониновой активности у препаратов, имеющих бензильный или диметиламиноэтильный заместители при индольном азоте, нельзя таким образом объяснить изменениями их электронодонорных свойств или суммарных зарядов атомов. Скорее мы имеем дело с пространствен-

ными затруднениями, которые вносят столь крупные заместители в процесс взаимодействия веществ с Т-серотонинореактивными структурами.

При выяснении роли различных факторов в процессе взаимодействия веществ с Т-серотонинореактивными структурами следует учитывать данные о значении азота боковой цепи производных индола для их Т-антисеротониновой активности. Переход от диметиламиноэтилового эфира 3-метил-1, 2, 3, 4-тетрагидро-γ-карболинкарбоновой-6 кислоты (препарат НШ-134) к этиловому эфиру той же кислоты (препарат ЛП-13), т. е. удаление из боковой цепи группы —N(CH₃)₂, приводит к падению Т-антисеротониновой активности (см. табл. 7). Уменьшение активности в данном случае могло зависеть от меньшей способности препарата ЛП-13 к электростатическому и дисперсионному взаимодействию, что обусловлено отсутствием в его боковой цепи соответственно основного азота и двух метильных группировок. Однако неактивным оказался и препарат НШ-259, отличающийся от НШ-134 присутствием в боковой цепи —НС

группы вместо —N

способность к дисперсионному взаимодействию. Падение Т-антисеротониновой активности в случае препарата НШ-259 можно было объяснить лишь отсутствием основного азота и, очевидно, связанными с ним возможностями электростатического взаимодействия.

Аминогруппа боковой цепи серотонина при физиологических значениях рН ионизирована практически полностью (см. гл. I). В структуре различных серотониновых рецепторов предполагают наличие анионного центра, с которым протонированная аминогруппа серотонина вступает в ион-ионное взаимодействие. М. Ф. Вялых (неопубликованные данные) методом потенциометрического титрования определена константа ионизации типиндола. При 26°C рКа типиндола оказался равным 8,1. Учитывая это значение рКа, мы определили по таблицам А. Альберта и Е. Сержента (1964) соответствующий процент ионизации для рН среды, равных 7 и 8. При рН среды, равной 7, аминогруппа боковой цепи типиндола протонирована на 91%, при рН 8 — на 56%. Присутствие при физиологических значениях рН препарата как

в протонированной, так и в непротонированной форме ставит вопрос о том, какая из этих форм является активной.

Четвертичный аналог типиндола — препарат К-206, азот боковой цепи которого благодаря кватернизации полностью протонирован при любых значениях рН среды, в 38 раз превосходит по активности типиндол. Очевидно, такой прирост активности не может объясняться только полной ионизацией аминогруппы боковой цепи.

Определенную роль может играть и дополнительная метильная группа, улучшающая условия взаимодействия катионной головки или изменяющая какие-то другие свойства препарата. Высокая Т-антисеротониновая активность препарата К-206 дает во всяком случае основание полагать, что антагонисты взаимодействуют с Т-серотонинореактивными структурами в протонированной форме.

Если Т-серотониновый рецептор содержит анионный участок, интересно выяснить, карбоксильной или фосфатной группой он представлен. Карбоксильная группа может принадлежать аспаргиновой или глутаминовой кислоте, т. е. наиболее ионизированным при физиологических значениях рН кислотным группировкам белковых молекул, или нейраминовой кислоте ганглиозидов — гипотетических серотониновых рецепторов (см. гл. II), фосфатная — фосфолипидам или нуклеопротеидам.

Таким образом, для Т-антисеротониновой активности исследованных нами соединений очень важен азот их β-демитиламиноэтоксикарбонильной группировки, а также азот индольного ядра. Аминогруппа боковой цепи, вероятно, вступает во взаимодействие с Т-структурами в ионной форме. Не исключено, что индольный азот благодаря своему положительному суммарному заряду вступает в электростатическое взаимодействие с каким-то отрицательно заряженным пунктом Т-рецептора. Представляет интерес дальнейшее исследование роли зарядов атомов (особенно индольного азота) для Т-антисеротониновой активности веществ.

Все Т-антагонисты серотонина, для которых В. Г. Винокуров рассчитал величины энергетического коэффициента K_i высшей заполненной орбиты, обладают электронодонорными свойствами. В одних случаях при изме-

нении структуры веществ электронодонорные свойства изменяются в том же направлении, что и Т-антисеротониновые (и те, и другие уменьшаются при переходе от производных диалкилиндола к соответствующим производным бензофурана или усиливаются при замещении водорода при индольном атоме азота на метильную группу). В других случаях уменьшение Т-антисеротониновых свойств происходит на фоне усиления электронодонорных (данные сопоставления активности производных диалкилиндола, не имеющих заместителей при индольном атоме азота, с активностью препаратов, имеющих в первом положении индольного ядра бензильную или β -диметиламиноэтильную группы). Этих фактов недостаточно, чтобы решить, играют ли электронодонорные свойства веществ какую-либо роль в процессе их взаимодействия с Т-серотонинореактивными структурами. Для решения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования. Отсутствие в ряде случаев корреляции между электронодонорными и антисеротониновыми свойствами может объясняться как тем, что электронодонорные свойства не играют роли в процессе взаимодействия с серотонинореактивными структурами, так и тем, что эти свойства являются лишь одним из факторов, определяющих возможности такого взаимодействия.

Приведем сведения о некоторых химических свойствах новокаина, производных гуанидина, бигуанида и других веществ, для которых доказана или предполагается способность взаимодействовать с Т-серотонинореактивными структурами. С точки зрения возможного сходства механизма взаимодействия новокаина и производных индола с Т-структурами интересно отметить, что новокаин имеет β -диэтиламиноэтоксикарбонильную группировку, рКа которой равна 9,7, что обеспечивает практически полное ее протонирование при физиологических значениях рН среды (Н. Т. Прянишникова, 1968). Второй азот молекулы новокаина, расположенный, как и индольный азот, в пара-положении к β -диалкиламиноэтоксикарбонильной группировке, не ионизирован. По расчету Б. Пюльмана и А. Пюльмана (1965) для пара-аминобензойной кислоты этот азот несет небольшой положительный суммарный заряд (в пара-аминобензойной кислоте суммарный заряд атома азота равен +0,156). Новокаин имеет низкий первый потенциал

ионизации¹, что свидетельствует о значительных электронодонорных свойствах его молекулы (Eskert, 1962). Ксикаин и тримекаин, не угнетающие в исследованных нами дозах хеморефлексы на серотонин, не имеют атома азота в пара-положении к их боковой цепи. В этом отношении от новокаина отличается и совкаин. Дикаин, угнетающий хеморефлексы на серотонин, имеет аминогруппу в том положении, что и новокаин. рКа аминогруппы боковой цепи дикаина — 8,47 (Н. Т. Прянишникова, 1968).

По данным Суегтек (1966), способность производных триптамина угнетать рефлекс Бецольда — Яриша на серотонин у кошек возрастает при кватернизации таких производных. Ввиду сходства в строении можно думать, что четвертичные аммониевые производные триптамина являются конкурентными антагонистами серотонина. Если это так, то данные Суегтек (1966) подтверждают наше предположение о взаимодействии аминогруппы боковой цепи антагонистов серотонина с Т-серотонинореактивными структурами в ионной форме.

С точки зрения возможностей сходства в механизме взаимодействия ароматических гуанидинов и серотонина с Т-серотонинореактивными структурами интересно привести данные литературы о некоторых химических свойствах гуанидинов и бигуанидов. Как отмечает Fastier (1962), гуанидиновая группировка отличается очень высокой основностью ($pK_a = 10-12$) и полностью ионизирована при физиологических значениях рН. Гуанидины легко взаимодействуют с карбоксильным ионом белков, а также с фосфатным ионом (Fastier, 1962). Производные гуанидина, для которых был проведен расчет K_i их высшей заполненной орбиты, оказались «умеренными» донорами электронов (Б. Пюльман и А. Пюльман, 1965). Fastier (1962) приводит данные, на основании которых можно полагать, что ароматические гуанидины могут образовывать комплексы с акцепторами электронов. По расчетам Б. Пюльмана и А. Пюльмана (1965) и Mutschler и соавт. (1967), атомы азота гуанидиновой группировки несут суммарные положительные заряды. Не исключено, что один из них взаимодействует с той же

¹ Первый потенциал ионизации π -электрона — энергия, требующаяся для отрыва одного π -электрона от молекулы в газовой фазе. Чем больше величина потенциала ионизации, тем меньше электронодонорные свойства вещества (Б. Пюльман и А. Пюльман, 1965).

областью Т-рецептора, что и индольный азот серотонина. То, что ароматические гуанидины и бигуаниды в первую очередь возбуждают Т-серотонинореактивные структуры, может объясняться отсутствием углеводородных заместителей в их гуанидиновой группировке. Fastier (1962) показал, что введение таких заместителей в гуанидиновую группировку лишает соответствующие производные способности вызывать хеморефлексы. Антисеротониновые свойства таких соединений, к сожалению, не изучались. Высказанные нами на основании сопоставления строения, некоторых химических свойств и Т-антисеротониновой активности производных индола и бензофурана предположения о возможном механизме взаимодействия антагонистов с серотонинореактивными структурами Т-типа совпадают с данными, касающимися анестетиков, четвертичных аммониевых производных триптамина и ароматических производных гуанидина и бигуанида, т. е. веществ, очевидно, также реагирующих с этими структурами. Можно надеяться, что увеличение числа исследованных препаратов и расширение программы их физико- и квантово-химического изучения поможет более точно выяснить механизм взаимодействия веществ с серотонинореактивными структурами Т-типа.

Глава V

ОБ ИДЕНТИФИКАЦИИ НЕКОТОРЫХ СЕРОТОНИНОРЕАКТИВНЫХ СТРУКТУР С ПОМОЩЬЮ АНТАГОНИСТОВ СЕРОТОНИНА

Антагонисты серотонина Д-, М- и Т-типа создают предпосылки для фармакологической идентификации структур, ответственных за те или иные реакции на серотонин в случаях, когда зависимость этих реакций от возбуждения тканевых рецепторов определенного типа остается неясной. При этом удастся уточнить механизм возникновения многих «серотониновых» реакций.

Идентификация серотонинореактивных структур, ответственных за дыхательный хеморефлекс с легких

Серотонин при внутривенном введении вызывает у кошек рефлекторную остановку дыхания. При использовании серотонина в дозах до 50—60 мкг/кг апноэ в основном является результатом рефлекса с рецепторов легких¹. Афферентный путь этого рефлекса, как и коронарного и депрессорного легочного хеморефлексов, проходит в блуждающих нервах. Вопрос о том, возникают ли дыхательный и депрессорный легочный хеморефлексы с одних и тех же или различных нервных окончаний, является спорным (Dawes, Comroe, 1954; Paintal, 1964), а вопрос о возможной идентичности серотонинореактивных структур, ответственных за эти хеморефлексы, практически не исследовался. Имелись лишь данные Суэгтек, Sumi (1963), согласно которым LSD-25 удлиняет апноэ, вызванное серотонином.

¹ При дозах более 60 мкг/кг изменения дыхания обусловлены не только рефлексом с рецепторов легких, но и рефлексами с каротидно-аортальной и других зон, а также центральными эффектами серотонина (см. Dawes, Comroe, 1954).

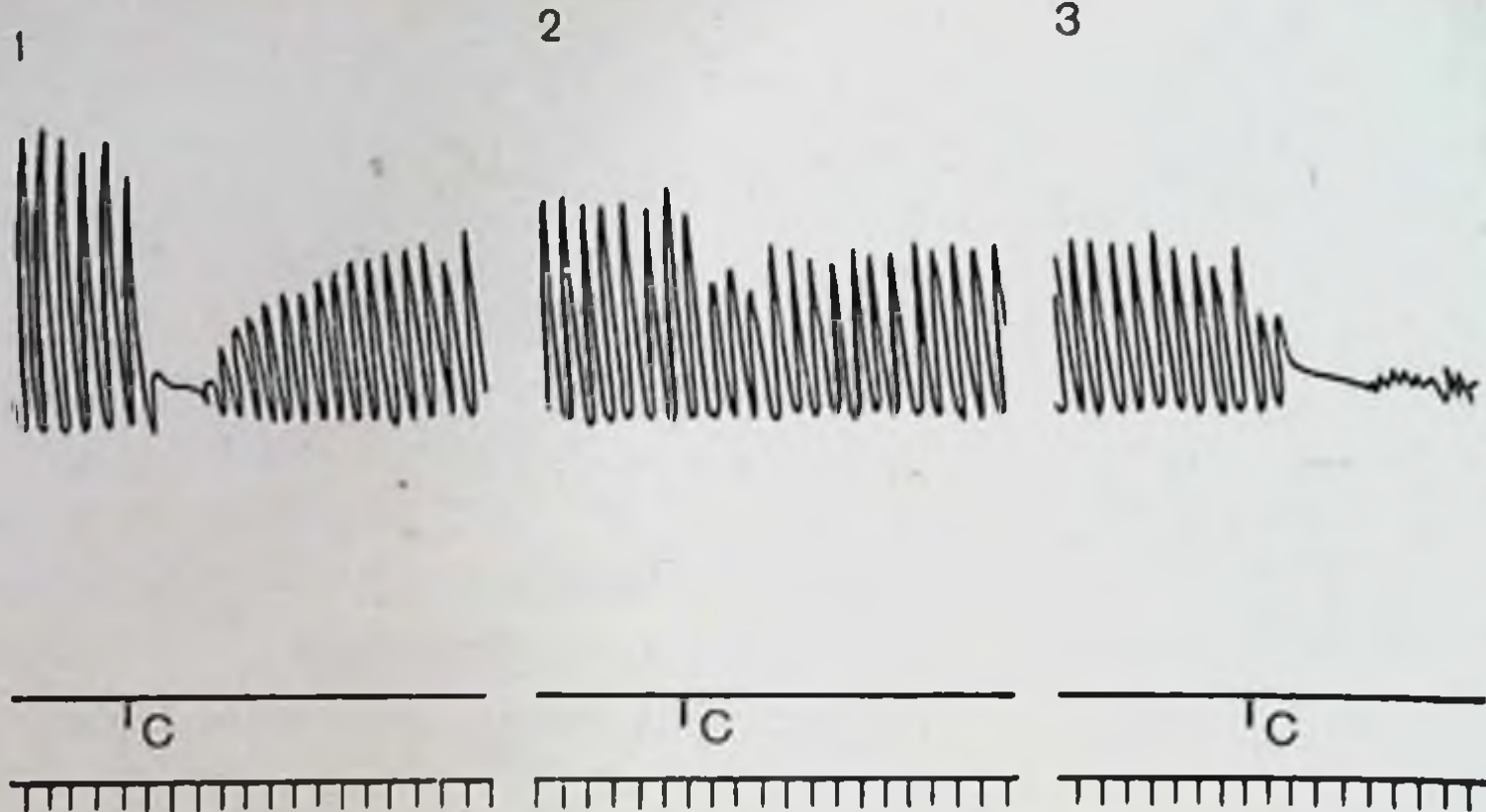


Рис. 24. Влияние типиндола (1 мг/кг внутривенно) на реакцию дыхания, вызванную внутривенным введением 40 мкг/кг серотонина. Реакция на серотонин до (1), через 30 с (2) и через 30 мин (3) после введения типиндола. Опыт на наркотизированной кошке. Сверху вниз: дыхание, отметка введения серотонина, отметка времени (5 с).

Опыты, проведенные нами совместно с Л. М. Деминой, показали, что производные лизергиновой кислоты (лизенил и LSD-25) в дозах от 20 до 500 мкг/кг¹ удлиняют или не изменяют у кошек рефлекторное апноэ, вызванное серотонином. Ципрогептадин в дозах 100—200 мкг/кг, вполне достаточных для блокирования D-серотонинореактивных структур, не оказывает депримирующего влияния на «серотониновое» апноэ (наблюдение проводили в течение всего периода, в который проявляется D-антисеротониновое влияние ципрогептадина). Морфин (1—2 мг/кг) не угнетает у кошек рефлекторное апноэ на серотонин (серотонин вводили через 1, 5, 20 мин и 1 ч после морфина).

Таким образом, дыхательный хеморефлекс на серотонин не угнетается D- и M-антагонистами в дозах, достаточных для блокады соответствующих структур. Типиндол угнетает этот рефлекс в тех же дозах (0,3—1,0 мг/кг), в каких он блокирует структуры T-типа, ответственные за коронарный и депрессорный легочный хеморефлексы (рис. 24). Выше приведены факты, позволившие предполагать, что новокаин способен блокировать серотонинореактивные структуры T-типа (см. гл. IV). В связи с этим представляет интерес, что в на-

¹ Все антагонисты серотонина вводили внутривенно.

ших опытах и в опытах Е. А. Мухина и С. М. Смирновой (1970) новокаин (1 мг/кг) угнетал у кошек «серотониновое» апноэ. Рефлекс угнетается тотчас после введения новокаина и остается подавленным 20—30 мин. Совкаин (1—2 мг/кг) этой способностью не обладает.

Агонист серотонина по действию на Т-серотонинореактивные структуры — α -нафтилбигуанид вызывал в наших опытах при внутривенном введении рефлекторное апноэ в дозах 10—20 мкг/кг (эти дозы, как и в случае рефлекторной брадикардии, приблизительно в 2 раза меньше тех, в которых аналогичную реакцию вызывает серотонин). Типиндол в дозе 1 мг/кг внутривенно вызывает полное угнетение дыхательного рефлекса на α -нафтилбигуанид. При сопоставлении доз, в которых типиндол вдвое повышает порог рефлекторного апноэ и рефлекторной брадикардии на α -нафтилбигуанид, нам не удалось отметить существенной разницы: первая из этих доз составляет 0,46 (0,62 \div 0,29) мг/кг, вторая — 0,4 (0,43 \div 0,37) мг/кг. Напомним, что доза A_2 для комбинации типиндол-серотонин в отношении Т-рецепторов составляет 0,35 (0,43 \div 0,27) мг/кг. Участие серотонинореактивных структур Д- и М-типа в возникновении рефлекторного апноэ на гуанидины можно отвергнуть на основании данных Fastier (1962) о неспособности этих производных возбуждать Д-структуры, а также данных З. Н. Ивановой (1960) о том, что морфин и промедол (1—2 мг/кг внутривенно) не угнетают рефлекторное апноэ на пара-хлорфенилбигуанид.

То, что серотонинореактивные структуры, ответственные за рефлекторные брадикардию и апноэ, одинаковы, а их эфферентные пути различны, может в ряде случаев облегчить изучение фармакологии этих структур. Например, М- и Н-холинолитики угнетают брадикардию, обусловленную коронарным и депрессорным легочным хеморефлексами, за счет блокады их эфферентного звена. Тем не менее без экспериментальной проверки нельзя было исключить возможность одновременного блокирования ими Т-серотонинореактивных структур, ответственных за эти рефлексы. Осуществить такую проверку методически весьма сложно. Между тем известно, что атропин и гексоний не угнетают дыхательный легочный хеморефлекс на серотонин (Сотгое е. а., 1953; Schneider, Yonkman, 1954; Dawes, Сотгое, 1954, и др.). В свете

полученных нами данных этот факт свидетельствует о неспособности атропина и гексония блокировать Т-серотонинореактивные структуры, что дополняет фармакологическую характеристику этих структур.

Данные об идентичности структур, ответственных за дыхательный хеморефлекс на серотонин, со структурами Т-типа, ответственными за брадикардию, обусловленную депрессорным легочным хеморефлексом, не исключают возможности того, что сходные по своей природе серотонинореактивные структуры в случае дыхательного хеморефлекса связаны с одними чувствительными нервными окончаниями, а в случае депрессорного легочного — с другими.

Т-серотонинореактивные структуры и афферентная импульсация, возникающая под влиянием серотонина в блуждающих нервах

Рассматривая влияние антагонистов на хеморефлексы, вызванные серотонином, мы не упоминали о соответствующей этим хеморефлексам афферентной импульсации. Объясняется это следующим. Хотя афферентный путь коронарного, дыхательного и депрессорного легочного хеморефлексов, безусловно, проходит в блуждающих нервах, изменения центростремительной импульсации в них при введении серотонина в дозах менее 20—50 мкг/кг практически не удается зарегистрировать. Очевидно, заинтересованные волокна относятся к тонким немиелинизированным, и передающаяся по ним низкоамплитудная импульсация совершенно или почти не выходит за уровень шумов современных приборов. В связи с этим при исследовании влияния антагонистов на «серотониновую» импульсацию серотонин используют в дозах в 8—10 раз больших, чем те, в которых он вызывает коронарный, дыхательный и депрессорный легочный хеморефлексы. В таких условиях серотонин вызывает в блуждающих нервах как высоко-, так и низкоамплитудную импульсацию (А. П. Гилев, 1963; С. Ф. Максименко, 1968; Paintal, 1964, 1970, и др.).

Большинство исследователей считают, что высокоамплитудная импульсация в волокнах от рецепторов легких обусловлена «серотониновым» бронхоспазмом, а соответствующая импульсация в сердечных ветвях блуждающего нерва — кардиотоническим действием амна.

По данным А. П. Гилева (1963), высокоамплитудная «серотониновая» импульсация в сердечных ветвях блуждающего нерва не изменяется лизенилом (100 мкг/кг), но уменьшается под влиянием морфина. С этой точки зрения интересно рассмотреть возможную роль М-структур в кардиотоническом эффекте серотонина. Как показали исследования, проведенные А. П. Гилевым (1963) и С. Ф. Максименко (1968), типиндол уменьшает вызванную серотонином высокоамплитудную импульсацию в дозе 5 мг/кг (внутривенно) и полностью блокирует ее в дозе 10 мг/кг, т. е. в дозах, в которых он блокирует серотонинореактивные структуры М- и Д-типа¹. Чувствительность рецепторов к адекватному механическому раздражению при этом не изменяется.

Низкоамплитудная центростремительная импульсация, регистрируемая в блуждающих нервах кошки при введении серотонина в дозах 40—60 мкг/кг, зависит от возбуждения реагирующих и не реагирующих на механическое раздражение рецепторов сердца и легких, рецепторов аорты и желудочно-кишечного тракта (А. П. Гилев, 1963; С. Ф. Максименко, 1968; Суегтек, Sumi, 1963; Paintal, 1964, и др.). Типиндол, по данным А. П. Гилева (1963) и С. Ф. Максименко (1968), уменьшает эту импульсацию в дозе 5 мг/кг (внутривенно) и полностью ее блокирует в дозах 10—20 мг/кг. Напомним, что доза А₂ для комбинации типиндол — серотонин в отношении структур Т-типа у кошек равна 0,35 (0,27 ÷ ÷ 0,43) мг/кг. Следовательно, возбуждение Т-серотонинореактивных структур не может играть существенной роли и в формировании низкоамплитудной импульсации, возникающей при введении серотонина в дозах 40—60 мкг/кг. Эта импульсация не может рассматриваться в качестве адекватной модели для изучения влияния антагонистов на афферентное звено коронарного, дыхательного и депрессорного легочного хеморефлексов на серотонин. Анализируя механизм действия типиндола и других веществ на указанные хеморефлексы, мы не пользовались поэтому данными об их влиянии на «серотониновую» низкоамплитудную афферентную импульсацию в блуждающих нервах. При дальнейшем изучении структур Т-типа, очевидно, целесообразно воспользоваться

¹ Типиндол угнетает «серотониновую» афферентную импульсацию как в легочных, так и в сердечных ветвях блуждающего нерва.

методом встречных раздражений, с помощью которого З. П. Сергеевой (1970) удалось зарегистрировать изменения импульсации в блуждающих нервах при внутривенном введении серотонина в дозах 6—12 мкг/кг.

Интересно выяснить также, в какой мере центростремительная низкоамплитудная импульсация, возникающая в блуждающих нервах при введении серотонина в дозах 40—60 мкг/кг, обусловлена возбуждением хеморецепторов дуги аорты и сходных с ними по строению хеморецепторов (гломусы), локализующихся в легких. Дело в том, что рефлексы на серотонин с хеморецепторов аорты и каротидного клубочка, как это будет видно из данных, приведенных ниже, проявляют значительную резистентность к типиндолу.

Серотонинореактивные структуры, ответственные за рефлексы на серотонин с хеморецепторов каротидно-аортальной зоны

Возбуждение каротидно-аортальных хеморецепторов практически полностью ответственно за стимуляцию дыхания, вызванную серотонином. Кроме того, рефлексы с этой зоны могут играть определенную роль в повышении артериального давления в большом и малом круге кровообращения, изменениях частоты сердцебиений, сокращении селезенки, увеличении секреции гормонов мозговым слоем надпочечников и гипофизом, а также могут вызывать ряд других изменений, типичных для возбуждения каротидных и аортальных хеморецепторов (С. В. Аничков, М. Л. Беленький, 1962; Dawes, Comroe, 1954; Michaud, 1968). Особенно резко проявляются эти реакции у собак, у которых рефлексы на серотонин с сердца и легких не выражены. У собак денервация каротидных и аортальных клубочков устраняет «серотониновые» тахипноэ, брадикардию и первую быструю фазу гипертензии и уменьшает спазм сосудов легких (Dawes, Comroe, 1954; Michaud, 1968, и др.). У кошек дозы, в которых серотонин возбуждает каротидные и аортальные рецепторы, выше таковых для сердечно-легочной рефлексогенной зоны (И. Н. Пидевич, 1960; Aviado, Schmidt, 1955). Основной причиной возбуждения каротидных и аортальных хеморецепторов является отрицательный энергетический баланс в их ткани (С. В. Анич-

ков, М. Л. Беленький, 1962). В случае серотонина этот эффект может объясняться ишемией, вызванной спазмом сосудов клубочка. Такую возможность предполагают, в частности Ginzell и Kottegoda (1954). Не исключено, что в действии серотонина на хеморецепторы имеет значение его способность тормозить окислительные процессы и вызывать разобщение окисления и фосфорилирования (см. гл. I).

Вопрос о типе структур, ответственных за рефлекторные реакции на серотонин, возникающие с хеморецепторов каротидного и аортального клубочков, исследован недостаточно, а полученные результаты во многом противоречивы. Так, по данным Ginzell (1957) и Medacovič (1958с), «серотониновое» тахипноэ не угнетается LSD-25. М. М. Громаковская (1965), однако, отмечала депримирующее влияние LSD-25 и других производных лизергиновой кислоты на эту реакцию. По данным Medacovič (1958с), «серотониновое» тахипноэ у собак угнетается морфином (0,5—1 мг/кг внутривенно). На этом основании Medacovič сделал вывод, что серотонинореактивные структуры, ответственные за тахипноэ, относятся к М-типу. Однако четких доказательств блокирующего действия морфина непосредственно на серотонинореактивные структуры каротидно-аортальной области работа Medacovič не содержит. По данным Guegtek (1964), сильнейший антагонист серотонина М-типа м-хлорбензилбуфотенидинбромид не угнетает рефлекторное тахипноэ.

Рефлекторная гипертензивная реакция на серотонин, по данным Michaud (1968), угнетается на 50% при введении морфина в дозе 3 мг/кг. Эта доза значительно больше той, в которой морфин угнетает структуры М-типа. Морфин в такой дозе блокирует многие прессорные рефлексы (см. В. В. Закусов, 1953). На 50% угнетает рефлекторную реакцию на серотонин и LSD-25 в дозе 50 мкг/кг (внутривенно) (Michaud, 1968). Однако не исключено, что этот эффект объясняется угнетением центральных звеньев рефлекса (см. гл. VIII). Michaud (1968) попытался использовать типиндол для блокады рефлекторной гипертензивной реакции на серотонин. Проведенные им опыты показали, что ЭД₅₀ типиндола по отношению к этой реакции составляет 4 мг/кг (внутривенно). В той же дозе типиндол угнетает и рефлек-

торную брадикардию на серотонин у собак с рецепторов каротидно-аортальной зоны. Столь высокая доза типиндола может объясняться тем, что хеморефлексы на серотонин с каротидно-аортальной и сердечно-легочной зон имеют различный механизм возникновения¹. Другая причина может заключаться в особенностях обмена типиндола у собак, в связи с которыми для создания такой же, как у кошек, концентрации в крови нужна большая доза препарата.

Чтобы окончательно решить вопрос о типе серотонинореактивных структур каротидно-аортальной зоны, необходимо изучить процесс их взаимодействия с серотонином и его антагонистами в условиях сосудистой изоляции клубочков, применив для исследования характера антагонизма определение концентрации A_2 антагонистов в питательном растворе, индекса ингибирования и т. д. Учитывая возможный комплексный механизм возникновения этих рефлексов, можно попытаться использовать для их подавления комбинации антагонистов различных типов.

Серотонинореактивные структуры, ответственные за рефлекс Бецоляда — Яриша у крыс

И. М. Самойлович (1966) и Albinate и соавт. (1970) исследовали влияние ряда антагонистов серотонина на рефлекторные реакции (гипотензию, апноэ и брадикардию), возникающие у крыс при введении серотонина. По данным этих авторов, указанные реакции не угнетаются дигидроэрготамином, дибензилином, метисергидом и морфином. И. В. Комиссаров (1969) высказывает предположение об идентичности структур, ответственных за эффект Бецоляда — Яриша у крыс, описанным нами структурам Т-типа. К такому же выводу приходят Albinate и соавт. (1970). Хотя идентичность этих структур весьма вероятна, нам кажется, что вопрос об их тождестве нельзя решить окончательно без изучения чувствительности к типиндолу соответствующих серотонинореактивных структур у крыс.

¹ Коронарный, депрессорный и дыхательный легочный хеморефлексы не возникают в ответ на гипоксию (Dawes, Comroe, 1954), что характерно для хеморецепторов каротидно-аортальной зоны.

Фармакологический анализ механизма возникновения серотониновой диареи у мышей

В условиях целого организма существует весьма ограниченное число реакций, связанных с возбуждением серотонинореактивных структур одного типа. Наше внимание привлекли результаты работы Л. С. Роговой (1972), согласно которым легко воспроизводимая «серотониновая» диарея у мышей обусловлена только возбуждением структур М-типа.

К такому выводу Л. С. Рогова пришла на основании опытов, в которых для идентификации структур, ответственных за «серотониновую» диарею, были использованы классические антагонисты серотонина М-типа морфин и промедол. В качестве Д-антагониста применяли лишь 5-метокситриптами. Антагонисты Т-типа и блокаторы других структур (гистамино-, холинореактивных), на которые прямо или косвенно может влиять серотонин, не были использованы. Мы совместно с И. С. Збарской и Л. М. Деминой провели дополнительное исследование «серотониновой» диареи у мышей с использованием LSD-25, ципрогептадина, типиндола и некоторых других веществ.

Опыты проводили на белых мышах. В начале опыта за мышами наблюдали в течение 1 ч, чтобы убедиться в отсутствии диареи в контроле. Серотонин быстро (за 1—2 с) вводили в хвостовую вену в дозах от 0,1 до 100 мг/кг (в 0,15—0,3 мл физиологического раствора). Реакцию регистрировали в альтернативной форме в течение 20 мин. Антагонисты вводили внутривенно с учетом времени их максимальной активности. Рассчитали ЭД₅₀ серотонина в норме и на фоне антагониста. Для уточнения характера антагонизма сопоставляли индексы ингибирования (в нашем случае соотношение разности доз ЭД₅₀ на фоне антагониста и в контроле к дозе антагониста).

Опыты показали, что серотонин, начиная с доз 2—3 мг/кг, вызывает у мышей диарею. ЭД₅₀ в контроле равна 5 (3,5÷6,5) мг/кг. LSD-25 в дозе 200 мкг/кг на максимуме Д-антисеротонинового действия (препарат вводили за 75 мин до серотонина) усиливал диарею. ЭД₅₀ серотонина в этом случае 2 (1,2÷2,8) мг/кг. Усиливает «серотониновую» диарею и ципрогептадин в дозе 1 мг/кг: ЭД₅₀ серотонина составляет 1,5 (1,0÷2,5) мг/кг. Эти данные свидетельствуют о том, что «серотониновая» диарея возникает не в результате возбуждения Д-серо-

тонинореактивных структур гладких мышц. Опыты с ципрогептадином — не только мощным Д-антагонистом серотонина, но и антигистаминным средством, указывают на то, что возбуждение гистаминореактивных структур, очевидно, также не является причиной диареи.

Типиндол, который в опытах на мышах угнетает рефлекторные реакции на серотонин уже в дозах 0,9 мг/кг (В. В. Иванов, 1975), влияет на диарею лишь в дозах более 14—15 мг/кг. Атропин уменьшает «серотониновую» диарею, начиная с дозы 0,1 мг/кг. Поскольку в этой дозе атропин не обладает антисеротониновыми свойствами, но проявляет выраженные м-холинолитические свойства (см. И. Н. Пидевич, 1971б), следует признать, что в осуществлении «серотониновой» диареи, очевидно, играет роль холинергическое звено. Диарея не обусловлена влиянием серотонина на центральную нервную систему или рефлекторными его влияниями, так как гексоний (1 мг/кг) не угнетает диареи. Последнее не исключает, однако, зависимости «серотониновой» диареи от возбуждения М-серотонинореактивных структур парасимпатических ганглиев (которые гексонием не блокируются) с последующим вовлечением постганглионарного М-холинореактивного звена.

В дальнейших опытах мы подтвердили данные Л. С. Роговой (1972) о способности морфина предупредить вызванную серотонином диарею. В наших опытах морфин угнетал диарею, начиная с дозы 0,8 мг/кг. Л. С. Рогова (1972) показала, что морфин смещает ход кривых доза — эффект в случае «серотониновой» диареи у мышей параллельно исходным, что свидетельствует в пользу конкурентного характера антагонизма морфина и серотонина. Однако в опытах Л. С. Роговой (1972) нельзя было оценить один из основных критериев, используемых при изучении кривых доза — эффект, возможность достижения на фоне действия антагониста максимальной реакции. В рассматриваемом случае при учете реакции в альтернативной форме 100% эффект означает лишь возбуждение у всех мышей надпорогового для возникновения диареи количества серотонинореактивных структур. Кроме того, Л. С. Рогова (1972) использовала две дозы морфина, одна из которых лишь в 2½ раза превосходила вторую (2 и 5 мг/кг). В связи с этим мы считали необходимым исследовать характер

антагонизма морфина и серотонина в большом диапазоне доз с помощью сопоставления индексов ингибирования, для определения которых возможность достижения максимальной реакции несущественна.

Опыты показали, что индекс ингибирования морфина при дозе 1 мг/кг равен 5,0, а при дозе 8 мг/кг — 5,5 (различия статистически не значимо). Таким образом, можно считать, что «серотониновая» диарея у мышей обусловлена только возбуждением серотонинореактивных структур М-типа.

Идентификация серотонинореактивных структур предсердия кролика

До сих пор речь шла о Т-серотонинореактивных структурах лишь применительно к рефлекторным реакциям на серотонин. Однако в своих исследованиях мы исходили из возможности более широкого распространения Т-структур в организме и поэтому обращали внимание также на нерелекторные эффекты серотонина, проявляющие высокую резистентность к производным лизергиновой кислоты и морфину. К числу таких эффектов принадлежит положительное инотропное влияние серотонина на изолированное ушко предсердия кролика. Как показал Trendelenburg (1960), этот эффект серотонина слабо и неспецифично блокируется LSD-25. Морфин угнетает его лишь в концентрациях $1-5 \cdot 10^{-5}$ г/мл. Trendelenburg (1960) тем не менее высказал предположение, что структуры, ответственные за положительный инотропный эффект серотонина, относятся к М-типу. Нас, однако, насторожила слишком высокая концентрация морфина, необходимая для блокады эффекта ($рA_2$ морфина для М-структур равен 8,58). Мы совместно с И. Б. Федоровой исследовали влияние типиндола на изолированное предсердие кролика (И. Н. Пидевич и др., 1968, 1971; И. Б. Федорова, 1969).

Опыты проводили по методу Trendelenburg (1960). Поскольку на ушке предсердия кролика не всегда удается зарегистрировать четкую зависимость эффекта от дозы, в этой серии опытов активность антагонистов определяли не по $рA_2$, а по ЭД₅₀. Для определения специфичности действия антагонистов использовали реакции на адреналин и норадреналин ($4-8 \cdot 10^{-7}$ г/мл).

Мы подтвердили данные Trendelenburg о том, что морфин угнетает положительный инотропный эффект се-

ния. Между тем возбуждение симпатических нервных окончаний и высвобождение катехоламинов не играет никакой роли в механизме возникновения коронарного, дыхательного и депрессорного легочного хеморефлексов на серотонин у кошек. Об этом свидетельствуют следующие факты. Хотя норадреналин вызывает у кошек слабую брадикардию с рецепторов сердца, соответствующий рефлекс с рецепторов легких неизвестен (Dawes, Comroe, 1954; Aviado, Schmidt, 1955). В наших опытах β -адреноблокатор индерал (1 мг/кг внутривенно) не угнетал хеморефлексы на серотонин. Реакции на изадрин при этом полностью блокировались. α -Адреноблокатор дигидроэрготоксин (3 мг/кг внутривенно) не влияет на коронарный и депрессорный легочный хеморефлексы.

Серотонинореактивные структуры, ответственные за положительный инотропный эффект на серотонин ушка предсердия кролика и за коронарный, дыхательный и депрессорный легочный хеморефлексы на серотонин у кошек, скорее всего объединяет локализация этих структур в нервных окончаниях. В одном случае структуры локализуются в афферентных, в другом случае — эфферентных симпатических окончаниях. Насколько правильно наше предположение и в какой мере типична высокая чувствительность к типиндолу для серотонинореактивных структур нервных окончаний, покажут дальнейшие исследования. Предстоит выяснить также вопрос о том, являются ли серотонинореактивные структуры ушка предсердия кролика идентичными или лишь относительно сходными с Т-структурами, ответственными за хеморефлексы на серотонин с сердца и легких. В случае идентичности этих структур мы получили бы модель, позволяющую изучать Т-серотонинореактивные структуры на изолированном органе, что значительно облегчило бы их исследование.

Фармакологическая характеристика структур, ответственных за сосудистые эффекты серотонина

Способность серотонина сокращать сосуды чаще обусловлена его миотропным действием, и в этих случаях соответствующий эффект серотонина блокируется ан-

тагонистами Д-типа (см. гл. II). Однако в условиях целого организма особенно применительно к сосудистым областям, отличающимся большим своеобразием фармакологических реакций, представление о механизме влияния серотонина на сосуды можно получить только после тщательных экспериментальных исследований. Н. В. Кавериной, Г. Ф. Каревой и нами (1965) была изучена фармакологическая характеристика серотонинореактивных структур, ответственных за спазм коронарных сосудов, возникающий при введении серотонина в миокард наркотизированных кошек¹. Мы вводили серотонин непосредственно в миокард потому, что при введении в полость сердца или коронарные сосуды это вещество, помимо прямого сосудосуживающего, оказывает рефлекторное сосудорасширяющее влияние. В результате реакция имеет комплексный, подчас 2—3-фазный характер.

Проведенные опыты показали, что LSD-25 (100 мг/кг) предотвращает развитие коронарного спазма на серотонин (LSD-25 вводили внутривенно за 1½ ч до инъекции серотонина). Морфин (2 мг/кг внутривенно) не оказывает на этот спазм заметного влияния. Типиндол не влиял на величину спазма в дозах, в которых этот препарат блокирует у кошек серотонинореактивные структуры Т-типа, но предотвращал развитие спазма в дозах 5—10 мг/кг (внутривенно), в которых он угнетает и Д-серотонинореактивные структуры. Таким образом, спазм коронарных сосудов кошки, возникающий при введении в миокард серотонина, обусловлен возбуждением серотонинореактивных структур Д-типа.

Мы совместно с Л. М. Деминой провели идентификацию структур, ответственных за сокращение изолированной полости аорты кролика. В опытах Furchgott (1959) серотонин в высокой концентрации защищал от дибенаминовой² блокады α -адренореактивные структуры аорты. Полученные результаты можно объяснить тем, что серотонин в больших концентрациях способен высво-

¹ При искусственном дыхании и вскрытой грудной клетке 300 мкг серотонина в 0,3 мл изотонического раствора вводили в стенку левого желудочка сердца на глубину 2—3 мм. Сопротивление коронарных сосудов регистрировали методом резистографии.

² Дибенамин необратимо блокирует как α -адрено-, так и Д-серотонинореактивные структуры (см. с. 58).

бождать катехоламины, которые связываются с адренореактивными структурами и защищают последние от блокады дибенамином, или тем, что сам серотонин реагирует с α -адренорецепторами (И. В. Комиссаров, 1969). Приведенные факты давали основание предполагать, что влияние серотонина на аорту кролика не связано с возбуждением Д-серотонинореактивных структур. Однако результаты наших опытов не подтвердили такого предположения. Оказалось, что LSD-25 в концентрации $5 \cdot 10^{-9}$ г/мл полностью предупреждает сокращение полоски аорты на серотонин. Реакции на норадреналин LSD-25 увеличивает в среднем на 104%. Морфин в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл, т. е. в 100 раз превышающей ту, в которой он блокирует серотонинореактивные структуры М-типа на изолированных органах, не оказывает заметного влияния на «серотониновые» сокращения полоски аорты. Не влияет на эти сокращения и типиндол в концентрации $8 \cdot 10^{-7}$ М, в которой он угнетает серотонинореактивные структуры изолированного предсердия кролика. Симпатолитик октадин ($1 \cdot 10^{-5}$ г/мл) усиливает реакцию полоски аорты как на норадреналин, так и на серотонин. Результаты опытов показывают, что серотонин в концентрациях $1 \cdot 10^{-8}$ — $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл вызывает сокращение полоски не в результате прямого или опосредованного возбуждения α -адренореактивных¹, М- или Т-серотонинореактивных структур, а путем взаимодействия с Д-серотонинореактивными структурами. Интересно отметить, что четвертичный аналог типиндола — препарат К-206, превосходящий типиндол по Т-антисеротониновой активности в 38 раз, не отличается от типиндола по Д-антисеротониновой активности на полоске аорты кролика.

Таким образом, как в отношении коронарных артерий кошки так и изолированной полоски аорты кролика спазмогенный эффект серотонина обусловлен его влиянием на Д-серотонинореактивные структуры. Данные, полученные на аорте кролика, позволяют усомниться в том, что серотонин в умеренных концентрациях может возбуждать α -адренореактивные структуры.

¹ Возможно, при использовании больших концентраций серотонина механизм «серотониновых» сокращений полоски аорты усложняется и включает высвобождение катехоламинов.

Фармакологический анализ влияния серотонина на изолированный семявыносящий проток крысы

Один из немногочисленных объектов, опыты на котором легли в основу утверждения о способности серотонина возбуждать α -адренореактивные структуры, явился изолированный семявыносящий проток крысы. Однако данные литературы о механизме миметического влияния серотонина на этот проток крайне противоречивы. Offergemeier и Ariens (1966a) на основании опытов с использованием α -адренолитика дроперидола пришли к выводу, что серотонин способен непосредственно возбуждать α -адренореактивные структуры протока. Nishino и соавт. (1970), использовавшие для анализа резерпин и октадин (гуанетидин), утверждают, что миметический эффект серотонина в отношении семявыносящего протока крысы опосредован катехоламинами, высвобождающимися под влиянием серотонина из симпатических нервных окончаний. И. В. Комиссаров (1969) и И. И. Абрамец (1974) на основании данных о различном влиянии комплексонов, ферментов и некоторых других веществ на «серотониновые» и «норадреналиновые» сокращения протока пришли к выводу, что реакция протока на серотонин обусловлена возбуждением D-серотонинореактивных структур его гладких мышц. Мы совместно с В. А. Арефоловым, Л. В. Панасюком и В. К. Фирсовым поставили перед собой цель выяснить, чем обусловлен миметический эффект серотонина в отношении семявыносящего протока крысы: способностью высвободить катехоламины или непосредственным возбуждением α -адренореактивных или серотонинореактивных структур.

Опыты показали, что норадреналин вызывает сокращения протока, начиная с концентраций $1-2 \cdot 10^{-6}$ М. Сокращение возникает через 1—2 с после добавления норадреналина к питательному раствору. Серотонин вызывает сокращение протока в концентрациях, в 100—400 раз больших, чем норадреналин. Латентный период реакции на серотонин в 60—80 раз превосходит период развития «норадреналиновой» реакции. Это давало основание предполагать, что механизмы возникновения «серотониновых» и «норадреналиновых» сокращений протока различны.

Дальнейшие опыты показали, что LSD-25 в концентрациях, вполне достаточных для блокады Д-серотонинореактивных структур, не уменьшает, а увеличивает реакции протока на серотонин. Так, при концентрации LSD-25 $3 \cdot 10^{-9}$ М реакция увеличивается на 15 (11 ÷ ÷ 19) %, при концентрации $3 \cdot 10^{-8}$ М — на 29 (19 ÷ 39) %, при концентрации $3 \cdot 10^{-7}$ М — на 57 (43 ÷ 71) %. Аналогичное влияние LSD-25 оказывает и на сокращения, вызванные норадреналином. Сокращения протока на серотонин не уменьшаются индокарбом в концентрациях, в которых он блокирует Д- и М-серотонинореактивные структуры изолированных органов. Типиндол не влияет на «серотониновые» сокращения протока в концентрации ($1 \cdot 10^{-5}$ М), достаточной для блокады Д- и М-серотонинореактивных структур и значительно превосходящей концентрации, в которых типиндол угнетает серотонинореактивные структуры предсердия кролика. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о непричастности известных типов серотонинореактивных структур к возникновению сокращений изолированного семявыносящего протока крысы на серотонин. Семявыносящий проток крысы, безусловно, нельзя применять в качестве объекта изучения закономерностей взаимодействия веществ с Д-серотонинореактивными структурами.

Дальнейшие исследования показали, что α -адренолитик дроперидол в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ М угнетает реакции как на норадреналин, так и на серотонин. Чтобы выяснить, вызывает ли серотонин сокращения протока в результате непосредственного взаимодействия с α -адренореактивными структурами или путем высвобождения катехоламинов, использовали симпатолитик бретилий и блокатор нейронального захвата моноаминов — имипрамин. Оказалось, что бретилий ($1 \cdot 10^{-4}$ М) не уменьшает реакции протока на норадреналин, но во всех опытах полностью угнетает сокращения, вызванные серотонином. Результаты этих опытов свидетельствуют о том, что реакция протока на серотонин не обусловлена его прямым влиянием на α -адренореактивные структуры, а связана, очевидно, со способностью серотонина высвобождать катехоламины из адренергических окончаний.

Это положение было подтверждено в опытах, проведенных с помощью гистохимической, биохимической и электронномикроскопической методик. Серотонин в этих

опытах в концентрациях $1 \cdot 10^{-4}$ — $5 \cdot 10^{-3}$ М высвобождает катехоламины из адренергических нервных окончаний протока. Можно предположить, что в случае семьявыносящего протока это свойство серотонина обусловлено его проникновением внутрь нервных окончаний и вытеснением из них норадреналина, а не возбуждением симпатических волокон, как это, очевидно, происходит в случае изолированного предсердия кролика. В пользу такого предположения свидетельствует то, что серотонин вызывает сокращения семьявыносящего протока в очень высоких концентрациях ($1 \cdot 10^{-4}$ — $1 \cdot 10^{-3}$ М), в 100 раз превосходящих таковые для норадреналина и в 100 и более раз больших, чем концентрации, в которых серотонин вызывает сокращение изолированных предсердий кролика. Сокращение семьявыносящего протока в ответ на введение серотонина развивается медленно, что не типично для реакций, возникающих в ответ на возбуждение реактивных структур, расположенных на поверхности клеточной мембраны. Различие в механизме высвобождения катехоламинов в предсердии кролика и семьявыносящем протоке крысы подчеркивается неодинаковой чувствительностью этих органов к типиндолу. Имипрамин ($3 \cdot 10^{-7}$ М), блокирующий нейрональный захват как норадреналина, так и серотонина (Page, 1968), в наших опытах усиливал на 50 (45÷55) % реакции протока на норадреналин¹, но угнетал на 66 (62÷70) % его реакции на серотонин. Поскольку реакция на серотонин опосредована через катехоламины, можно полагать, что имипрамин в данном случае угнетает транспорт серотонина в большей степени, чем захват норадреналина².

Таким образом, в возникновении «серотониновых» сокращений изолированного семьявыносящего протока крысы серотонинореактивные структуры известных типов не принимают участия. Механизм миметического действия серотонина в этом случае состоит в высвобождении под влиянием серотонина катехоламинов, которые затем взаимодействуют с α -адренореактивными структурами

¹ Это увеличение может быть обусловлено повышением концентрации медиатора в области α -адренореактивных структур за счет блокады его обратного захвата.

² В мозге имипрамин в большей степени влияет на обратный захват серотонина, чем норадреналина (Page, 1968).

протока. Серотонин даже в очень высоких концентрациях не оказывает прямого возбуждающего эффекта в отношении α -адренореактивных структур.

Серотонинореактивные структуры, ответственные за прочие эффекты серотонина

В настоящем разделе мы приведем краткие данные о влиянии антагонистов различных типов на некоторые не рассмотренные ранее в этом плане эффекты серотонина. Poulson и Robson (1963) отметили, что серотонин прерывает беременность у мышей в любые ее сроки. Выкидыши в ранние сроки обусловлены в основном угнетением функции желтого тела. Они могут быть предотвращены прогестероном, пролактином и метисергидом. Ципрогептадин сам прерывает беременность в ранних сроках. Характер структур, ответственных за влияние серотонина на яичники, нуждается в дальнейшем изучении. Способность серотонина прерывать беременность в поздних сроках связана с влиянием этого амина на сосуды плаценты и пупочного канатика. Метисергид и ципрогептадин угнетают этот эффект серотонина. Очевидно, в данном случае речь идет о заинтересованности Д-серотонинореактивных структур.

«Серотониновый» отек лап крыс, обусловленный в основном влиянием амина на эндотелий мелких сосудов, предупреждается LSD-25 (Doepfner, Cerletti, 1957) и ципрогептадином (Stone e. a., 1961). Crunkhorn и Meасоек (1971) показали, что метисергид (0,5 мг/кг внутривенно) полностью угнетает повышение сосудистой проницаемости, вызванное серотонином, но не гистамином или брадикинином. Поэтому можно думать, что серотонинореактивные структуры эндотелия сосудов сходны с Д-серотонинореактивными структурами мышц.

Необходимо однако более широкое исследование влияния антагонистов серотонина различных типов на проницаемость сосудов.

Pitzele и соавт. (1973) показали, что метисергид в концентрации 4 мкг/мл и ципрогептадин в концентрации 33 нг/мл полностью тормозят *in vitro* агрегацию клеток крови собак, индуцированную серотонином. Полная блокада действия серотонина, очень малые концентрации антагонистов, совпадение эффектов ципрогептадина и метилсергида дают основание полагать, что серотониноре-

активные структуры, ответственные за влияние серотонина на агрегацию, относятся к Д-типу.

Торможение роста экспериментальных опухолей серотонином не предотвращается М-антагонистами и угнетается аминазином (см. обзор Э. А. Рудзита, Л. Ф. Мальцевой, 1970). Авторы предполагают, что соответствующие структуры относятся к Д-типу, однако это положение желательно подтвердить с помощью более избирательных антагонистов серотонина (LSD-25, метисергид), а также использовать Т-антагонист типиндол.

Радиозащитный эффект серотонина уменьшается LSD-25, BOL, дибенамином, дибензилином, феноловым производным БАС, аминазином, иохимбином. Морфин не изменяет радиозащитный эффект серотонина (П. Г. Жеребченко, 1971; Garottini, Valzelli, 1965). Способность серотонина усиливать фагоцитоз не угнетается LSD-25 и BOL (подробнее см. Egspamer, 1966).

Л. Л. Гречишкин (1970) показал, что типиндол в небольшой дозе (4 мг/кг подкожно) на 64% уменьшает у собак повышение секреции пепсина, вызванное длительным введением серотонина. Чтобы решить вопрос, проявляет ли в данном случае типиндол антисеротониновые свойства и какие серотонинореактивные структуры им блокируются, необходимы дальнейшие исследования, включающие определение избирательности действия типиндола на секрецию пепсина, вызванную различными агонистами, зависимости эффекта от доз серотонина и типиндола, а также применение антагонистов серотонина Д- и М-типа.

По данным В. В. Иванова (1975), способность серотонина стимулировать у мышей дисульфредуктазную активность не блокируется дезерилом и морфином, но угнетается типиндолом (0,9 мг/кг внутрибрюшинно). В. В. Иванов предполагает, что данный эффект серотонина является рефлекторным.

Глава VI

О КЛАССИФИКАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АНТАГОНИСТОВ СЕРТОНИНА

Существование серотонинореактивных структур различных типов, проявляющих неодинаковую чувствительность к антагонистам серотонина, должно было найти отражение в классификации этих антагонистов. Первые рациональные основы такой классификации были заложены Gaddum и Picarelli (1957), которые разделили известные к тому времени антагонисты серотонина на две группы: антагонисты Д-типа (LSD-25, дигидроэрготамин, дибензалин) и антагонисты М-типа (морфин, кокаин, атропин). В последующие годы было описано множество веществ, обладающих антисеротониновыми свойствами, накапливались данные об их преимущественном влиянии на миотропные или ганглионарные эффекты серотонина. Тем не менее во всех известных нам обзорах и монографиях при делении антагонистов серотонина на группы существованию различных типов этих антагонистов не уделяли должного внимания. В качестве критериев для систематизации подчас учитывали свойства веществ, не имеющие, по современным представлениям, прямого отношения к их антисеротониновой активности.

Ergsamer (1961) разделил антагонисты серотонина на 6 групп: 1) аналоги серотонина и другие вещества группы индола (производные триптамина, метильные и бензильные аналоги серотонина, производные грамина, 5-замещенные индола, аминоиндолы и нитроиндолы); 2) производные лизергиновой кислоты; 3) производные фенотиазина; 4) антигистаминные препараты; 5) симпатолитические средства и 6) прочие антагонисты, к которым были отнесены симпатомиметики, резерпин, гамма-аминомасляная кислота. В данном случае в число антагонистов серотонина попали почти исключительно вещества, угнетающие его миотропные эффекты. Часть этих ве-

ществ разделяется на подгруппы по химическому строению, часть по основному фармакологическому действию, хотя это действие, как правило, никак не связано с антисеротониновым.

Маурip (1960) подразделяет антагонисты серотонина на следующие группы: 1) индолалкиламины, активные в основном *in vitro* (на изолированной матке крысы); 2) вещества, активные как *in vitro*, так и *in vivo* (к этой группе автор, в частности, относит LSD-25); 3) симпатолитические средства (дибенамин, дибензилин); 4) алкалоиды (нохимбин, гармин); 5) антагонисты, полученные путем синтеза. Несовершенство такой классификации очевидно.

Х. Х. Планельес и З. А. Попененкова (1965) группируют антагонисты серотонина следующим образом: 1) антимераболиты, конкурирующие вследствие сходства в строении с субстратами действия серотонина (в эту группу включены 2-метил-3-этил-5-аминоиндол, медмаин, 2, 5-диметилсеротонин, БАС и 10-метоксигармалан); 2) производные алкалоидов спорыньи; 3) производные индола (представители этой группы, к которой авторы относят производные гармина и триптамина, в общем ничем не отличаются от первой); 4) антигистаминные вещества (к ним отнесены и производные фенотиазина); 5) адренолитики (дибенамин, дибензилин, нохимбин и др.); 6) симпатомиметики; 7) алкалоиды группы атропина и морфина. Принцип деления антагонистов, использованный Х. Х. Планельесом и З. А. Попененковой, как и предыдущие, не учитывает специфичности различных серотонинореактивных структур. Деление антагонистов на группы в одних случаях определяется механизмом их действия (1-я группа), в других — строением (2-я, 3-я и 7-я группы), в третьих — основным видом фармакологического действия (4-я, 5-я и 6-я группы).

Page (1958), описывая антагонисты серотонина, подразделял их на две большие группы по механизму действия: группу конкурентных антагонистов, к которой он относит все производные индола и дибенамин, и группу неконкурентных антагонистов, в число которых были включены антигистаминные препараты, производные фенотиазина, анестетики, адрено- и холинолитики, адреномиметики и т. д. Несомненно, важно учитывать в классификации антагонистов конкурентный или неконкурентный характер их взаимодействия с рецепторами. Однако

и сейчас, через 19 лет после опубликования обзора Page, мы очень мало знаем о механизме взаимодействия многих антагонистов с серотонинореактивными структурами. Поэтому принятый Page принцип не может быть пока определяющим, тем более что некоторые производные индола, как доказали Offermeier и Aciens (1966a), не являются конкурентными антагонистами серотонина, а антагонизм не принадлежащего к группе индола морфина, по данным И. М. Самойловича (1966), И. Б. Федоровой (1969), Medaković (1958), носит конкурентный характер. Деление препаратов внутри двух предложенных групп не отражает наличия различных типов антагонистов, что вполне соответствует представлениям того времени, и основывается как и другие классификации, на учете в одних случаях строения, в других — фармакологических свойств веществ.

Наиболее полный обзор литературы по антагонистам серотонина принадлежит Guertek (1966). Guertek разделяет все антагонисты на 12 групп: 1) алкалоиды спорыньи и их производные (естественные и дигидрированные алкалоиды, LSD-25, метисергид и др.); 2) вещества индольной природы (производные индола, грамина, триптамина, четвертичные аммониевые соли N, N-диалкилтриптамина, индолацетамидины, карбазолы, карболины, производные гармина); 3) антигистаминные вещества; 4) фенотиазины; 5) антидепрессанты (производные иминодибензила, иминостильбена, дибензотиазепина); 6) адренолитические и гипотензивные вещества (дибензамин, дибензилин, нохимбин, фентоламин, резерпин и др.); 7) атропин и атропиноподобные средства; 8) анестетики; 9) анальгетики типа морфина; 10) симпатомиметики; 11) производные гуанидина; 12) различные соединения. Хотя это деление препаратов не претендует на роль классификации, все же приходится отметить, что в нем не отражено существование антагонистов серотонина различных типов. В данном случае Guertek остался верным сложившейся традиции, хотя именно он в своих обзорах настойчиво ставил вопрос о необходимости изучения антагонистов, угнетающих не только миотропные, но и нейротропные эффекты серотонина, о недооценке фармакологами накопившихся данных о существовании антагонистов Д- и М-типа.

Нам кажется изложенные в предыдущих главах факты дают основание утверждать, что ткани млекопитаю-

ших содержат по крайней мере 3 различных типа серотонинореактивных структур и позволяют в настоящее время сгруппировать антагонисты серотонина в соответствии с их преимущественным влиянием на структуры Д-, М- или Т-типа. Первую попытку такого разделения мы предприняли в 1971 г. (И. Н. Пидевич, 1971б). В несколько расширенном виде предложенная классификация представлена в табл. 8. Вещества внутри каждой подгруппы мы подразделяли с учетом их строения, а не по основному фармакологическому действию, так как взаимосвязь между антисеротониновой активностью антагонистов и их антигистаминными, холино-, адрено-, симпатолитическими, анестезирующими или анальгетическими свойствами не доказана и в большинстве случаев весьма сомнительна. На наш взгляд, положительной стороной группировки антагонистов, использованной в табл. 8, является то, что она подчеркивает своеобразие серотонинореактивных структур различных типов и наводит на мысль о химических первопричинах такого свое-

Таблица 8

Периферические антагонисты серотонина

	Д-тип	М-тип	Т-тип
Вещества группы индола	1. Производные амида лизергиновой кислоты и эрголина (LSD-25, BOL, дезерил, эрготалкалоны и др.) 2. Производные 1, 2, 3, 4-тетрагидро-β-(или γ-) карболина 3. Производные грамина (2-метил-5-хлорграмин и др.) 4. Производные триптамина (0-12, 0-18 и др.) 5. Аминоиндолы (медманн и др.)	1. Четвертичные индолалкиламмониевые соединения (м-хлорбензилбуфотенидин бромид и др.) 2. Производные индолацетамидина (5-оксииндол-3-ацетамидин и др.) * 3. β-Диметиламиноэтиловые эфиры тнопираноиндолкарбоновой-8 кислоты (К-277 и др.)	1. β-Диметиламиноэтиловые эфиры тнопираноиндолкарбоновой-8 кислоты; 2, 3-диалкилиндолкарбоновой-5-кислоты; 3-метил-1, 2, 3, 4-тетрагидрокарболинкарбоновой-6 кислоты и 1, 2, 3, 4-тетрагидрокарбозолкарбоновой-6 кислоты (типиндол, АЛА-251 и др.) 2. Четвертичные индолалкиламмониевые соединения (м-хлорбензилбуфотенидин бромид и др.) 3. Производные индолацетамидина (5-оксииндол-3-ацетамидин и др.)

* Кратковременная блокада после стимуляции.

	Д-тип	М-тип	Т-тип
Вещества несподольной природы	1. Производные дибензоциклогептатриэтилидена (ципрогептадин и др.)	1. Ароматические производные гуанидина и бигуанида (2-нафтилгуанидин, 2-антрилгуанидин и др.) ¹	1. Ароматические производные гуанидина и бигуанида (2-антрилбигуанид и др.) ¹
	2. Ароматические производные хлорэтиламина (дибенамин, дибензиллин и др.).	2. Производные морфина (морфин, дигидроморфин)	2. Диалкиламиноалкиловые эфиры пара-аминобензойной кислоты (новокаин, дикаин)
	3. Производные дифенилметана (хлорциклизин, гомохлорциклизин)	3. Производные дифенилметана (фенадон, димедрол)	
	4. Производные фенотиазина (аминазин, дипразин и др.)	4. Производные тропана (кокаин, атропин)	
		5. Производные хинолина (совкаин)	
		6. Диалкиламиноалкиловые эфиры пара-аминобензойной кислоты (новокаин, дикаин)	
		7. Производные диэтиламиноацетанилида (тримеккаин, ксикаин)	
		8. Катехоламины (адреналин, изадрин)	

¹ Кратковременная блокада после стимуляции.

образия. В дальнейшем по мере увеличения наших знаний о механизме взаимодействия антагонистов с серотонинореактивными структурами, очевидно, появится возможность более рационально разделять антагонисты в соответствии с их строением, учитывая наиболее важные для межмолекулярного взаимодействия группировки, а также выделить для Д-, М- и Т- антагонистов подгруппы с конкурентным и неконкурентным механизмом действия.

Глава VII

ЗНАЧЕНИЕ СЕРТОНИНА В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЕГО АНТАГОНИСТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Значение серотонина в физиологии и патологии неотделимо от роли серотонинореактивных структур. Данные по фармакологической характеристике серотонинореактивных структур предоставляют большие возможности для рационального использования антагонистов серотонина в выяснении его роли в организме и блокировании нежелательных реакций на серотонин при патологии. Ниже кратко изложены современные представления о роли серотонина в организме млекопитающих и человека и о применении его антагонистов с лечебной целью.

Общие представления о важной роли серотонина основаны на широком его распространении в организме, высокой биологической активности и изменении содержания и обмене серотонина при ряде патологических состояний. Однако конкретные знания в данной области во многом противоречивы. Периоды преувеличения роли серотонина сменяются периодами столь же необоснованного нигилистического отношения к нему. Вместе с тем имеются данные, позволяющие достаточно обоснованно говорить о роли серотонина в физиологии и патологии ряда органов и систем.

Роль серотонина в физиологии и патологии пищеварительной и сердечно-сосудистой систем

Л. Л. Гречишкин (1970) и Л. П. Гроховский (1970) показали, что после еды серотонин выделяет слизистая оболочка желудка в его полость. Серотонин является активатором функции главных клеток, секретирующих пепсин. Секрецию соляной кислоты серотонин не увеличивает.

Hiatt и соавт. (1970), рассматривая данные о роли серотонина в моторной функции кишечника, приходят к выводу, что серотонин, выделяющийся из стенок кишечника при давлении на них содержимого, является одним из важных факторов, обуславливающих перистальтику. Существенную роль в обеспечении достаточно высокой чувствительности к серотонину соответствующих рецепторов кишечника играет один из вырабатываемых гипофизом полипептидов.

Серотонин имеет отношение и к происхождению ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта. Приблизительно в 5% случаев после резекции желудка по Бильрот I или II возникает так называемый демпинг-синдром. Синдром проявляется чувством жара, слабостью, учащением сердцебиений, падением артериального давления после еды; отмечаются боли в животе, понос, рвота. Одной из основных причин указанных симптомов является уменьшение емкости желудка, нарушение привратникового механизма. В результате этого отводящая петля кишки, присоединенной к желудку, быстро растягивается, что, в частности, вызывает высвобождение из ее энтерохромаффинных клеток серотонина. С высвобождением серотонина связывают происхождение некоторых, в особенности желудочно-кишечных расстройств при демпинг-синдроме (подробнее см. И. П. Макаренко, И. В. Кузьмин, 1970; Page, 1968).

Серотонин является определяющим фактором в происхождении карциноидного синдрома (Э. А. Рудзит, Л. Ф. Мальцева, 1970; В. В. Меньшиков и др., 1972; Page, 1968, и др.). Карциноид — опухоль, происходящая из энтерохромаффинных клеток. Наиболее часто она локализуется в подвздошной и слепой кишках, реже — в стенке желудка, поджелудочной железе, желчных протоках, яичниках или бронхах. Опухоль превращает в серотонин до 60% поступающего с пищей L-триптофана (у здоровых людей превращается 1%). Содержание серотонина в опухоли может достигать 1 мг/г. Повышение количества серотонина в крови периферических сосудов, легких и сердца возникает обычно лишь при метастазах карциноидной опухоли в печень или при первичной локализации карциноида в органах, отток крови из которых минует печень, т. е. когда печень не может разрушить избыток свободного серотонина крови. Количество серотонина в плазме достигает при этом 2—2,7 мкг/мл. В подобных

случаях в крови больных карциномой могут появляться и другие биологически активные вещества (в частности, кинины). Поступление серотонина и других биологически активных веществ в кровь (вне порталных сосудов) вызывает так называемый карциноидный синдром. Он проявляется своеобразными приливами (ярко-красные полосы и чувство жжения на коже лица, шеи, рук, затем равномерное покраснение кожи этих областей, сочетающееся с парестезиями, повышением кожной температуры и, наконец, появлением цианотичных, бледно-фиолетовых и красно-желтых полос), чувством страха, слабостью, головокружением, урчанием и болью в животе, диареей, приступами бронхоспазма. Постепенно развивается своеобразный фиброз эндокарда (правой половины сердца при локализации опухоли в кишечнике, левой — при локализации в легких), фиброз печени, сердечная недостаточность, изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и ряд других симптомов. Основные симптомы карциноидного синдрома, за исключением приливов, все исследователи единодушно объясняют увеличенным поступлением в кровь серотонина. Приливы связывают с действием кининов, хотя в последнее время появился ряд данных, ставящих под сомнение эту точку зрения (см. с. 194). Подробно клиника карциноидного синдрома описана в обзоре Stacey (1966) и монографии В. В. Меньшикова и соавт. (1972).

Определенную роль серотонин, видимо, играет и в патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. По данным Л. П. Гроховского (1970) и Т. А. Сулимы (1974), при этом заболевании повышено содержание серотонина в желудочном соке натошак. Серотонин усиливает выработку пепсина, снижает способность гистамина повышать содержание соляной кислоты в желудочном соке, стимулирует выделение щелочного секрета с большим количеством слизи, что отнюдь не безразлично для больных язвенной болезнью. Т. А. Сулима (1974) считает поэтому, что повышение содержания серотонина в желудочном соке при язвенной болезни в целом играет положительную роль и серотонин может быть использован при лечении этой болезни. Нарушения обмена и повышение количества серотонина в крови отмечены при поражениях печени, нетропической форме спру (подробнее см. В. В. Меньшиков и др., 1972; Stacey, 1966).

Переходя к участию серотонина в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы, отметим, что в норме серотонин в активной форме практически отсутствует в крови всех сосудистых областей, за исключением сосудов желудочно-кишечного тракта, печени, селезенки, иногда легких и, возможно, почек. Серотонин не может поэтому оказывать прямого регулирующего влияния на сопротивление большой части периферических сосудов, тем не менее для многих весьма важных сосудистых областей такое влияние нельзя исключить. Серотонин может иметь важное значение в центральной регуляции сосудистого тонуса (см. гл. VIII). Viscose (1971) рассматривает этот амин как одно из веществ, обеспечивающих функцию каротидных телец, столь важных для регуляции кровообращения.

Данные о месте серотонина в развитии сердечно-сосудистых заболеваний сводятся в основном к следующему. При гипертонической болезни количество серотонина в крови периферических сосудов остается нормальным. На введение серотонина больные гипертонией реагируют выраженным подъемом артериального давления (В. В. Меньшиков и др., 1971; Garattini, Valzelli, 1965; Stacey, 1966; Page, 1968). Вопрос о роли серотонина периферических тканей и мозга в патогенезе гипертонической болезни тесно связан с вопросом о значении этого амина в регуляции сосудистого тонуса (см. гл. VIII) и, как и последний, нуждается в дальнейшем тщательном исследовании.

Значительно изменяется обмен серотонина при тромбоэмболиях легочных сосудов и инфаркте миокарда. При этом в остром периоде заболевания в первую очередь серотонин высвобождается из тромбоцитов, входящих в состав тромба. Поступая в просвет коронарных и легочных сосудов, серотонин может вызвать коронарный, депрессорный и дыхательный легочный хеморефлексы, спазм сосудов легких, изменения метаболизма в миокарде. Будучи нерезко выраженными, эти реакции могут, вероятно, облегчать работу сердца, способствовать нормализации обмена в миокарде в острый период заболевания. Очень сильные рефлекторные реакции и спазм сосудов легких могут, однако, способствовать развитию коллапса и кардиогенного шока (Comroe e. a., 1953; Cobb, Nanson, 1960, и др.). В острый период после тромбозов коронарных и легочных сосудов наблюдаются изменения в обмене серо-

тонина, типичные для стрессовых состояний: понижение содержания серотонина в крови периферических сосудов, усиленное выделение 5-оксииндолуксусной кислоты с мочой. В подостром периоде инфаркта на фоне алергизации организма количество серотонина в крови превышает таковое в норме (В. В. Меньшиков и др., 1971).

Количество серотонина в крови и ликворе повышается при исульте. Помимо тромбоцитов, серотонин при этом заболевании поступает в кровь из поврежденных областей мозга. Ю. Э. Берзинь и соавт. (1969) предполагают, что увеличение содержания серотонина в крови и ликворе поддерживает тормозное состояние мозга у больных исультом, а также способствует длительному спазму мелких артерий оболочек мозга.

По данным В. М. Панченко и И. А. Кучеренко (1971), при мерцательной аритмии количество серотонина в крови повышено вдвое. Значение этого факта остается недостаточно ясным.

Своеобразной болезнью сердца, обусловленной поступлением серотонина в кровь, является эндомиокардиальный фиброз. Этим заболеванием страдают в основном жители Африки, пища которых содержит много серотонина (бананы, ананасы, особые сорта подорожника) и мало белков. Последнее обстоятельство, вероятно, ослабляет способность организма разрушать серотонин (Page, 1968).

Высвобождение серотонина происходит при операциях с применением аппаратов искусственного кровообращения. По мнению Hollenberg и соавт. (1963), серотонин при этом обуславливает ряд серьезных осложнений. Некоторые осложнения после обычных операций (например, уменьшение диуреза) также связывают с высвобождением серотонина (Garattini, Valzelli, 1965).

При остром ревматизме усиливается O-метилирование серотонина и нарушается переход 5-метокситриптамина в 5-метоксииндолуксусную кислоту. Больные ревматизмом необычно реагируют на внутрикожное введение серотонина. Их коллаген имеет свойства, которые коллаген здоровых людей приобретает только при обработке серотонином (см. Egsperger, 1966b; Page, 1968).

Важную, но недостаточно ясную роль серотонин играет в патогенезе мигрени (Sicuteri e. a., 1962; Page, 1968; Hilton, Cumings, 1972, и др.). Во время приступа мигрени снижается количество серотонина в крови и мозге. В мо-

че после подобного приступа увеличивается количество серотонина и продуктов его метаболизма. Серотонин заметно влияет на тонус экстра- и интракраниальных сосудов (Page, 1968; Vidrio, Vivegos, 1970; Saxena e. a., 1971; Lance, 1972).

Введение серотонина во время приступа мигрени снимает головную боль. Терапевтический эффект при мигрени оказывают ингибитор МАО-фенелзин, вещества, вызывающие сужение экстракраниальных артерий (адреналин и др.); α -адреноблокаторы, вещества, угнетающие вазомоторные рефлексy, и, как это ни парадоксально, некоторые Д-антагонисты серотонина (метисергид, ципрогептадин, цинансерин).

Объяснить терапевтический эффект серотонина и его Д-антагонистов, норадреналина и α -адренолитиков трудно. Не исключено, что серотонин участвует в осуществлении нескольких звеньев приступа мигрени: в проявлении аллергического компонента этой реакции, в восприятии боли, оказывает прямое влияние на сосуды мозга и мягких тканей головы. На разные стороны сложного механизма приступа мигрени могут влиять и перечисленные лекарственные вещества. По данным Hilton и Cumings (1972), например, эрготамин, облегчая приступы мигрени, не предупреждает снижения уровня серотонина в крови. Анальгетики не только снимают боль, но и препятствуют уменьшению серотонина в крови. Sicuteri (1975)¹ пытается связать терапевтический эффект при мигрени метисергида, эрготамина и других средств не с их антисеротониновыми свойствами, а со способностью повышать спазмогенное влияние серотонина в отношении некоторых сосудов головы.

Значение серотонина в патогенезе аллергических реакций, воспаления и механизме гемостаза

Существенную роль высвобождение серотонина играет в возникновении аллергических состояний и первой фазы анафилактического шока. При взаимодействии антигена с антителом происходит внезапная дегрануляция тучных клеток, из которых высвобождается гистамин, ге-

¹ См. материалы International Symposium on Clinical Pharmacology of Serotonin, Helsinki, 1975 (J. Agents and Actions, 1975, v. 5, N 5, p. 484—488).

парин, гиалуроновая кислота, а у мышей и крыс еще и серотонин. Одновременно происходит дегрануляция лейкоцитов с высвобождением из них протеолитических ферментов, а также агглютинация и разрушение тромбоцитов, выделяющих серотонин. Последнее обстоятельство объясняет тот факт, что серотонин играет важную роль в происхождении аллергических и анафилактических реакций не только у крыс и мышей, но и у других видов животных, тучные клетки которых не содержат серотонина (см. Х. Х. Планельес, З. А. Попененкова, 1965). У кроликов, например, при анафилактическом шоке свободный серотонин плазмы увеличивается в 5—10 раз; в легких, где скапливаются тромбы, состоящие из агглютинированных тромбоцитов и лейкоцитов, содержание амина возрастает в 6 раз. Сыворотка больных аллергическими заболеваниями содержит повышенное количество серотонина (Л. Я. Прошина, 1973).

Таким образом, относительное значение серотонина и гистамина в патогенезе тех или иных аллергических или анафилактических реакций зависит не только от наличия или отсутствия в тучных клетках серотонина, но и от количества аминов, высвобождающихся из других депо, а также от чувствительности определенных тканей к гистамину и серотонину. У некоторых больных аллергическими заболеваниями в ответ на введение серотонина появляются реакции, которые нельзя вызвать с помощью того же амина у здоровых людей, например, бронхоспазм у больных бронхиальной астмой (Michelson e. a., 1958).

Серотонин высвобождается из тромбоцитов и тучных клеток и играет определенную роль в происхождении ранних сосудистых реакций при введении животным бактериальных токсинов (Kobold e. a., 1963). Считают, что этот амин наряду с гистамином играет важную роль в происхождении нарушений проницаемости в остром периоде воспаления (Т. С. Пасхина, 1966; Л. Я. Прошина, 1973, и др.). Относительное значение серотонина в возникновении экссудативного воспаления в эксперименте зависит от вида животного, характера раздражителя, локализации патологического процесса. В возникновении экссудативного плеврита при введении 0,4% раствора нитрата серебра в плевральную полость крыс, очевидно, участвуют гистамин и серотонин (Fontagne e. a., 1974). Большинство исследователей отмечают способность антагонистов серотонина D-типа уменьшать первую фазу

воспаления, вызванного у крыс и мышей формалином (см. обзор Egspamer, 1966). По данным Rose и соавт. (1971), Сгункhorn и Меасок (1971), серотонин наряду с гистамином обуславливает начальную (в течение первых часов) стадию воспаления, возникающего в ответ на введение в лапу крысы каррагенина. При термическом ожоге большинство исследователей не отмечают ни достоверных локальных изменений количества серотонина, ни положительного эффекта от введения ципрогептадина (см. обзор Egspamer, 1966b).

Egspamer (1966b) высказал мнение, что участие серотонина в воспалении четко доказано для некоторых тканей мышей и крыс, животных, тучные клетки которых содержат серотонин. Можно думать, однако, что серотонин при воспалении высвобождается и из тромбоцитов и, следовательно, играет роль в патогенезе воспаления даже у животных, тучные клетки которых его не содержат.

Из результатов работы, проведенной нами совместно с А. М. Чернухом, Н. В. Кавериной, Т. В. Сперанской и П. Н. Александровым (1976), следует, что серотонин имеет большое значение в возникновении локального ультрафиолетового ожога слизистой оболочки защечного мешка золотистого хомячка, тучные клетки которого практически лишены серотонина. Сосуды слизистой оболочки хомячка реагируют на локальное нанесение адекватных количеств серотонина, но не чувствительны к гистамину.

LSD-25 в концентрациях, в которых он блокирует D-серотонинореактивные структуры, предупреждает возникновение ультрафиолетового ожога слизистой оболочки. Морфин и типиндол в концентрациях, достаточных для блокады M- и T-серотонинореактивных структур, защитным действием не обладают. Не эффективен в данном случае и антагонист гистамина димедрол. Таким образом, серотонин может, очевидно, играть важную роль в возникновении воспаления и у животных, тучные клетки которых его не содержат. Данные следующей серии опытов дали основание полагать, что у крыс серотонин может поступать в очаг воспаления не только из тучных клеток, но и из тромбоцитов. При хроническом воспалении серотонин может появляться в тучных клетках, в норме его не имеющих. По данным В. П. Быковой (1972), серотонин обнаружен в тучных клетках слизистой обо-

лочки носа человека при хроническом рините. Создается впечатление, что подобно аллергии и анафилаксии в острую фазу воспаления изменения проницаемости определяются как количеством высвобождающихся аминов, так и чувствительностью к ним сосудов тех или иных областей у различных видов животных. Не исключено, что важную роль при воспалении может играть и стимулирующее влияние серотонина на процесс регенерации, развитие соединительной ткани, а также увеличение под его влиянием количества лейкоцитов крови и усиление фагоцитоза. По мнению Е. И. Пухальской (1966), на пролиферативные процессы влияет не сам серотонин, а его метаболит 5-оксинидолуксусная кислота. Если это справедливо, то метаболит серотонина может способствовать регенерации в период, когда самого серотонина в очаге воспаления уже нет. Интересно отметить, что кортикостероиды, заметно влияющие на экссудативную и пролиферативную фазы воспаления, способствуют связыванию серотонина белками, уменьшают количество свободного, т. е. фармакологически активного и метаболизируемого, серотонина (см. В. В. Меньшиков и др., 1972). С другой стороны, серотонин влияет на выработку кортикостероидов (см. с. 211).

Переходя к роли серотонина в механизме гемостаза, можно отметить, что его высвобождение из тромбоцитов способствует сокращению поврежденного сосуда. Серотонин вызывает агрегацию эритроцитов, что облегчает образование сгустка крови. Серотонин повышает и тромбопластическую активность по Квику, активность II, V и VI факторов свертываемости (см. подробнее М. Д. Курский, Н. С. Бакшеев, 1974; Page, 1968). На этих свойствах серотонина основано использование его в клинике с гемостатической целью. У больных болезнью Верльгофа, гипопластической анемией и геморрагической тромбоцитемией количество серотонина в крови при выраженном геморрагическом синдроме уменьшается. Введение серотонина больным с заболеваниями системы крови, сопровождающимися геморрагическим синдромом, вызывает уменьшение кровоточивости (Г. А. Чернов, 1960; Page, 1968, и др.).

Вместе с тем есть данные о том, что внутривенное введение серотонина способствует лизису венозных тромбов (см. Page, 1968). Это свойство серотонина заслуживает дальнейшего тщательного изучения.

Серотонин при лучевой болезни, онкологических и эндокринных заболеваниях, беременности и родах

У больных злокачественными опухолями (некарциноидного характера) содержание серотонина в крови и выделение оксииндолуксусной кислоты с мочой незначительно повышается. Э. А. Рудзит и Л. Ф. Мальцева (1970) склонны считать это проявлением компенсаторной реакции организма. Е. И. Пухальская (1966) показала способность серотонина угнетать рост различных видов перививаемых опухолей, стимулировать развитие вокруг них соединительнотканной капсулы. Э. А. Рудзит и Л. Ф. Мальцева (1970) связывают угнетающий эффект серотонина на рост опухолей с его сосудосуживающими свойствами, которые в плохо кровоснабжаемой и лишенной полноценной иннервации опухоли проявляются больше, чем в здоровых тканях. Е. И. Пухальская (1966) считает, что тормозящее влияние серотонина на рост перививаемых опухолей объясняется прямым избирательным угнетением митотической активности, проявляемым в тканях, не способных полноценно разлагать серотонин путем дезаминирования. По способности тормозить рост перививаемых опухолей серотонин в одних случаях (меланома Гардинга — Пасси) превосходит наиболее сильные алкилирующие соединения, в других (меланома Клаудмана) занимает среди них одно из последних мест.

Серотонин понижает клеточную пролиферацию и в эмбриональных тканях. Е. И. Пухальская объясняет это отсутствием в указанных тканях МАО. В нормальных тканях взрослых животных серотонин, как правило, повышает клеточную пролиферацию, в частности, усиливается пролиферация и гиперплазия ретикуло-эндотелия костного мозга, повышается митотическая активность его миелоидного и эритроидного ростков. При этом не нарушается гармоничность созревания клеток обоих этих ростков и увеличивается число зрелых гранулоцитов в периферической крови. Е. И. Пухальская объясняет повышение пролиферации воздействием 5-оксииндолуксусной кислоты.

Способность продуктов дезаминирования серотонина и триптамина ускорять рост и деление нормальных клеток является, очевидно, одним из древнейших и универсальнейших их свойств. Так, 5-оксииндолуксусная и индолук-

сусная кислоты ускоряют рост растений, возможно, за счет регуляции клеточной проницаемости (Х. Х. Плательес и З. А. Попененкова, 1965; Egspater, 1966). Серотонин является, таким образом, ингибитором, а его основной метаболит — стимулятором клеточной пролиферации. Сочетание угнетающего влияния на рост опухолей с улучшением кроветворения и радиозащитным эффектом, который подробнее мы рассмотрим ниже, привлекает к серотонину внимание онкологов. Однако опасность развития бронхоспазма и других осложнений при парентеральном введении больших доз серотонина ограничивает его использование. Преодолеть эти трудности, очевидно, можно, используя различные методы введения серотонина и применяя его агонисты, оказывающие сходное с серотонином влияние на пролиферацию, но лишенных некоторых нежелательных его свойств.

После облучения происходит мобилизация серотонина, его содержание в кишечнике и некоторых других тканях падает, увеличивается количество свободного серотонина в крови и выделение продуктов его обмена с мочой (Г. А. Чернов, 1960; В. И. Кулинский, 1970, и др.). Ранние изменения в обмене серотонина имеют защитное значение, особенно если серотонин скапливается в наиболее поражаемых облучением тканях. Серотонин препятствует развитию геморрагического синдрома, поддерживает кроветворение, сосудистый тонус, понижает потребление кислорода тканью мозга; за счет электронодонорных свойств серотонин конкурирует со свободными радикалами (В. И. Кулинский, 1970; М. Д. Курский, Н. С. Бакшеев, 1974; Н. Н. Суворов, В. С. Шашков, 1975, и др.). Вместе с тем В. И. Кулинский (1970) отмечает, что в терминальном периоде заболевания большая устойчивость обмена серотонина по сравнению с катехоламинами может вызывать резкую дезорганизацию деятельности ряда физиологических систем.

Мы не будем подробно рассматривать вопросы о роли серотонина в патогенезе эндокринных заболеваний, в акушерстве и гинекологии, поскольку эти стороны его действия подробно освещены в работах Е. В. Науменко (1971), Э. В. Туровской (1971), М. Д. Курского, Н. С. Бакшеева (1974), Stacey (1966), Page (1968), Melander (1971) и др. Отметим лишь, что обмен серотонина нарушается при сахарном диабете и тиреотоксикозе. Количество серотонина в крови повышается при тиреотоксикозе,

что, возможно, имеет компенсаторное значение, так как серотонин угнетает функцию щитовидной железы. Вместе с тем избыток серотонина в организме может обуславливать некоторые симптомы этого заболевания, например экзофтальм. При микседеме количество серотонина в крови снижено.

По мнению М. Д. Курского и Н. С. Бакшеева (1974), серотонин играет определенную роль в процессе оплодотворения, в механизме родов. Обмен серотонина нарушен при токсикозах беременных. Серотонин, введенный в больших дозах животным во время беременности, вызывает множественные уродства плода или выкидыши. Причиной последних может быть гипоксия плода вследствие спазма сосудов матки, плаценты, пупочного канатика, сокращений матки, а также влияние на яичники и функцию желтого тела. Серотонин играет, очевидно, определенную роль в происхождении дисменорей, предменструального синдрома, некоторых патологических симптомов климакса, в патогенезе рака яичников и матки.

Использование антагонистов серотонина в клинике

Применение антагонистов серотонина в клинике по существу показано при всех заболеваниях, в патогенезе которых серотонину приписывают отрицательную роль. Однако, до настоящего времени, при многих из этих заболеваний такую терапию не проводили. Из антагонистов серотонина относительно широкое применение в клинике нашли лишь метисергид и ципрогептадин. Выбор этих препаратов был обусловлен тем, что они имеют высокую D-антисеротониновую активность и не вызывают галлюцинаций. В последние годы в клинике стали использовать, кроме того, цинансерин, пизотифен (сандомигран, препарат ВС-105), лизенил. К сожалению, в качестве антагонистов серотонина не применяют препараты, блокирующие серотонинореактивные структуры вегетативных ганглиев и нервных окончаний, хотя известно, что реакции на серотонин целого организма во многом зависят от нейротропных эффектов этого амина. Несмотря на все перечисленные недочеты, первые результаты клинического применения антагонистов серотонина оказались вполне обнадеживающими. Краткое рассмотрение этих результатов целесообразно начать с карциноидного синд-

рома — заболевания, большинство симптомов которого обусловлено избыточным поступлением в кровь серотонина.

Лечение карциноида начинают, как правило, при выраженном карциноидном синдроме, т. е. в большинстве случаев при наличии не только опухоли, но и ее метастазов. Тем не менее при лечении синдрома широко применяют хирургические методы: удаление основной опухоли или отдельных метастазов, вырабатывающих серотонин (в отличие от других злокачественных новообразований, частичное удаление опухоли при карциноиде не влечет за собой ускорения роста метастазов). Во время оперативного вмешательства происходит выброс больших количеств серотонина, в связи с чем перед операцией рекомендуется провести курс лечения антагонистами серотонина. Эти вещества вводят внутривенно во время операции и в раннем послеоперационном периоде (В. В. Меньшиков и др., 1972) ¹.

Антагонисты серотонина используют и при консервативном лечении карциноидного синдрома. Метисергид применяют при курсовом лечении в дозах от 6 до 24 мг в день; для купирования приступа — 1—4 мг (внутривенно одномоментно) или 10—20 мг (внутривенно капельно) в течение 1—2 ч. Эти дозы значительно больше используемых при других заболеваниях, что вполне оправдано большим количеством серотонина в крови больных карциноидным синдромом и конкурентным характером антагонизма серотонина и метисергида. Метисергид устраняет диарею, стеаторею (нарушение всасывания), спазм пищевода при карциноидном синдроме, но оказывает слабое и непостоянное влияние на приливы (В. В. Меньшиков и др., 1972; Stacey, 1966; Page, 1968). Уменьшения некоторых (в основном желудочно-кишечных) проявлений карциноидного синдрома удается достигнуть и с помощью ВОР и БАС. В. В. Меньшиков и соавт. (1972) рекомендуют применять при карциноидном синдроме ципрогептадин в дозе от 6 до 40 мг в день для внутривенного капельного вливания на протяжении 1—2 ч и больше. С целью купирования острого приступа этот препарат назначают в количестве 50—75 мг (в 100—200 мл физиологического раствора). Большинство авторов отме-

¹ Кроме антагонистов серотонина, перед операцией рекомендуют вводить гидрокортизон, способствующий связыванию серотонина белками (В. В. Меньшиков и др., 1972).

чают привыкание больных к антагонистам серотонина, поэтому рекомендуют ежемесячно на несколько дней делать перерыв в лечении. Важно назначать препараты в периоды наибольшей выраженности симптомов.

Особенно частыми побочными эффектами антагонистов серотонина при карциноидном синдроме являются слабость и гипотония. Антагонисты серотонина не оказывают заметного влияния на рост опухоли¹, выделение 5-оксииндолуксусной кислоты (В. В. Меньшиков и др., 1972). Последнее вполне согласуется с механизмом их действия. Трудно объяснить отсутствие заметного влияния метисергида и других антагонистов на приливы при карциноиде. Неэффективность препаратов в данном случае пытаются поставить в зависимость от роли кининов в происхождении приливов. Однако при карциноиде приливы не блокируются трасилолом, обладающим антибрадикининовыми свойствами (Page, 1968). Не оказывает заметного влияния на приливы ципрогептадина, который, по данным Roche e Silva и Gargie Leme (1963), блокирует эффекты брадикинина. Page (1968) приводит данные о том, что *p*-хлорфенилаланин, угнетающий синтез серотонина, в малых дозах уменьшает у больных карциноидом не только понос и экскрецию 5-оксииндолуксусной кислоты, но и приливы. Нам кажется поэтому вполне вероятным участие в происхождении приливов при карциноидном синдроме серотонинореактивных структур, отличных от структур Д-типа, резистентных к производным лизергиновой кислоты и ципрогептадину. Последнее нуждается в клиническом изучении с помощью антагонистов серотонина М- и Т-типа.

Весьма эффективным при карциноидном синдроме оказался аминазин. Его назначают по 25 мг 4 раза в день в течение многих месяцев. При этом уменьшаются как желудочно-кишечные симптомы карциноидного синдрома, так и выраженность приливов. В большинстве работ отмечено уменьшение выделения 5-оксииндолуксусной кислоты (В. В. Меньшиков и др., 1972; Stacey, 1966; Page, 1968). Положительный эффект аминазина при карциноидном синдроме, таким образом, обусловлен не только его Д-антисеротониновыми свойствами, но и влиянием на обмен серотонина, а также, возможно, холино-, адрено-, гистамино- и спазмолитическими свойствами, способно-

¹ В химиотерапии карциноида наиболее эффективен циклофосфамид.

стью неспецифически блокировать рефлекторные реакции на серотонин в их центральном звене¹.

Выше были приведены данные о роли серотонина в патогенезе демпинг-синдрома. В терапии этого заболевания применяют метисергид, ципрогептадин (Т. П. Макаренко, И. В. Кузьмин, 1970; Johnson e. a., 1962; Miller, Peskin, 1963, и др.). При лечении ципрогептадином отмечают увеличение массы тела, улучшение работоспособности, уменьшение гемодинамических и кишечных расстройств. При лечении демпинг-синдрома хорошо себя зарекомендовало сочетание ципрогептадина с инсулином (Т. П. Макаренко, И. В. Кузьмин, 1970).

Метисергид (2 мг 3 раза в день перед едой), хотя и не изменяет количество 5-оксииндолуксусной кислоты в моче при демпинг-синдроме, у 80—90% этих больных уменьшает боли в животе, понос, улучшает усвоение питательных веществ. Эффективность метисергида при демпинг-синдроме подтверждена двойным слепым методом. Как и при карциноидном синдроме, метисергид при демпинг-синдроме оказывает слабое влияние на сосудистый компонент реакции. Происхождение сосудистых реакций при демпинг-синдроме, как и при карциноиде, объясняют увеличением в крови активности калликрейна и количества брадикинина. Однако попытки лечения демпинг-синдрома веществами, подавляющими каллекреиновую активность, антагонистами кининов (химотрипсин, трасилол) оказались безуспешными. Поэтому при демпинг-синдроме, как и при карциноидном синдроме, нельзя исключить участия в происхождении сосудистого компонента серотонинореактивных структур, резистентных к Д-антагонистам. Эффективность при демпинг-синдроме аминазина, ганглиоблокаторов и М-холинолитиков подтверждает возможность участия рефлекторных и центральных реакций на серотонин в происхождении этого синдрома.

В связи с ролью серотонина в регуляции сосудистого тонуса в начале 50-х годов было предложено использовать антагонисты серотонина в лечении гипертонической болезни. Выбор пал на БАС — препарат, угнетающий у животных прессорные реакции на серотонин. Проведенные клинические испытания показали, что БАС оказывает умеренный гипотензивный и седативный эффекты в

¹ Способность аминазина неспецифически блокировать рефлекторные реакции на серотонин была доказана в работах И. Н. Пидевич (1962) и И. М. Самойловича (1966).

четверти случаев эссенциальной гипертонии (Wilkins, 1956; Stacey, 1966); при этом часты осложнения в виде подавленного состояния, болей в животе, брадикардии и т. д. Связь гипотензивного эффекта с антисеротониновым осталась неясной.

Влияние других антагонистов серотонина на уровень артериального давления у больных гипертонической болезнью специально не исследовали.

Показанием к назначению антагонистов серотонина являются различные аллергические заболевания. Так, метисергид дает хорошие результаты при аллергических ринитах и бронхиальной астме (Ballestero, Zmud, 1961; Giggard, 1961; Hajos, 1962). В этих случаях его применяют по 0,5—1 мг 3 раза в день внутрь или вводят 1—2 мг подкожно или внутримышечно. Ципрогептадин, обладающий, помимо антисеротониновых, антигистаминными и антибрадикининовыми свойствами, высокоэффективен при вазомоторном рините¹, аллергических поражениях кожи, сенной лихорадке, меньшее влияние оказывает он на кишечные расстройства при аллергии (Jensen, 1960; Miller, Fishman, 1961; Bodi e. a., 1961; May, 1965; Stacey, 1966; Popescu e. a., 1966; Wandeger, Ellis, 1971, и др.). Препарат назначают взрослым по 4—32 мг в день (в 3—4 приема), детям 2—6 лет — не более 12 мг в день, детям 6—14 лет — максимум 16 мг в день (продолжительность лечения детей до 6 мес).

По данным Helm (1961), при лечении ципрогептадином у больных острой и хронической экземой, нейродермитом, крапивницей прекращается зуд и приблизительно в половине случаев отмечается обратное развитие кожных поражений. Прием 30 мг ципрогептадина ликвидирует ангионевротический отек. При бронхиальной астме эффект ципрогептадина непостоянен. Bodi и соавт. (1961) не отметили никакого улучшения в состоянии больных астмой на фоне лечения этим препаратом. Lavenstein с соавт. (1962), лечившие ципрогептадином (16 мг в день внутрь) 28 детей в течение 6 мес, нашли, что эффективность препарата по предупреждению приступов астмы не отличается от таковой хлорфенирамина. Помимо этого, ципрогептадин увеличивает аппетит, массу тела и рост боль-

¹ Ципрогептадин снижает температуру тела при острых респираторных заболеваниях. Какова при этом роль его антисеротониновых свойств, неясно, однако необходимо помнить о значении серотонина в патогенезе воспаления и механизмах терморегуляции (см. гл. VIII).

ных детей¹. Этот препарат повышает аппетит и у взрослых (Wanderer, Ellis, 1971, и др.). Механизм действия препарата в данном случае неясен, однако интересно отметить, что серотонин в эксперименте уменьшает потребление пищи (Egspamer, 1966).

В клинике при ревматических артритах, тендовагинитах и бурситах нашел применение метисергид (Stacey, 1966; Page, 1968). Его рекомендуют вводить в полость сустава, периартикулярно или внутримышечно по 1—2 мл 1—2 раза в неделю, иногда в сочетании с кортикостероидами. В ряде случаев при лечении метисергидом больных ревматоидным артритом, устойчивым к другой терапии, наблюдали уменьшение местных воспалительных явлений.

При мигрени положительный эффект дают как серотонин, так и его Д-антагонисты (см. стр. 186). Объяснить это явление трудно, можно лишь предположить, что серотонин играет роль в нескольких звеньях приступа мигрени. Серотонин может понижать восприятие боли. Д-антагонисты блокируют агрегацию тромбоцитов и, следовательно, высвобождение серотонина. Д-антагонисты могут к тому же быть агонистами серотонина в восприятии боли. В пользу этого свидетельствуют данные Kast (1966) и Keeleg (1967) о способности LSD-25 ликвидировать боли у неоперабельных больных раком. По влиянию на тонус внутри- и внечерепных сосудов серотонин, метисергид и ципрогептадин являются по одним данным антагонистами (Vidrio, Vivegos, 1970), по другим — агонистами (Sicuteri, 1975). Так или иначе высокоэффективными при головных болях различного происхождения (мигрень, симптом Гортонна, эритропрозопальгия Бинга) оказались метисергид, BOL, LSD-25, эрготамин и дигидроэрготамин, ципрогептадин, пизотифен, цинансерин (Sicuteri e. a., 1962; Prestus, 1971; Saxena e. a., 1971; Lance, 1972; Schärg, 1974, и др.).

Особенно широко используют для лечения головных болей метисергид. Иногда он оказывается эффективным у больных, ранее безуспешно леченных анальгетиками, эрготамином, гормонами, атарактиками, а при симптоме

¹ Ципрогептадин предложен для повышения аппетита у детей (в возрасте 2—6 лет по 2 мг 3 раза в день с едой, старшим детям — по 4 мг 3 раза в день). Длительность лечения не более 6 мес. При лечении может временно понижаться внимание, успеваемость детей в школе.

Гортон и оперативным вмешательством (см. Stacey, 1966; Lance, 1972). При мигрени метисергид назначают в дозах 1—8 мг в день (в 2—4 приема). По данным Lance (1972), этот препарат помогает 65% больных. Secuteri и соавт. (1962) с успехом использовали для лечения головных болей сосудистого происхождения LSD-25 в дозах, в 100 раз меньше доз метисергида. Большую эффективность LSD-25 авторы объясняют лучшим проникновением этого соединения через гемато-энцефалический барьер. В дозах, используемых Secuteri, LSD-25 не вызывал галлюцинаций. Тем не менее социальная опасность LSD-25 делает его использование крайне нежелательным. Помимо производных лизергиновой кислоты, эффективным при мигрени у 50% больных оказался ципрогептадин в дозах 12—25 мг в день (Bodi e. a., 1961; Miller, Fishman, 1961; Popescu e. a., 1966; Lance, 1972, и др.). В последние годы появились данные об уменьшении головных болей различного генеза под воздействием и других веществ, обладающих антисеротониновой активностью: цинансерина (Saxena e. a., 1971), пизотифена (Prestus, 1971; Lance, 1972; Schär, 1974).

Метисергид успешно применяли при болезни Рейно (Merlen, 1962) и склеродермии (Stern e. a., 1965). Он оказывает положительное влияние на экзофтальм при гипертиреозе (см. Garattini, Valzelli, 1965), заболевании, сопровождающемся повышением количества серотонина в крови.

Лизенил (0,025 мг 2 раза в день внутрь) с успехом применил Nesit (1971) в терапии дисменореи, предменструального синдрома и климактерических расстройств. В связи с этим напомним, что, помимо прямого влияния на матку, серотонин понижает функцию желтого тела, которая, как правило, снижена при перечисленных заболеваниях. Ципрогептадин прерывает у мышей беременность в ранних сроках, но в поздних сроках беременности предохраняет от выкидыша, вызываемого серотонином (см. с. 174). Беременность считается относительным противопоказанием к применению ципрогептадина. Тем не менее Sadvovsky и соавт. (1970) применили ципрогептадин для предупреждения привычного выкидыша у 3 женщин с нарушениями функции подбугорной области мозга и обмена серотонина. В прошлом эти больные безрезультатно лечились прогестероном, антибиотиками, витаминами. После применения ципрогептадина (6—8 мг в сут-

ки) у 2 женщин, несмотря на повторные кровотечения, в срок наступили нормальные роды. У одной женщины произошел 13-й выкидыш, однако следующая беременность, при которой доза ципрогептадина была повышена до 12—16 мг в день, на 6-м месяце закончилась рождением живого ребенка.

Kast (1966) использовал LSD-25 для уменьшения болей у 128 больных неоперабельным раком в претерминальной стадии. До назначения LSD-25 эти больные получали по 3—6 инъекций морфина в день. Через 2—3 ч после инъекции 0,1 мг LSD-25 боли уменьшались, общее состояние улучшалось. Эффект длился 2—3 нед. Галлюцинации возникали реже, чем у здоровых людей. Использование LSD-25 при неоперабельном раке может представлять большой интерес, однако связь обезболивающего влияния LSD-25 с антисеротониновым эффектом сомнительна, так как серотонин сам понижает порог болевой чувствительности. Возможно LSD-25 выступает в данном случае как агонист серотонина (по действию на центральную нервную систему LSD-25 и серотонин нередко являются агонистами).

Таковы первые итоги применения антагонистов серотонина в клинике¹.

Можно надеяться, что антагонисты серотонина найдут в будущем еще большее применение, так как пока клиницисты используют лишь блокаторы серотонинореактивных структур Д-типа, совершенно не уделяя внимания серотонинореактивным структурам других типов. Блокаторы структур, ответственных за рефлекторные, ганглионарные и некоторые центральные эффекты серотонина, могут оказаться полезными при сосудистых проявлениях карциноидного и демпинг-синдрома, а также некоторых других заболеваний. В частности, вряд ли исчерпаны возможности применения веществ, влияющих на серотонинореактивные структуры, при гипертонической болезни. Серотонинореактивные структуры, ответственные за угнетение прессорных рефлексов, вряд ли относятся к Д-типу (см. гл. VIII), равно как и серотонинореактивные структуры каротидно-аортальной рефлексогенной зоны (см. гл. V). Что касается перечня заболеваний, при которых применяются в настоящее время антагонисты серотонина, он включает не все патологические состояния,

¹ О применении антагонистов серотонина в психиатрии см. гл. VIII.

при которых серотонин может играть отрицательную роль. Дальнейшие успехи в лечении антагонистами серотонина зависят не только от расширения показаний к их применению, использования веществ, блокирующих различные типы серотонинореактивных структур (Т, М), но и от получения новых Д-антагонистов, отличающихся меньшими побочными эффектами.

Наиболее подробно описаны побочные эффекты и противопоказания к применению двух широко и давно используемых веществ — метисергида и ципрогептадина¹. Вне зависимости от длительности лечения, часто в самом его начале, метисергид может вызывать спазмы сосудов, тахикардию, рвоту, понос или запор, повышение кислотности желудочного сока, кожные сыпи. Эти явления нередко проходят, несмотря на продолжающееся лечение. Наиболее грозным осложнением, которое может появиться при длительном лечении, является фиброз. При его забрюшинном расположении возникают симптомы, обусловленные сдавлением мочеточников и сосудов ног (дизурия, олигурия, отеки ног, боли при ходьбе, тромбофлебит и т. д.). При плевроперитонеальной форме фиброза наблюдаются диспноэ, боли в груди, шум трения плевры, плевральный выпот. Утолщение клапанов сердца и основания аорты дают соответствующую клиническую картину. Больные, принимающие метисергид, должны находиться под постоянным врачебным наблюдением, курс непрерывного лечения не должен превышать 6 мес; в конце этого периода дозу препарата постепенно снижают в течение 2—3 нед (быстрая отмена может вызвать обострение заболевания). Перерыв в лечении составляет 2—4 нед, затем при хорошей переносимости препарат назначают вновь. При возникновении фиброза отмена препарата приводит в ряде случаев к постепенному уменьшению патологических изменений, что следует учитывать при решении вопроса о хирургическом вмешательстве.

Противопоказаниями к назначению метисергида считают беременность, флебиты, тяжелые формы атеросклероза и гипертонической болезни, коллагенозы, заболевания легких, пороки сердца, нарушения функции печени и почек, тяжелые инфекционные заболевания.

Побочные эффекты ципрогептадина проявляются иногда при дозах, превышающих 15 мг в день (взрослым),

¹ Modern drug encyclopedia, Ed. A. J. Lewis, N. Y., 1975.

в виде чувства усталости, сонливости, головных болей, болей в сердце и животе, сердцебиений, головокружений, сухости во рту, высыпаний на коже. Описаны случаи возникновения гемолитической анемии, лейкопении, агранулоцитоза при приеме ципрогептадина. Крайне редко отмечаются возбуждение нервной системы и даже галлюцинации. У маленьких детей при передозировке могут возникать судороги. Повышение аппетита исчезает с отменой препарата. Противопоказаниями к назначению ципрогептадина ввиду наличия у препарата слабых М-холинолитических свойств считают глаукому, стенозирующую язву желудка, склонность к задержке мочи. Осторожность требуется при назначении препарата беременным, кормящим матерям (может понизить лактацию), глубоким старикам, больным бронхиальной астмой (повышает вязкость бронхиального секрета), тиреотоксикозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, лицам, работа которых требует повышенного внимания. Препарат нельзя сочетать с приемом алкоголя, веществ, угнетающих центральную нервную систему, и ингибиторов МАО.

Глава VIII

ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТОВ СЕРОТОНИНА НА ЕГО ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Влияние серотонина на центральную нервную систему и его роль в деятельности мозга

В литературе приводится много данных, свидетельствующих о том, что мозг содержит значительное количество серотонина и ферментов, синтезирующих и инактивирующих его, о чрезвычайно высокой скорости обмена серотонина в нервной ткани и о наличии амина в пузырьках терминалей. В опытах на лягушках Angelucci (1956) показал, что при раздражении спинного мозга серотонин появляется в спинномозговой жидкости. По данным Venetato и соавт. (1961), при раздражении центрального отрезка блуждающего нерва увеличивается концентрация серотонина в крови, оттекающей от «изолированной» головы собаки. Аналогичные результаты получила Н. А. Векшина (1968) при раздражении передних отделов подбугорной области кролика с помощью вживленных электродов. Высвобождение серотонина из пресинаптических окончаний ряда нейронов при раздражении определенных областей мозга показано в работах Dahlström, Fuxe (1965), Anden и соавт. (1965) и Carlsson и соавт. (1965) и др. Это позволило предположить, что серотонин может служить медиатором в определенных структурах центральной нервной системы.

По современным представлениям, вещество можно считать медиатором, если оно удовлетворяет следующим основным требованиям: 1) вещество и ферментативная система, осуществляющая его синтез, должны в достаточных количествах присутствовать в аксональных окончаниях пресинаптических нейронов; 2) постсинаптическая мембрана должна содержать рецепторы для пред-

полагаемого медиатора; 3) раздражение пресинаптических нейронов должно приводить к высвобождению адекватных количеств медиатора; 4) искусственное нанесение адекватных количеств предполагаемого медиатора на постсинаптическую мембрану должно воспроизводить эффекты синаптической передачи; 5) фармакологические агенты, потенцирующие или блокирующие действие предполагаемого медиатора на постсинаптическую мембрану, должны оказывать такое же влияние на синаптическую передачу. Соответствие серотонина 1-му, 2-му и 3-му требованиям не вызывает сомнений, но первые данные о соответствии серотонина 4-му и 5-му требованиям были получены для некоторых синапсов мозга млекопитающих лишь в 1970—1972 гг.

Изучение центрального действия серотонина крайне затруднено тем, что он плохо проникает через гемато-энцефалический барьер. Заметное возрастание количества серотонина во всех отделах мозга удается отметить лишь при использовании очень больших доз амина: для крыс не менее 4 мг/кг, для мышей — 100 мг/кг, собак — 10—60 мг/кг внутривенно (Mantegazzini, 1966). Некоторые авторы (Е. А. Громова, 1966 и др.) считают, что в области заднего гипофиза, подбугорной области и агеа postrema гемато-энцефалический барьер отсутствует или слабо выражен, и здесь возможно проникновение из крови в мозг химических веществ, в том числе и серотонина¹.

По мнению Spooner и Winters (1965), Kobrin и Seiffel (1966), гемато-энцефалический барьер отсутствует у цыплят в первые 3 нед жизни, в связи с чем авторы рекомендуют использовать цыплят в качестве объекта для изучения центральных эффектов серотонина. Кроме того, для изучения центральных эффектов серотонина используют: внутривенное введение больших его количеств; введение серотонина в желудочки мозга; непосредственное подведение серотонина к нервным клеткам с помощью ионофореза; эксперименты на культуре нервной ткани и,

¹ Возможные особенности проникновения серотонина из крови в различные отделы мозга важно учитывать потому, что влияние амина на серотонинореактивные и другие структуры, расположенные на мембране серотониносодержащих клеток ядер шва ствола мозга, может отражаться на деятельности весьма отдаленных от этих ядер, но происходящих из его клеток, серотонинергических терминалей в области коры больших полушарий, спинного мозга и других областей, защищенных достаточно мощным гемато-энцефалическим барьером.

наконец, предшественники серотонина — 5-окситриптофан и L-триптофан, легко проникающие через гематоэнцефалический барьер, и вещества, высвобождающие серотонин или способствующие его накоплению в мозге.

Почти все перечисленные методы имеют недостатки. При введении серотонина в кровь, его концентрация в мозге может повышаться в первую очередь в отделах, не защищенных мощным гематоэнцефалическим барьером. Многие изменения функций центральной нервной системы при экстрацеребральном пути введения могут быть обусловлены нарушениями гемодинамики, кровоснабжения мозга, его отеком, а также рефлекторными реакциями. Местные нарушения кровоснабжения и отек могут возникать и при введении серотонина в желудочки мозга. При этом, как и при введении амина в кровь, изменение состояния серотонинергических терминалей отдаленных участков мозга может быть обусловлено влиянием на уровне ядер шва. При использовании 5-окситриптофана приходится учитывать, что он декарбоксилируется и повышает содержание серотонина не только в областях естественного содержания этого амина, но и там, где серотонин в норме отсутствует. 5-Окситриптофан может оказывать на нервную систему и самостоятельное влияние. Вещества, влияющие на синтез, депонирование, высвобождение и инактивацию серотонина, могут изменять и другие функции нервной системы, что затрудняет применение таких веществ для изучения центральных эффектов серотонина и его значения в мозге. Подробнее эти вопросы будут рассмотрены ниже. Здесь же мы лишь отметим, что, несмотря на недостатки каждого из перечисленных методов в отдельности, в сумме они позволяют составить определенное мнение о функции серотонина в центральной нервной системе.

Серотонин (1—2 мг/кг внутривенно) у мышей, крыс, кроликов и других млекопитающих уменьшает спонтанную двигательную активность и оказывает седативный эффект. Аналогичные данные получены на птицах (А. Д. Ноздрачев, 1961, и др.). 5-Окситриптофан у мышей (100—300 мг/кг), крыс (до 400 мг/кг), кошек (30—90 мг/кг), собак (20—40 мг/кг) и кроликов (10—20 мг/кг) подобно серотонину оказывает седативный эффект и уменьшает двигательную активность (А. П. Гилев, 1970; Mantegazzini, 1966). В больших дозах 5-окситриптофан вызывает у экспериментальных животных мотор-

ное возбуждение, тремор, стереотипные движения, различные гиперкинезы и судороги (Bogdanski e. a., 1958, и др.). Фазу возбуждения при введении 5-окситриптофа в больших дозах объясняют высвобождением катехоламинов, действием самой аминокислоты и, наконец, ее декарбоксилированием и появлением серотонина в участках мозга, в которых он обычно отсутствует (Garattini, Vagzelli, 1965; Aprison, Hingtgen, 1966).

p-Хлорфенилаланин, блокирующий синтез серотонина и понижающий его содержание в мозге, при введении в дозах 150—300 мг/кг внутрь повышает двигательную активность у крыс (Fibiger, Campbell, 1971). 5-Окситриптофан препятствует действию *p*-хлорфенилаланина. Авторы полагают, что гиперактивность, вызванная последним, обусловлена понижением содержания серотонина, который оказывает на эту активность депримирующее влияние.

Повышение двигательной активности у крыс отметили Vgeese и соавт. (1974), введившие интерцистернально 75 мкг 5, 6-диокситриптамина. Этот препарат снижал уровень серотонина в мозге, не влияя на содержание катехоламинов. Все указанное дает основание считать, что серотонин понижает спонтанную двигательную активность и оказывает седативное действие за счет непосредственного влияния на центральную нервную систему.

Опыты с использованием серотонина, 5-окситриптофа и *p*-хлорфенилаланина позволяют полагать, что серотонин оказывает выраженное, в большинстве случаев угнетающее, влияние на агрессивное и сексуальное поведение. Изменению содержания серотонина в мозге приписывают определенную роль в гомосексуальном поведении (Ahlenius e. a., 1971; Aprison, Hingtgen, 1972; Vgeese e. a., 1974).

Серотонин потенцирует действие снотворных средств, относящихся к различным классам химических соединений (А. П. Гилев, 1970; Mantegazzini, 1966). Считают, что серотонинергические нейроны ядер шва играют важную роль в механизме естественного сна (Couch, 1970; Aprison, Hingtgen, 1972). Об этом свидетельствует следующее: разрушение каудального отдела мозгового ствола, насыщенного серотониносодержащими нейронами, приводит к длительной бессоннице. *p*-Хлорфенилаланин снижает время медленноволнового сна пропорционально понижению содержания серотонина в ядрах шва. Этот

эффект купируется введением 5-окситриптофана (Argison, Hingtgen, 1972). При введении кошкам 5, 6-диокситриптамина понижается содержание в мозге серотонина, 5-оксииндолуксусной кислоты, но не норадреналина и дофамина. При этом сокращается вторая стадия медленноволнового сна и парадоксального сна, что коррелирует во времени со снижением уровня серотонина и его метаболита (Froment e. a., 1974). Внутривентрикулярное введение серотонина (60—80 мг/кг) цыплятам в возрасте 1—7 дней с несформировавшимся гемато-энцефалическим барьером вызывает сон у 70—80% особей (Fügner, 1971). Е. А. Громова и др. (1972), Argison, Hingtgen (1972), считают, что понижение количества серотонина в мозге, как правило, уменьшает продолжительность сна, но связь между повышением содержания серотонина и сном не ясна. Нужны дальнейшие исследования, чтобы уточнить роль серотонина в механизме сна.

Болевая чувствительность понижается при увеличении содержания серотонина в мозге (например при введении 5-окситриптофана) и повышается при угнетении синтеза серотонина п-хлорфенилаланином (Tamayo, Contregas, 1965; Sicuteri, 1971). Полагают, что серотонинергические нейроны играют существенную роль в восприятии боли, а нарушение обмена серотонина участвует в патогенезе мигрени, центральных и таламических болей, а также фантомных болей конечностей. Полагают, что в механизме анальгетического действия морфина важна его способность повышать количество серотонина в области соответствующих серотонинореактивных структур (Way, 1972). Экстрацеребральное введение серотонина в дозах 5—10 мг/кг усиливает и удлиняет, а п-хлорфенилаланин и 5, 6-диокситриптамина уменьшают анальгетический эффект морфина (Mantegazzini, 1966; Samanin, Valzelli, 1972; Florez e. a., 1972; Genovese e. a., 1973).

Серотонин и 5-окситриптофан угнетают условные рефлексы и способность к их выработке у млекопитающих и птиц (А. П. Гилев, 1970; Cook, Weidley, 1957, и др.). По данным Такаоги и Такака (1970), п-хлорфенилаланин (100—300 мг/кг внутрь), понижая концентрацию серотонина в мозге крыс, повышает у них рефлекс избегания. 5-Окситриптофан в дозе 50 мг/кг внутривентрикулярно за час до введения п-хлорфенилаланина блокирует эффект последнего. Серотонин оказывает депримирующее влияние на процесс обучения. Vose и соавт. (1974) исследовали

влияние 5-окситриптофана (5—115 мг/кг внутрибрюшинно) на воспроизведение крысами ранее выработанной реакции самостимуляции. 5-Окситриптофан угнетал реакцию самостимуляции, причем отмечалась почти линейная зависимость эффекта от дозы вещества. Параллельно снижению реакции самостимуляции происходило нарастание количества серотонина в мозге крыс. Уровень норадреналина 5-окситриптофан снижал незначительно. По данным Poschel, Ninteman (1971), п-хлорфенилаланин (500 мг/кг внутрибрюшинно) усиливает самостимуляцию у крыс.

Переходя к влиянию серотонина на двигательные функции, напомним, что этот моноамин содержится в сегментах спинного мозга, мотонейроны которых иннервируют конечности. Подавляющее большинство серотонинергических терминалей спинного мозга происходит из серотониносодержащих клеток шва (см. с. 18—19). У некоторых видов животных, в частности у кошек, возможно существование и сегментарных серотониносодержащих нейронов (Anderson, 1972). Хотя серотонин с трудом проникает через гемато-энцефалический барьер (во всяком случае в области спинного мозга), все же при введении в кровь в малых дозах он влияет на спинальные рефлексy. Моносинаптические рефлексy первоначально значительно угнетаются серотонином, вслед за этим обычно наступает менее выраженная фаза облегчения. В случае полисинаптических рефлексов эффект серотонина также является двухфазным, но преобладает облегчающее влияние серотонина (Е. А. Громова, 1966; А. П. Гилев, 1970; Mantegazzini, 1966, и др.).

При введении серотонина в кровь, помимо его непосредственного влияния на спинной мозг, важную роль могут играть вызываемые этим амином рефлекторные реакции с рецепторов, расположенных на периферии. Влияние серотонина на некоторые спинномозговые рефлексy может уменьшаться после перерезки афферентных нервов. Оно проявляется больше при введении серотонина в сосуды конечностей, чем в артерии спинного мозга (Mantegazzini, 1966). При перерезке блуждающих нервов у кошек угнетающее влияние серотонина на γ -мотонейроны исчезает. Кроме серотонина, этот эффект можно воспроизвести другими веществами (вератрином, фенолгуанидином), возбуждающими хеморецепторы сердца и легких (Ginzel, 1973).

Непосредственное нанесение раствора серотонина на спинной мозг кошки вызывает усиление биотоков в γ -мотонейронах и появление спонтанной активности в α -мотонейронах (Anderson, 1972). Таким образом можно думать, что одной из функций нисходящих серотонинергических волокон спинного мозга является повышение возбудимости α - и γ -мотонейронов. Остается неясным, оканчиваются ли серотонинергические нейроны прямо на мотонейронах или на интернейронах, возбуждает ли серотонин облегчающие пути или является угнетающим медиатором тонических ингибиторных путей¹.

Рефлексы с дорсальных корешков угнетаются 5-окситриптофаном, полисинаптические рефлексы при этом изменяются вариабельно (Anderson, 1972). Anden и соавт. (1964) показали, что 5-окситриптофан угнетает передачу с афферентов флексорного рефлекса на мотонейроны и нисходящие нейроны.

Anderson (1972) считает, что серотонинергические нейроны оказывают угнетающее влияние на флексорный рефлекс. Таким образом, влияние серотонина на спинномозговые рефлексы отличается разной направленностью и во многом остается не ясным. Однако важная роль серотонина в осуществлении этих рефлексов не вызывает сомнений.

Серотонин и 5-окситриптофан повышают порог судорожных реакций на коразол, стрихнин и пикротоксин у крыс и мышей (подробнее см. Mantegazzini, 1966). 5-Окситриптофан (200 мг/кг) и ниаламид (100 мг/кг) ослабляют или полностью подавляют аудиогенные судорожные припадки у крыс. Вещества, снижающие содержание серотонина в мозге (резерпин 2 мг/кг, п-хлорфенилаланин 300 мг/кг), усиливают эти судороги. Препараты, избирательно влияющие на уровень норадреналина (диоксифенилаланин), не изменяют характера судорожной реакции (И. Б. Прахье, 1973).

Одним из проявлений влияния серотонина на центральную нервную систему мышей и крыс является его способность вызывать своеобразные подергивания головы. А. П. Гилев (1970), Т. М. Высоковский (1973), Согне и соавт. (1963) показали, что такой гиперкинез возникает

¹ При ионофоретическом подведении серотонина к отдельным клеткам были получены данные о его способности как возбуждать, так и тормозить деятельность интернейронов. Возбуждающего влияния на мотонейроны не отмечено (Anderson, 1972).

при внутрибрюшинном введении 5-окситриптофана в дозе 300 мг/кг. Гиперкинез усиливается ингибиторами МАО, а ингибиторы декарбоксилазы блокируют его. Развитие гиперкинеза полностью соответствует динамике нарастания уровня серотонина в стволовой части мозга. Интенсивность и быстрота развития гиперкинеза более выражены при введении 5-окситриптофана в желудочки мозга, чем при внутрибрюшинном введении. Все это свидетельствует об участии серотонина центральной нервной системы в происхождении гиперкинеза.

А. П. Гилев и Э. В. Тетаньчук (А. П. Гилев, 1970) показали, что введение серотонина (220 мг/кг) в кровь или боковой желудочек мозга угнетает язычно-челюстной рефлекс у кошек.

Структуры, ответственные за угнетение этого рефлекса, расположены в каудальном отделе стволовой части мозга.

Серотонин оказывает выраженное влияние на вегетативные функции. Первые исследователи, ставившие опыты с серотонином, обратили внимание на его способность изменять температуру тела животных. У мышей и крыс серотонин обычно вызывает гипотермию (А. П. Гилев, 1970; Mantegazzini, 1966, и др.). Однако при температуре окружающей среды выше 30°C под влиянием серотонина возникает гипертермия. У кроликов и кошек серотонин и 5-окситриптофан вызывают, по данным одних авторов, гипертермию, по данным других — гипотермию (А. П. Гилев, 1970; Mantegazzini, 1966; Jacob e. a., 1972).

Механизм влияния серотонина на температуру тела недостаточно ясен. По мнению Lessip и Parkes (1957), а также Garattini и Valselli (1965), он обусловлен изменением гемодинамики и обмена веществ в периферических тканях. Kulkaгki (1967) считает, что гипотермический эффект серотонина обусловлен спазмом сосудов подбугорной области. А. П. Гилев (1970) полагает, что гипотермический эффект серотонина обусловлен его непосредственным влиянием на центр терморегуляции в подбугорной области и даже приписывает серотонину в данном случае медиаторную роль. Этот вывод совпадает с мнением Bloom и соавт. (1972). Они приводят данные о том, что у разных видов животных одно из первых мест по содержанию серотонина занимают нервные окончания, расположенные в п. *suprachiasmaticus* подбугорной

области, берущие начало от клеток шва. Считают, что эти нейроны участвуют в процессе терморегуляции. Электрическая стимуляция определенных ядер шва угнетает активность этих нейронов, такое же влияние оказывает серотонин. Эти данные рассматривают как аргумент в пользу медиаторной роли серотонина в синапсах п. *suprachiasmaticus* и, возможно, в центрах терморегуляции.

Ginzell и Kottegoda (1954) предположили, что в возникновении гипотензивной реакции на серотонин определенную роль играет его влияние на центральную нервную систему. Это нашло подтверждение в работе Costa и Aprison (1957), использовавших метод перекрестного кровообращения. Позднее Bhargava и соавт. (см. Bhargava, 1966) показали, что серотонин в больших дозах при экстрацеребральном пути введения блокирует у кошек прессорную реакцию, вызванную электрической стимуляцией продолговатого мозга. При внутрижелудочковом введении серотонин угнетает каротидный рефлекс. В связи с этим предположили, что серотонин тормозит тоническую активность симпатических нервов, в основном влияя на сосудодвигательный центр стволовой части мозга.

А. П. Гилев (1970) приводит данные литературы о том, что серотонин при непосредственном введении в соответствующие отделы мозга может угнетать возбудимость сосудодвигательных центров не только мозгового ствола, но и подбугорной области. В опытах В. В. Закусова и Н. В. Кавериной (1967), Ю. Б. Розанова (1968), В. Г. Бутузова (1970) установлено, что серотонин при введении в боковой желудочек мозга или в структуры шва вентро-медиального сетчатого образования продолговатого мозга уменьшает интенсивность вазомоторных рефлексов, тонической активности и рефлекторных разрядов в нижнем сердечном нерве преимущественно с афферентных волокон С-типа, раздражение которых вызывает повышение артериального давления. Те же явления возникают при экстрацеребральном введении 5-окситриптофана.

Одним из эффектов серотонина при его введении в желудочки мозга кошек и собак является рвота. Такую же реакцию вызывает при экстрацеребральном введении 5-окситриптофан (А. П. Гилев, 1970; Bogdanski e. a.,

1958, и др.). А. П. Гилев (1970) предполагает, что серотонин играет медиаторную роль в механизме возникновения рвоты, вызванной химическими раздражителями (см. с. 228).

Кроме угнетения вазомоторных центров, возбуждения рвотного центра и изменения терморегуляции, серотонин влияет и на ряд других вегетативных функций. По данным И. В. Комиссарова и А. Н. Талалаенко (1970), продолжительность рефлекторного апноэ, вызванного у кошек раздражением верхних дыхательных путей аммиаком, возрастает при введении в желудочек мозга серотонина или после внутрибрюшинного введения 5-окситриптофана. 5-Окситриптофан при внутривенном введении и серотонин при внутрижелудочковом стимулируют функцию подбугорно-гипофизарно-надпочечниковой системы (Е. В. Науменко, 1971). По мнению Е. В. Науменко, некоторые нейроны, терминали которых активируют в подбугорной области выделение релизинг-факторов АКТГ, являются серотонинергическими. Эти нейроны расположены в медиальной части подбугорной области от зрительного перекреста до сосковидных тел включительно.

Сходные структуры обнаружены в лимбической системе. В ней есть и серотонинореактивные структуры, возбуждение которых приводит к угнетению гипофизарно-надпочечниковой системы. Роль ядер шва стволовой части мозга в регуляции секреции стероидов и функции яичников подчеркивает Couch (1970).

5-Окситриптофан в дозах более 300—400 мг/кг у мышей и крыс, 90 мг/кг у кошек, 40 мг/кг у собак и 20 мг/кг у кроликов вызывает мидриаз, одышку, слезотечение, пилоэрекцию (Bogdanski e. a., 1958; Monnier, Tissot, 1958, и др.). Эти реакции не связаны с возбуждением серотонинореактивных структур.

Большинство исследователей подчеркивают фазное и длительное влияние серотонина на электрическую активность мозга как при внутривенном, так и внутриартериальном введении этого амина. Последовательность отдельных фаз, по данным разных авторов, неодинакова. Согласно Monnier, Tissot (1958), у кроликов после внутривенного введения серотонина (0,1—1 мг/кг) наблюдается кратковременная реакция активации (1 мин), вслед за ней — длительный период синхронизации (30—

60 мин), затем фаза, характеризующаяся активацией сенсомоторных областей коры и синхронизацией в области зрительного бугра и обонятельного мозга.

Сходные данные были получены на кошках Rothballe (1957) и К. Н. Ткаченко (1964) на кроликах. По данным М. Д. Машковского и Л. Ф. Рошиной (1962), однако, у кошек и кроликов серотонин (1—2 мг/кг) при внутривенном введении замедляет ритмы потенциалов ЭЭГ. Причину подобных расхождений Е. А. Громова (1965) и Р. Ю. Ильюченко (1965) видят в различиях методик исследования: применение разных дозировок и путей введения серотонина, наркоз, неодинаковая продолжительность наблюдения и т. д.

При введении серотонина в желудочки мозга на ЭЭГ наблюдается активация коры, неспецифических ядер зрительного бугра и сетчатого образования среднего мозга, затем наступает восстановление нормальной ЭЭГ, иногда с преобладанием медленных волн, и вновь активация, продолжающаяся несколько часов (Р. Ю. Ильюченко, 1965). Фазный характер влияния серотонина на ЭЭГ при введении в желудочки мозга отметила и В. М. Виноградова (1967).

Механизм влияния серотонина на ЭЭГ остается спорным. Rothballe (1957), Е. А. Громова (1966), М. Д. Курский и Н. С. Бакшеев (1974) сходятся во мнении, что первичная фаза активации ЭЭГ обусловлена резкими изменениями гемодинамики и рефлекторными реакциями на серотонин. Определенное значение некоторые авторы придают способности серотонина уменьшать напряжение кислорода в ткани мозга, вызывать отек мозга (А. П. Гилев, 1970). Фазу синхронизации Rothballe (1957) связывает с гипотензивной стадией действия серотонина на периферии. Большинство авторов однако объясняют фазу синхронизации и поздней активации непосредственным влиянием серотонина на мозг. В механизме активирующего эффекта участвует, по данным Р. Ю. Ильюченка (1965) и Mantegazzini (1966), сетчатое образование моста и каудальных отделов ствола мозга. За «сонный» ритм ответственны, очевидно, область дна четвертого желудочка, *area postrema* и ядро одиночного пути (Koella e. a., 1966). По мнению Monnier и Tissot (1958), фаза синхронизации связана с увеличением возбудимости внутрипластинчатых систем зри-

тельного бугра и уменьшением активности восходящего сетчатого образования.

5-Окситриптофан также оказывает фазное влияние на ЭЭГ, при этом важное значение имеет доза и скорость введения препарата (Р. Ю. Ильюченко, 1965; Р. У. Островская, 1966; Mopnier, Tissot, 1958, и др.). Отделы мозга, участвующие в активирующем влиянии 5-окситриптофана и серотонина на ЭЭГ, идентичны (Р. Ю. Ильюченко, 1965; А. П. Гилев, 1970; Mantegazzini, 1966, и др.).

Многочисленные исследования посвящены влиянию серотонина на вызванные потенциалы головного мозга. В опытах на кошках под легким барбитуровым наркозом Maggazi (1962) показал, что после введения серотонина в сонную артерию снижается отрицательный компонент ипсилатерального транскаллозального потенциала в зрительной области коры. Рефлекс с каротидного синуса не играет существенной роли в возникновении этого эффекта. В опытах В. М. Виноградовой (1967) серотонин при введении в желудочек мозга вызывал угнетение транскаллозального потенциала и прямого коркового ответа.

По данным Е. А. Громовой (1966), потенциалы коры, вызванные стимуляцией специфических путей, претерпевают под влиянием серотонина фазные изменения, совпадающие с фазами изменения спонтанной ЭКоГ (электрокортикограмма). Koella и соавт. (1959) установили, что серотонин повышает вызванные фотостимуляцией потенциалы в зрительных областях коры ненаркотизированных кошек и уменьшает их у наркотизированных животных.

В опытах М. Д. Машковского и Л. Ф. Рощиной (1962), Р. Ю. Ильюченка (1965), а также Koella и соавт. (1966) серотонин изменял вторичные ответы в коре («реакция вовлечения») и близкие им «реакции следования» и «пробуждения» в соответствии с изменениями фоновой ЭЭГ: при активации ЭЭГ наблюдалось усиление этих реакций, при синхронизации — их ослабление.

При непосредственном подведении серотонина к единичным нейронам коры кошки серотонин в малых концентрациях снижает частоту импульсов, вызванных глутамином или ортодромным эфферентным раздражением (Krnjevic, Phillis, 1963). По данным Roberts и Straughan (1967) барбитуровый наркоз препятствует

проявлению возбуждающих эффектов серотонина. В опытах этих авторов на ненаркотизированных животных серотонин возбуждал клетки коры. Jordan с соавт. (1972) считают, что возбуждение клеток коры в опытах Roberts и Straughan (1967) обусловлено не самим серотонином, а изменениями рН среды при введении амина в больших количествах. Правильность такого объяснения вызывает сомнение в свете данных о способности D-антагонистов избирательно угнетать возбуждающий эффект серотонина (см. следующий раздел).

В опытах Woakes и соавт. (1970) серотонин возбуждал нейроны сетчатого образования продолговатого мозга¹ и усиливал биотоки, вызванные глутамином. Указанный эффект может объяснить причину синхронизации, отмечаемой на ЭКоГ при введении серотонина. Введение в четвертый желудочек мозга барбитуратов, блокирующих стимулирующие эффекты серотонина, снимает синхронизацию ЭКоГ (см. Brawley, Duffield, 1972).

Потенциалы в сетчатом образовании среднего мозга при электрической стимуляции лучевого нерва серотонин (при экстрацеребральном введении) не изменяет или усиливает (Pineda, Snider, 1963). В опытах этих авторов, однако, серотонин при введении в сосуды, в боковой желудочек или большую цистерну мозга блокировал вызванные потенциалы в специфических и неспецифических ядрах зрительного бугра в ответ на стимуляцию периферических нервов. Такое же влияние оказывал 5-окситриптофан.

Curtis и Davis (1962) в опытах на наркотизированных кошках показали, что серотонин при электрофоретическом подведении к одиночным нейронам латерального коленчатого тела, подобно катехоламинам, угнетает в них вызванные фотостимуляцией потенциалы. Ответы на антидромное раздражение зрительной лучистости серотонин не изменяет. Curtis и Davis предполагают, что серотонин либо блокирует влияние медиатора на синаптическую мембрану клеток латеральных коленчатых тел, либо препятствует высвобождению медиатора из пресинаптических терминалей. Satinsky (1967) исследовал чувствительность 159 нейронов бокового коленчатого тела к вводимому ионофоретически серотонину. В ос-

¹ Это возбуждение не связывают с изменениями рН среды (Aghajanian e. a., 1975).

новных нейронах, возбуждающихся при стимуляции зрительной зоны коры больших полушарий мозга, и в 37 неидентифицированных нейронах этот автор отметил тормозное влияние серотонина, в 6 неидентифицированных нейронах — облегчающее. Phillis (1971) отмечает, что серотонин, допамин и норадреналин понижают реакцию клеток боковых коленчатых тел в ответ на стимуляцию зрительного пути и ионофоретическое введение ацетилхолина. Медиатором в синапсах коленчатокорковых нейронов, очевидно, является ацетилхолин, который возбуждает нейроны как боковых, так и медиальных коленчатых тел (см. Brawley, Duffield, 1972). Известна способность серотонина угнетать высвобождение ацетилхолина из периферических, холинергических терминалей. Поэтому нельзя исключить возможность аналогичного влияния серотонина в мозге.

Серотонин при подведении к нейронам п. *suprachiasmaticus* угнетает их спонтанную и вызванную глутамином активность. Такой же эффект оказывает электростимуляция определенных ядер шва, что является веским аргументом в пользу медиаторной роли серотонина в синапсах п. *suprachiasmaticus* (Bloom e. a., 1972).

Влияние серотонина на вызванные ответы в гиппокампе изучали Г. Н. Кролевец (1972), Revzin и Costa (1960) и др. По данным Revzin и Costa (1960), у кошек серотонин (50 мкг/кг внутривенно) снижает в гиппокампе потенциалы, вызванные раздражением миндалевидного ядра. Однако после ваготомии серотонин даже в дозе 500 мкг/кг не оказывает подобного эффекта. В опытах Г. Н. Кролевца (1972) на ненаркотизированных кураризированных кроликах 5-окситриптофан (1,67 мг/кг в 1 мин внутривенно) вызывал длительное угнетение локального ответа, вызванного раздражением ипсилатерального гиппокампа, и транскомиссурального ответа, вызванного стимуляцией коллатерального гиппокампа. Ответ в гиппокампе, вызванный стимуляцией седалищного нерва, под влиянием 5-окситриптофана изменялся мало.

Bloom и соавт. (1972) приводят данные о влиянии серотонина на спонтанную активность клеток Пуркинье мозжечка.

У наркотизированных хлоралозой крыс серотонин в 50% случаев возбуждает эти клетки, другая половина клеток снижает свою активность под влиянием серото-

нина. Однако у децеребрированных или наркотизированных галотаном крыс серотонин вызывает только угнетение активности, что связано с прямым депрессивным действием серотонина на постсинаптическую мембрану клеток Пуркинье крыс. Ответ этих клеток на серотонин имеет видовые особенности. У морских свинок, как децеребрированных, так и наркотизированных, серотонин, как правило, возбуждает клетки Пуркинье.

Couch (1970) с помощью ионофоретического введения веществ исследовал возможные синаптические передатчики афферентных влияний на нейроны ядер шва моста и нижней области среднего мозга кошек. Реакции клеток этих областей шва на серотонин, норадреналин и ацетилхолин сравнивали с ответом тех же нейронов на электростимуляцию парагигантоклеточных боковых ядер, расположенных в медиальном сетчатом образовании на расстоянии 3—4 мм от ядер шва моста. Электростимуляция нейронов боковых парагигантоклеточных ядер вызвала возбуждение 65 (I группа клеток) и угнетение 15 (II группа клеток) из 155 исследованных нейронов.

Под влиянием серотонина 98% нейронов I группы возбуждалось. На 87% клеток II группы серотонин оказывал депримирующее влияние. Ответы клеток I и II групп на ацетилхолин или норадреналин не коррелировали с реакцией на стимуляцию парагигантоклеточных боковых ядер. Couch считает, что серотонин является медиатором в синапсах, передающих афферентные влияния с нейронов боковых парагигантоклеточных ядер сетчатого образования на нейроны ядер шва. Является ли путь от парагигантоклеточных ядер к ядрам шва моно- или полисинаптическим, остается неясным. Вывод о медиаторной роли серотонина в этой системе, как будет показано ниже, подтверждают опыты с антагонистами серотонина.

Из работы Couch (1970) следует, что влияние серотонина на область шва может изменять функции многих серотонинергических, а возможно, и несеротонинергических терминалей, в других областях мозга, в которых заканчиваются отростки клеток шва. Таким образом, серотонин может участвовать в осуществлении нескольких последовательных звеньев реакций центральной нервной системы: являться медиатором при передаче импульсов с нейронов парагигантоклеточных боковых

ядер на серотониносодержащие нейроны ядер шва, изменять таким образом деятельность последних и высвобождение из их терминалей серотонина, который уже в следующем звене может играть модуляторную или медиаторную роль в синапсах, эфферентных по отношению к нейронам шва.

Aghajanian и соавт. (1975) подтверждают, что содержащие серотонин нейроны шва оказывают постоянное влияние на многие области мозга. Это влияние является угнетающим в таких областях с четко идентифицированной серотонинергической иннервацией — как зрительный путь, миндалевидное тело, вентральное боковое коленчатое тело. Нейроны этих областей проявляют к серотонину высокую чувствительность. Участки с меньшим количеством выделяющих серотонин терминалей (такие как сетчатое образование ствола мозга) менее чувствительны к этому амину. Нейроны этих участков могут возбуждаться под влиянием серотонина. Aghajanian и соавт. (1975) предполагают, однако, что введенный ионофоретически серотонин вызывает возбуждение лишь тех нейронов, к которым он в естественных условиях не поступает. Серотонин угнетает деятельность самих синтезирующих и высвобождающих его нейронов шва (механизм «обратной связи»). Полагают, что угнетение осуществляется благодаря наличию в наружной мембране нейронов шва серотонинореактивных структур.

Для всесторонней оценки влияния серотонина на мозг представляют интерес результаты экспериментов на культуре ткани. Wooley, Shaw (1957), Muggau (1958) и др. показали, что серотонин (2—5 мкг/кг) переводит ритмические пульсирующие движения отдельных глиальных клеток в культуре ткани олигодендроглии в длительное тетаническое сокращение. Подобного влияния на астроциты отметить не удалось. В связи с представлениями об участии нейроглии в генезе биоэлектрических процессов возникает вопрос о роли описанного явления в изменениях функционального состояния нейронов. Серотонин в концентрации 0,5—2 мкг/кг вызывает своеобразные движения перикария нейронов коры и изменяет характер движений в области синапсов (см. Mantegazzini, 1966).

Подробное рассмотрение роли серотонина в патогенезе неврологических и психических заболеваний не входит в нашу задачу. Отметим лишь, что его обмен нару-

шается при шизофрении, маниакально-депрессивном психозе, болезни Дауна, фенилкетонурии, алкогольных психозах, паркинсонизме и т. д. (Garattini, Valselli, 1965; Stacey, 1966; Page, 1968; Airaksinen e. a., 1973, и др.). При однократном приеме алкоголя количество 5-оксииндолуксусной кислоты в моче понижается при одновременном увеличении выделения 5-окситриптофола, глюкуронида и сульфата серотонина. Алкоголь переключает обмен серотонина с окислительного пути на редуцирующий (Page, 1968; Hawkins, Kalant, 1972). По данным Р. А. Алексанянц и Б. А. Кувшинова (1973), у больных острым алкогольным психозом уровень серотонина в крови повышается, а концентрация 5-оксииндолуксусной кислоты в моче снижается. У больных, страдающих атипичным галлюциногенно-бредовым психозом затяжного характера, в биологических жидкостях отмечаются высокие концентрации индолов, обладающих психотомиметическими свойствами.

Связь между обменом серотонина и шизофренией до сих пор остается неясной. На основании галлюциногенных свойств у некоторых антагонистов серотонина было высказано предположение, что в патогенезе шизофрении может играть роль недостаток или избыток серотонина в мозге (Woolley, Shaw, 1954; Woolley, 1958).

Многочисленные исследования показали, что у больных шизофренией количество 5-оксииндолуксусной кислоты в моче остается обычно в пределах нормы, равно как и концентрация серотонина в крови, спинномозговой жидкости и моче. Однако при выраженной психотической симптоматике имеется склонность к одновременному повышению в моче количеств 5-оксииндолуксусной кислоты, триптамина и индол-3-уксусной кислоты (см. Stacey, 1966).

У больных шизофренией в ответ на введение 5-окситриптофана в условиях блокады его декарбоксилирования на периферии могут возникать галлюцинации (Wyatt e. a., 1973). Ухудшению состояния больных шизофренией предшествует (приблизительно за 2 нед) нарастание в моче буфотенина (см. схему обмена серотонина на стр. 15), обладающего галлюциногенными свойствами (Tanitikaï e. a., 1967). Буфотенин был найден в моче больных шизофренией, страдающих галлюцинациями и кататонией, но не обнаружен в моче, здоровых людей и больных шизофренией, не страдающих

галлюцинациями (см. Stacey, 1966). По мнению Hartley и Smith (1973), одной из возможных причин шизофренических или подобных им состояний является повышение активности оксиндол-0-метилтрансферазы эпифиза. Wyatt и соавт. (1973) обнаружили в тромбоцитах больных острой и хронической шизофренией повышенную активность фермента, способного образовывать из триптамина галлюциноген диметилтриптамин. Таким образом, не исключено, что извращение обмена серотонина и его предшественников играет роль в патогенезе шизофрении.

Весьма интересен вопрос о роли серотонина в механизме галлюциногенного действия веществ, как являющихся аномальными продуктами его обмена, так и не относящихся к этой категории. Brawley и Diffield (1972) в обзоре, посвященном механизму действия галлюциногенов, рассматривая несколько гипотез, обращают внимание на то, что все известные психотомиметики угнетают обмен серотонина в мозге. Разрушение области шва или угнетение синтеза серотонина п-хлорфенилаланином снижает порог доз, в которых LSD-25 вызывает галлюцинации. Предполагают, что активирующее влияние психотомиметиков на электрокортикограмму и их способность угнетать обмен серотонина в мозге обусловлены антисеротониновым влиянием на структуры каудальной части ствола мозга. Однако Brawley, Diffield (1972) сомневаются в том, что указанные эффекты сами по себе могут служить достаточным объяснением галлюцинаций. Aghajanian и соавт. (1975) показали, что LSD-25 (10—20 мкг/кг внутривенно) угнетает активность серотонинергических нейронов шва и вторично обмен серотонина в них. Эти авторы полагают, что в результате ослабления тормозных влияний нейронов шва на зрительные пути и лимбическую систему могут возникать некоторые аффективные реакции и зрительные ощущения.

Ряд данных свидетельствует о влиянии серотонина на настроение и о роли этого амина в патогенезе маниакально-депрессивного психоза. Вещества, избирательно понижающие содержание серотонина в мозге (п-хлорфенилаланин или п-хлор-N-метиламфетамин), вызывают у человека депрессию (Page, 1966). Ингибиторы MAO, повышающие настроение, увеличивают уровень серотонина в мозге значительно больше, чем катехол-

аминов. Антидепрессивный эффект имипрамина и некоторых других трициклических соединений объясняют их способностью блокировать обратный транспорт серотонина и таким путем повышать его количество в области серотонинергических структур (Page, 1968; Kannengieser e. a., 1973, и др.).

У больных в депрессивной фазе маниакально-депрессивного психоза уменьшено количество свободного триптофана в крови, нарушается превращение 5-окситриптофана в серотонин. Некоторые авторы отмечают, что концентрация серотонина в мозге трупов людей, болевших депрессией и покончивших жизнь самоубийством, ниже, чем в мозге погибших случайно и не страдавших депрессией (Praag, 1969; Hippus, Matussek, 1974). 5-Окситриптофан (особенно в комбинации с ингибиторами МАО) облегчает депрессию у больных маниакально-депрессивным психозом. Предшественник норадреналина ДОФА подобным действием не обладает (Praag, 1969; Larin, Oхенкyг, 1969, и др.).

Предполагают, что понижение настроения у больных маниакально-депрессивным психозом обусловлено угнетением серотонинергических механизмов, а уменьшение двигательной активности у этих больных — снижением норадренергических процессов. В маниакальной фазе маниакально-депрессивного психоза высокоэффективными оказались вещества, уменьшающие при длительном введении концентрацию серотонина в определенных отделах мозга (например, карбонат лития) или блокирующие серотонинореактивные структуры (Р. А. Комиссарова, 1966; Itil e. a., 1971, и др.).

Гипотеза о роли нарушений обмена триптофана и серотонина в патогенезе маниакально-депрессивного психоза нуждается в дальнейшей тщательной проверке и изучении. С позиций важной роли серотонина и триптамина в регуляции настроения Winston (1973) рассматривает механизм понижения настроения у предрасположенных к депрессии женщин при приеме противозачаточных средств.

Он считает, что эстрогены, входящие в состав всех подобных препаратов, вызывают функциональную недостаточность пиридоксина и вследствие этого понижение синтеза триптамина и серотонина.

Таким образом, серотонин, безусловно, играет важную роль в физиологии и патологии нервной системы.

Наличие в мозге (в основном в области ядер шва) нейронов, способных синтезировать и хранить серотонин, высвобождение серотонина терминалями этих нейронов в синаптическую щель, быстрота обмена серотонина в мозге, возможность получения реакций на серотонин при его ионофоретическом подведении в адекватных количествах к области синапсов — все это свидетельствует о возможной медиаторной роли серотонина в нервной системе.

Совпадение эффектов серотонина и пресинаптического раздражения свидетельствует в пользу медиаторной роли серотонина в области *n. supraohtiasmaticus*, а также синапсах между нейронами боковых парагигантоклеточных ядер и ядер шва. В последнем случае вывод о медиаторной роли серотонина подтвержден и с помощью LSD-25, оказывающего одинаковое депримирующее влияние как на эффект серотонина, так и на пресинаптическое раздражение (см. с. 231). Однако в некоторых областях мозга, например в боковых коленчатых телах, серотонин, видимо, играет модуляторную роль, изменяя высвобождение или влияние медиатора соответствующих синапсов — ацетилхолина. Не исключено, что в осуществлении полисинаптических рефлексов серотонин может выступать в одних звеньях как медиатор, в других — как модулятор.

Влияние серотонина на одиночные нейроны преимущественно является тормозным, но может быть и возбуждающим. В области *n. supraohtiasmaticus* серотонин, подобно электрической стимуляции ядер шва, оказывает депримирующий эффект. В синапсах афферентной системы ядер шва серотонин и электростимуляция боковых парагигантоклеточных ядер могут вызывать в одних нейронах возбуждение, в других — торможение. Серотонин возбуждает некоторые нейроны ствола мозга и сетчатого образования среднего мозга (Aghajanian e. a., 1975). В общей картине влияния серотонина на центральную нервную систему преобладают успокоение, сонливость, уменьшение реакции на внешние стимулы, активация парасимпатической системы, что достаточно хорошо соответствует гипотезе Brodie (Brodie e. a., 1963) о роли серотонина в деятельности «трофотропной» системы мозга, ответственной за восстановительные процессы в нем. Некоторые поправки к этой гипотезе подробно рассмотрены в работе А. П. Гилева (1970).

В заключение необходимо отметить, что вопрос о характере влияния и роли серотонина в центральной нервной системе интенсивно изучается. Можно надеяться, что в ближайшие годы наши знания в данной области существенно расширятся.

Влияние Д-, М- и Т-антагонистов на центральные эффекты серотонина

Вопрос о специфических блокаторах центральных серотонинореактивных структур весьма важен для уточнения роли серотонина в мозге. Наличие подобных блокаторов необходимо для решения вопроса о том, является ли серотонин медиатором или модулятором в центральной нервной системе. Специфические центральные антагонисты серотонина могут значительно расширить возможности лечения ряда нервных и психических заболеваний. Изучение фармакологии серотонинореактивных структур мозга сопряжено однако с большими трудностями. Во-первых, некоторые центральные эффекты серотонина опосредованы нарушениями общей гемодинамики и кровоснабжения мозга, рефлексам, отеком мозга и т. д. Во-вторых, взаимосвязанность и многоступенчатость деятельности центральной нервной системы обуславливают возможность изменения реакций на серотонин при влиянии вещества на не серотонинергические процессы. С другой стороны, блокада серотонинореактивных структур в случае эффектов, в осуществлении которых серотонин играет медиаторную роль, может вызывать одновременное угнетение реакций не только на серотонин, но и на другие раздражители, что затрудняет оценку специфичности эффекта. Воспользоваться для доказательства локализации действия антагониста исследованием конкурентного или неконкурентного характера его взаимоотношений с серотонином в условиях центральной нервной системы весьма трудно. Далее при учете эффективности того или иного антагониста в отношении центральных серотониновых реакций, как правило, ориентируются на дозы используемых веществ при экстрацеребральном их введении, а не на их концентрации в мозге и тем более в области соответствующих серотонинореактивных структур. Ввиду неодинаковой проницаемости гемато-энцефалического барьера для различных антагонистов при их экстрацеребральном введении мо-

жет создаться неправильное представление о преимущественной чувствительности изучаемых структур к антагонистам определенного типа. Даже при ионофоретическом введении веществ в мозг для оценки количества действующих веществ необходимо учитывать степень их ионизации и прохождения через микропипетки.

Наконец, из-за постоянного высвобождения серотонина соответствующими нейронами мозга, гораздо большей скорости обмена серотонина в мозге по сравнению с периферическими тканями значительную роль в формировании конечного эффекта антагонистов играет не только их влияние на серотонинореактивные структуры, но и на синтез, высвобождение и метаболизм серотонина.

Морфин не влияет на общее количество серотонина в центральной нервной системе, но повышает скорость его синтеза и обмена в некоторых областях мозга (Way, 1972; Haubrich, Blake, 1973, и др.). LSD-25 повышает количество серотонина в ростральном отделе мозга (Freedman, 1961; Hole, 1972), понижает синтез серотонина из триптофана, уменьшает в мозге количество 5-оксииндолуксусной кислоты (Aghajanian, 1972), повышает активность оксинидол-О-метилтрансферазы энцефаза (Hartley, Smith, 1973). LSD-25 в дозе 10 мкг/кг внутривенно резко снижает импульсацию серотониносодержащих нейронов области шва стволовой части мозга и высвобождение из них серотонина (Fagnebo, Hamberger, 1971; Aghajanian, 1972). Подробное исследование влияния типиндола на обмен серотонина в мозге не проводилось.

К объективным трудностям изучения фармакологии центральных серотонинореактивных структур прибавляется еще одна, обусловленная недостаточным учетом факта неоднородности этих структур: ценность информации, представляемой многими работами, снижается тем, что их авторы используют для анализа тех или иных центральных эффектов серотонина антагонисты какого-либо одного типа (чаще Д-антагонист LSD-25). Эти и некоторые другие обстоятельства обусловили положение, при котором большинство проведенных исследований не дает полноценного представления о принадлежности центральных серотонинореактивных структур к определенному фармакологическому типу (Д-, М-, Т- или какому-либо иному, отличному от известных).

Учитывая все сказанное, постараемся тем не менее обобщить данные о влиянии антагонистов серотонина, для которых доказана способность конкурентно блокировать Д-, М- или Т-серотонинореактивные структуры периферических тканей, на центральные эффекты серо-

топина¹. Данные о влиянии антагонистов Д-, М- и Т-типа на центральные эффекты серотонина сводятся к следующему.

В опытах на мышах, кошках и собаках снижение спонтанной двигательной активности и седативный эффект в ответ на внутривенное введение серотонина или 5-окситриптофана, а также внутрижелудочковое введение серотонина предупреждаются LSD-25, метисергидом, эрготамином (Sacchi e. a., 1955; Gaddum, Vogt, 1956; Haley, 1957; Brown, 1957; Kärjä e. a., 1961; Himwich, Knapp, 1966). Такие антагонисты серотонина Д-типа, как BOL и 5-бензилоксиграмин, не ослабляют эти эффекты серотонина.

И. В. Комиссаров и соавт. (1970) полагают, что седативный эффект серотонина у кошек обусловлен его воздействием на серотонинореактивные структуры М-типа, так как при введении в третий желудочек мозга серотонин угнетает спонтанное поведение кошек, а морфин в дозе 0,17 мг при таком же введении предотвращает эту реакцию. Антагонизм морфина и серотонина в опытах на кошках отметили и Gaddum и Vogt (1956). Антагонисты Т-типа в этом плане не исследовали. Поскольку некоторые из использованных веществ оказывают возбуждающее влияние (морфин у кошек, LSD-25 у кошек и собак), возникает вопрос, не носит ли их антагонизм с серотонином функциональный характер? Тип серотонинореактивных структур, ответственных за снижение спонтанной двигательной активности и седативный эффект серотонина, остается недостаточно ясным.

По данным Е. А. Громовой (1966), Капеко и соавт. (1960) и др., LSD-25 угнетает обе фазы действия серотонина на экстензорный моносинаптический рефлекс, особенно фазу облегчения рефлексов. По данным А. Н. Талалаенко (1971), дигидроэрготоксин блокирует облегчающее влияние 5-окситриптофана на флексорный рефлекс у кроликов. Антагонисты серотонина Д-типа (LSD-25, ципрогептадин, цинансерин) также предотвращают возбуждающие эффекты 5-окситриптофана (Ап-

¹ Исходя из поставленной цели — собрать факты, свидетельствующие о наличии или отсутствии в центральной нервной системе структур Д-, М- и Т-типа, мы, за редким исключением, намеренно оставим за пределами этого обзора данные о влиянии на центральные эффекты серотонина веществ, способность которых непосредственно взаимодействовать с этими структурами не доказана.

derston, 1972). Д-антагонисты (ВОL, метисергид) блокируют вызываемое 5-окситриптофаном угнетение передачи с афферентов флексорного рефлекса на мотонейроны (Engberg e. a., 1968). Остается впечатление, что серотонинореактивные структуры, ответственные за влияние серотонина на рефлекс спинного мозга, относятся к структурам Д-типа. Идет ли в данном случае речь о структурах, локализованных в спинном мозге, или Д-антагонисты угнетают деятельность нисходящих путей в области ядер шва, остается недостаточно ясным.

В обзоре Brawley и Duffield (1972) приведены данные о том, что LSD-25 блокирует угнетающее влияние стимуляции ядер шва ствола мозга в отношении моносинаптических спинальных рефлексов даже в случае введения LSD-25 в сосуды поясничного отдела спинного мозга. Изучение влияния на серотонинореактивные структуры спинного мозга антагонистов М- и Т-типа не проводили.

По данным И. Б. Прахье (1973), LSD-25 (1 мг/кг) устраняет противосудорожное влияние 5-окситриптофана у крыс с аудиогенными судорожными припадками.

Тремор, развивающийся у мышей при введении им 5-окситриптофана в сочетании с ингибиторами МАО, купируется метисергидом (5 мг/кг) (Kärgjä e. a., 1961).

Специфические подергивания головы, возникающие у мышей под влиянием 5-окситриптофана, угнетаются антагонистами серотонина Д-типа: LSD-25, ВОL, метисергидом (3,8—8,1 мг/кг), ципрогептадином (0,3 мг/кг), препаратом ВС-105 (0,5 мг/кг). Антагонист серотонина М-типа морфин угнетает подергивания, начиная с дозы 1,6 мг/кг (Г. Ф. Оксенкруг, 1970; Согне e. a., 1963). По данным А. П. Гилева (1970), ЭД₅₀ морфина по этому тесту при внутрибрюшинном введении равна 7,4 мг/кг, промедола — 16,8 мг/кг. В наших опытах число подергиваний головы от 5-окситриптофана вдвое снижалось типидолом в дозе 7 мг/кг (внутривенно). Приведенные данные не позволяют сделать определенный вывод о типе серотонинореактивных структур, ответственных за «серотониновый» гиперкинез у мышей. Не исключено, что в его происхождении участвуют структуры различных типов.

Угнетение серотонином язычно-челюстного рефлекса у кошек объясняют влиянием на серотонинореактивные структуры, расположенные в каудальном отделе стволовой части мозга. Антагонисты серотонина М-типа не пре-

дупреждают угнетающий эффект серотонина. Антагонист D-типа дигидроэрготамин и парциальный антагонист D-типа мексамин предупреждают проявление угнетающего влияния серотонина на язычно-челюстной рефлекс (А. П. Гилев, 1970). Вместе с тем мексамин не уменьшает депримирующий эффект в отношении этого рефлекса адреналина и ацетилхолина. Приведенные результаты дают основание полагать, что структуры, ответственные за угнетение язычно-челюстного рефлекса на серотонин, относятся к структурам D-типа.

Ряд исследований посвящен вопросу о типе серотонинореактивных структур, ответственных за гипотермический эффект серотонина у мышей. Lessin и Parkes (1957), Garattini и соавт. (1961) отметили, что гипотермия ослабляется не только LSD-25, обладающим гипертермическим действием, но и метисергидом и ципрогептадином, лишенными подобных свойств. Kägjä и соавт. (1961) показали, что LSD-25 и метисергид уменьшают у мышей гипотермическое действие 5-окситриптофана.

Между тем, по данным А. П. Гилева (1970), вызванная 5-окситриптофаном гипотермия у мышей не ослабляется дигидроэрготамином. В связи с этим А. П. Гилев считает, что D-серотонинореактивные структуры не участвуют в возникновении «серотониновой» гипотермии. Однако, дигидроэрготамин по D-антисеротониновой активности уступает LSD-25, метисергиду и ципрогептадину. Поэтому вывод Lessin, Parkes (1957) и Garattini с соавторами (1961) об участии D-серотонинореактивных структур в происхождении гипотермической реакции на серотонин и 5-окситриптофан кажется вполне вероятным. Антагонисты серотонина M-типа (морфин и промедол) при введении в достаточно больших дозах не влияют на гипотермический эффект серотонина. Не предотвращает его и слабый антагонист M- и T-типа новоканн (А. П. Гилев, 1970). Типиндол для фармакологического анализа этих структур не применяли.

Метисергид и ципрогептадин блокируют гипо- и гипертермическое действие серотонина и 5-окситриптофана в опытах на крысах и кроликах (Canal, Ornesi, 1961; Garattini, Valzelli, 1965). Данные об участии D-серотонинореактивных структур в осуществлении влияния серотонина на терморегуляцию интересно сопоставить с результатами опытов Bloom и соавт. (1972). Авторы показали, что LSD-25 в больших дозах (до 200 мкг/кг

внутривенно) не блокирует эффекты стимуляции серотонинергических нейронов п. *suprachiasmaticus*. Поскольку этим нейронам приписывают роль в терморегуляции, можно предположить, что Д-антагонисты блокируют соответствующие эффекты серотонина не в области терминалей п. *suprachiasmaticus*, а в области синапсов ядер шва, где берут начало соответствующие нейроны. Как показал Couch (1970), LSD-25 блокирует возбуждающее влияние серотонина на клетки ядер шва. Фармакологическая характеристика серотонинореактивных структур единичных нейронов п. *suprachiasmaticus* и их отношение к терморегуляции нуждаются в дальнейшем изучении.

А. П. Гилев (1970) изучал влияние антагонистов на способность серотонина угнетать каротидный рефлекс. Он отмечает, что М-антагонисты (морфин, промедол) и Д-антагонисты (дигидроэрготамин, мексамин) сами подавляют этот рефлекс и потому не могут быть использованы для анализа. Ингибитор МАО трансамин, обладающий М-антисеротониновыми свойствами, не оказывает существенного влияния на величину каротидного рефлекса, но блокирует угнетающее влияние на этот рефлекс серотонина. На этом основании А. П. Гилев предполагает, что серотонинореактивные структуры, ответственные за угнетение каротидного рефлекса у кошек, относятся к М-типу.

В. Г. Бутузов (1970) и Э. А. Бендиков (1975) регистрировали прессорные вазомоторные рефлексы, а также тоническую активность и рефлекторные ответы в симпатических нервах, возникающие при электрической стимуляции афферентных волокон А- и С-групп соматических и висцеральных нервов. 5-Окситриптофан (при внутривенном введении), а также серотонин (при введении в желудочки мозга или в ядра шва вентромедиального сетчатого образования продолговатого мозга) угнетают эти реакции. Морфин (0,3—0,5 мг/кг) и типиндол (начиная с дозы 2 мг/кг) при внутривенном введении уменьшают или полностью блокируют депримирующие эффекты серотонина и 5-окситриптофана. Такая же реакция на норадреналин под влиянием морфина и типиндола не изменяется.

Таким образом, данные Э. А. Бендикова и В. Г. Бутузова подтверждают вывод А. П. Гилева об участии М-серотонинореактивных структур во влиянии серото-

нина на прессорные рефлексy, возникающие при электрической стимуляции афферентных волокон А- и С-группы соматических и висцеральных нервов, а также при раздражении ядер продолговатого мозга. В то же время обращает на себя внимание очень маленькая доза (2 мг/кг внутривенно), в которой типиндол угнетает эти эффекты серотонина. В такой дозе типиндол практически не оказывает влияния на М-структуры периферических органов, в связи с чем можно предположить ответственность структур Т-типа за эффект серотонина в отношении тонической активности и рефлекторных ответов в симпатических нервах.

По данным А. П. Гилева (1970), морфин и промедол (1 мг/кг внутривенно) угнетают у кошек рвоту, вызванную 5-окситриптофаном. Сходное влияние оказывает и мексамин (5 мг/кг внутривенно), являющийся парциальным антагонистом серотонина Д-типа. Морфин, промедол и мексамин в опытах А. П. Гилева угнетали у кошек рвоту, вызванную не только 5-окситриптофаном, но и норадреналином, а также салицилатом натрия. По мнению А. П. Гилева, это свидетельствует не столько о неспецифическом характере действия антагонистов серотонина, сколько о важной (возможно, медиаторной) роли серотонина в осуществлении рвоты, обусловленной различными химическими раздражителями. А. П. Гилев считает, что серотонинореактивные структуры, ответственные за рвотный эффект серотонина, отличаются от встречающихся в периферических тканях чувствительностью к антагонистам серотонина как Д-, так и М-типа.

Интересно исследовать влияние на «серотониновую» рвоту классических антагонистов Д-типа (LSD-25 и метисергида), а также определить в области соответствующих серотонинореактивных структур концентрации антагонистов Д- и М-типа, при которых осуществляется их блокирующее действие на «серотониновую» рвоту. Вне зависимости от решения данного вопроса необходимо отметить, что влияние на какой-либо из центральных эффектов серотонина антагонистов как Д-, так и М-типа еще не означает, что заинтересованные структуры принципиально отличаются от периферических. В осуществлении подобного центрального эффекта серотонина могут участвовать два последовательно включенных серотонинергических нейрона и, следовательно, два типа серотонинореактивных структур, один из кото-

рых может относиться к Д-, а второй — к М-типу. Такое объяснение возможно в свете работы Couch (1970), подробно рассмотренной выше.

Морфин угнетает потенцирующий эффект серотонина или 5-окситриптофана на продолжительность рефлекторного апноэ, вызванного у кошек раздражением верхних дыхательных путей. Тот же эффект норадреналина или диоксифенилаланина морфин не устраняет (И. В. Комиссаров, А. Н. Талалаенко, 1970).

LSD-25 и метисергид блокируют угнетающий эффект серотонина на условнорефлекторные реакции избегания и выработку пищевых или связанных с наказанием условных рефлексов у крыс (Cook, Weidley, 1957; Matthies *et al.*, 1963; Winter, 1972). По данным А. П. Гилева (1970), депримирующее влияние 5-окситриптофана на условный оборонительный рефлекс у мышей уменьшается (но не предупреждается полностью) как антагонистом серотонина Д-типа дигидроэрготамином, так и М-антагонистом морфином. А. П. Гилев приходит к выводу, что влияние серотонина на этот рефлекс осуществляется при участии либо двух типов серотонинореактивных структур (Д и М), либо структур одного типа, отличающихся от периферических чувствительностью к антагонистам как Д-, так и М-типа. По данным А. П. Гилева, способность 5-окситриптофана угнетать условные оборонительные рефлексы у крыс и условнорефлекторные реакции страха у кошек блокируются Д- и М-антагонистами. А. П. Гилев (1970) считает, что в данном случае речь идет о структурах, чувствительных как к Д-, так и к М-антагонистам серотонина. Возможные возражения против подобного истолкования полученных данных изложены выше.

Антагонисты серотонина Д-типа (метисергид, ципрогептадин), несмотря на отсутствие у них возбуждающих нервную систему свойств, значительно ослабляют способность серотонина вызывать сон у 1—7-дневных цыплят с несформировавшимся гемато-энцефалическим барьером (Fügner, 1971). LSD-25, BOL и другие производные лизергиновой кислоты угнетают потенцирующее влияние серотонина на медикаментозный сон (Taeschler, 1956; Salmoraghi, Page, 1957; Garattini, Valzelli, 1965, и др.).

Серотонин уменьшает восприятие боли. Полагают, что морфин оказывает тот же эффект, отчасти за счет по-

вышения количества серотонина в области соответствующих серотонинореактивных структур (Way, 1972; Samanin, Valzelli, 1972; Florez e. a., 1972; Genovese e. a., 1973). Относятся ли эти структуры к Д-, Т- или М-типу, неизвестно. Последнее кажется сомнительным, так как для серотониноподобного действия в этом случае требовалось бы значительно большее влияние морфина на выброс серотонина из нервных окончаний по сравнению с его способностью конкурентно блокировать соответствующие серотонинореактивные структуры. Вряд ли эти структуры относятся к Д-типу, так как LSD-25 (с. 197) в ряде случаев обладает обезболивающим действием. Типиндол может понижать болевой порог. Вопрос о влиянии антагонистов серотонина и, в частности, Т-антагонистов на боль заслуживает тщательного изучения с учетом изменений обмена и содержания моноаминов в области соответствующих структур мозга.

При изучении влияния антагонистов серотонина на эффект последнего в отношении ЭЭГ и вызванных потенциалов мозга получены следующие данные. Метисергид при внутривенном введении угнетает у кроликов изменения ЭЭГ, вызванные 5-окситриптофаном (Nagebski e. a., 1963). По данным Koella и соавт. (1966), LSD-25 и метисергид при введении в полость четвертого желудочка блокируют гиперсинхронизацию, вызванную серотонином. У мышей и крыс LSD-25 препятствует депримирующему влиянию серотонина на спонтанные потенциалы коры (Brown, 1957). Итак, проведенные исследования дают основание полагать, что серотонинореактивные структуры, ответственные за влияние серотонина на ЭЭГ, блокируются LSD-25 и родственными ему Д-антагонистами.

По данным А. П. Гилева (1970), влияние 5-окситриптофана на спонтанную биоэлектрическую активность головного мозга крыс угнетается парциальным Д-антагонистом мексамином (5 мг/кг внутривенно) и М-антагонистом морфином (2 мг/кг внутривенно).

По мнению А. П. Гилева, антагонизм между морфином и мексамином, с одной стороны, и 5-окситриптофаном — с другой, носит специфический характер и проявляется на уровне сетчатого образования ствола мозга, а соответствующие серотонинореактивные структуры отличаются от периферических тем, что одинаково чувствительны к антагонистам серотонина как Д-, так и М-типа.

Спорность последнего аргумента мы уже рассматривали. О заинтересованности структур сетчатого образования в изменениях ЭЭГ под влиянием серотонина и его антагонистов известно следующее.

Как отмечают Brawley и Duffield (1972), часть нейронов сетчатого образования ствола мозга неспецифически угнетается серотином, при этом LSD-25 не проявляет антагонизма к серотонину. В то же время LSD-25 блокирует возбуждающие эффекты серотонина в отношении некоторых нейронов сетчатого образования продолговатого мозга.

Brawley и Duffield считают, что антагонизм серотонина и LSD-25 в этой области может хотя бы отчасти объяснить соответствующие эффекты в отношении ЭЭГ. Местное нанесение раствора серотонина на *area postrema*, в которой заканчивается ряд нейронов шва, равно как и введение этого амина в позвоночные артерии, вызывает у кошек синхронизацию ЭКГ. Нанесение раствора LSD-25 на область *area postrema* блокирует этот эффект. Как мы уже отмечали, LSD-25 при ионофоретическом введении блокирует возбуждающее влияние серотонина на нейроны ядер шва моста и нижней области среднего мозга, от которых берут начало многочисленные нисходящие и восходящие серотонинергические пути (Couch, 1970).

LSD-25 угнетает и передачу возбуждающих импульсов на серотониносодержащие нейроны шва от боковых парагигантоклеточных ядер. По данным Kostowski (1971), 5-окситриптофан (25 мг/кг внутривенно) у кошек усиливает, а LSD-25 (25 мкг/кг) блокирует синхронизацию волн ЭКГ, регистрируемую во фронтальной, теменной и затылочной областях коры вслед за низкочастотной электростимуляцией сетчатого образования среднего мозга и ядер шва на уровне моста.

По характеру изменений ЭЭГ или ЭКГ нельзя, таким образом, судить о взаимоотношениях серотонина и его антагонистов в области нейронов коры. Более ценную информацию можно получить при изучении влияния веществ на передачу импульсов в пределах одного полушария или с одного полушария на другое. Maggazi и Hart (1955) показали, что LSD-25 и серотонин при введении в сонные артерии кошки одинаково влияют на транскаллозальные ответы. Как отмечают Brawley и Duffield (1972), влияние веществ на транскаллозальные

ответы иногда может быть опосредованным и не зависит от прямого действия веществ на нейроны коры.

Наибольшую информацию дают опыты с ионофоретическим введением серотонина и его антагонистов. Krnjević и Phillis (1963) показали, что серотонин и LSD-25 при таком введении оказывают одинаковое угнетающее влияние на вызванные глутамином или ортодромным афферентным раздражением потенциалы в единичных нейронах коры. Предварительное введение LSD-25 не предотвращает эффект серотонина. Животные в опытах Krnjević и Phillis находились под барбитуровым наркозом, что помешало этим авторам выявить возбуждающие эффекты серотонина в отношении нейронов коры.

Roberts и Straughan (1967), исключив барбитураты, показали, что LSD-25, метисергид и BOL при ионофоретическом введении блокируют возбуждение единичных нейронов коры серотонином, но не ацетилхолином или глутамином. Таким образом, антагонисты D-типа могут быть специфическими блокаторами серотонинореактивных структур не только в области сетчатого образования, ядер шва, но и в нейронах коры.

В некоторых участках лимбической системы LSD-25 и 5-окситриптофан проявляют себя как агонисты (подробнее см. Brawley, Duffield, 1972). По данным Bloom и соавт. (1964), в нейронах обонятельной луковицы LSD-25 и BOL препятствуют проявлению угнетающего влияния серотонина (при ионофоретическом введении). По данным Bloom и соавт. (1972), LSD-25 в больших дозах (до 200 мкг/кг внутривенно) не блокирует эффект стимуляции серотонинергических нейронов *p. suprachiasmaticus*.

В опытах Curtis и Davis (1962) LSD-25 при ионофоретическом подведении к единичным нейронам коленчатого тела оказывает на вызванные в них фотостимуляцией потенциалы такое же депримирующее влияние, как и серотонин. LSD-25, BOL, метисергид, гармалин и дибенамин не предупреждают угнетающего влияния серотонина на вызванные потенциалы в нейронах коленчатого тела. Сходные данные получил Phillis (1971). Полагают, что в области корково-коленчатых синапсов ацетилхолин является возбуждающим медиатором, а серотонин и его D-антагонисты оказывают тормозное модулирующее влияние на передачу в этих синапсах.

Kawai и Yamamoto (1968) изучали взаимоотношения серотонина и LSD-25 в опытах на тонких срезах верхних бугров четверохолмия с участками зрительного пути. При электрической стимуляции зрительного пути в верхних буграх четверохолмия регистрировали двухфазный вызванный потенциал. Серотонин ($2 \cdot 10^{-6}$ М) угнетал отрицательную волну этого потенциала. LSD-25 ($1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-6}$ М) не влиял на нее, но блокировал соответствующий эффект серотонина. Антагонистическое влияние LSD-25 проявляется в данном случае лишь при его применении в сравнительно высоких концентрациях (впрочем очень высока и концентрация серотонина). Такое же блокирующее действие в опытах Kawai и Yamamoto (1968) оказывали вещества, обладающие слабым периферическим антисеротониновым действием (например, этиламид лизергиновой кислоты в концентрациях $1 \cdot 10^{-7}$ — $1 \cdot 10^{-6}$ М) или вообще лишенные D-антисеротониновых свойств (псилоцибин $1 \cdot 10^{-5}$ М). Между тем BOL не влиял на эффект серотонина. Можно думать поэтому, что исследованные Kawai и Yamamoto (1968) структуры отличаются от типичных серотонинореактивных структур D-типа. Отличаются они и от структур M-типа, так как эффект серотонина не угнетается морфином.

Aghajanian и соавт. (1975) предполагают, что серотонинореактивные структуры мозга могут быть разделены на три группы по характеру реакций на серотонин и LSD-25. К первой группе отнесены структуры, взаимодействие которых с серотонином приводит к возбуждению нейронов; LSD-25 блокирует эту реакцию серотонина. Ко второй группе относят серотонинореактивные структуры, взаимодействие которых с серотонином угнетает нейроны; LSD-25 является слабым агонистом серотонина. В третью группу входят структуры, взаимодействие которых с серотонином также приводит к снижению активности нейронов, но LSD-25 в данном случае является сильным агонистом серотонина. Предполагают, что во всех трех группах серотонинореактивные структуры расположены на мембране того нейрона, деятельность которого изменяется под влиянием серотонина. На основании гистохимических данных Aghajanian и соавт. (1975) полагают, что к нейронам первой группы серотонин в естественных условиях не поступает (авторы изучали нейроны сетчатого образования среднего мозга

крысы). Нейроны второй группы являются постсинаптическими по отношению к выделяющим серотонин нейронам шва (нейроны боковых коленчатых тел и миндалевидного тела). Синтезирующие серотонин нейроны шва относят к третьей группе и особенность их реакций на серотонин обеспечивает механизм «обратной связи»: угнетение деятельности нейрона выделяющимся из этого нейрона веществом. Важно выяснить, какое влияние оказывают на серотонинореактивные структуры второй и третьей групп антагонисты серотонина М- и Т-типа. Пока не будут выявлены избирательные, конкурентные антагонисты серотонина в отношении каждого из предполагаемых типов реактивных структур, специфичность этих структур не может быть доказана.

При изучении влияния серотонина и LSD-25 на олигодендроглию были отмечены их антагонистические отношения (Wooley, Shaw, 1957; Muggay, 1958).

Выше отмечалось, что маниакальную фазу маниакально-депрессивного психоза связывают с избыточной активностью некоторых серотонинергических механизмов мозга. В связи с этим интересно отметить высокую эффективность в маниакальную фазу Д-антагонистов метисергида, цинансерина, пизотифена (Г. Ф. Оксенкруг, 1970; Dewhurst, 1968; Huskovec, Souces, 1968; Itil с. а., 1971). Эти данные дают основание предполагать участие Д-серотонинореактивных структур во влиянии серотонина на настроение.

Итак, приведенные данные свидетельствуют, что в центральной нервной системе есть серотонинореактивные структуры, блокирующиеся антагонистами Д-типа. Такие структуры расположены, в частности, в некоторых нейронах коры, сетчатого образования, в ядрах шва. Ряд центральных эффектов серотонина блокируется морфином. В опытах с ионофоретическим введением серотонина этот антагонист не изучали. Есть первые данные о том, что некоторые центральные эффекты серотонина могут проявлять высокую чувствительность к типиндолу.

Однако ни в одном из приведенных выше случаев не было одновременного использования классических антагонистов серотонина Д-, М- и Т-типа (за исключением «серотонинового» гиперкинеза, при котором не было выявлено четкого превосходства блокирующей активности антагонистов определенного типа). Одновременное изучение Д- и М-антагонистов проводилось лишь в единич-

ных работах (А. П. Гилев, 1970; Gaddum, Vogt, 1956; Kawai, Yamamoto, 1968).

По данным А. П. Гилева (1970) и сумме фактов, описанных другими авторами, некоторые реакции центральной нервной системы на серотонин могут быть угнетены и М-, и Д-антагонистами. Для того чтобы эти факты явились основанием для утверждения о наличии в мозге структур, одинаково чувствительных к антагонистам обоих типов и тем отличающихся от периферических серотонинореактивных структур, необходимы опыты с ионофоретическим подведением серотонина и его М- и Д-антагонистов к одиночным нейронам. В настоящее время нельзя исключить того, что М- и Д-антагонисты могут блокировать какой-либо центральный эффект серотонина в различных последовательно включенных серотонинергических синапсах.

Одной из важнейших задач будущих исследований является, очевидно, сопоставление концентраций, в которых Д-, М- и Т-антагонисты серотонина блокируют в области определенных синапсов эффекты серотонина, при одновременном учете возможных изменений количества серотонина в области реактивных структур под влиянием антагонистов. Brawley и Duffield (1972) пишут о необходимости получения кривых зависимости эффектов от концентраций серотонина и его антагонистов при их ионофоретическом введении, доказательств их конкурентных взаимоотношений в области центральных синапсов.

Переходя к биохимической сущности серотонинореактивных структур мозга, отметим, что, по мнению Gielen (1968), а также Wesemann и соавт. (1971), роль серотонинореактивных структур мозга играют ганглиозиды, строение которых рассмотрено выше (см. гл. II). Диневраминилцерамид лактозид, обладающий, по данным Gielen (1968), очень большим сродством к серотонину, содержится в мозге животных. Другие исследованные ганглиозиды столь высоким сродством к серотонину не отличаются. Wesemann и соавт. (1971) исследовали локализацию зон связывания экзогенного меченого (^{14}C) серотонина со структурами мозга крыс, содержащими сialовую кислоту, входящую в состав ганглиозидов. Авторы пришли к выводу, что компонентами серотонинореактивных структур мембран нервных окончаний могут быть сialгогликопротеиды или сialогликолипиды.

В то же время из синаптических мембран нервных окончаний мозга удается выделить протеолипид, связывающий меченый серотонин (Э. Де Робертис и др., 1973). При экстрагировании системой бутанол — вода меченый серотонин оказывался в бутаноловой фазе. В водной фазе, где содержатся ганглиозиды, отмечено лишь небольшое его количество. Пока остается неясным, с серотонинореактивными структурами какого фармакологического типа могут быть идентифицированы указанные места связывания серотонина в синаптических мембранах нервных окончаний мозга.

Faggow и van Vupakis (1972, 1973) показали наличие в субклеточной фракции коры мозга крысы мест связывания LSD-25 с высокой константой сродства (K_d $9 \cdot 10^{-9}$ M). Серотонин препятствует связыванию LSD-25. Уменьшают связывание и протеолитические ферменты. Характеристики мест связывания, описанных Faggow и van Vupakis (1972, 1973) и Э. Де Робертисом (1971), не совпадают. Специфические места связывания серотонина и LSD-25 в коре, полосатом теле и среднем мозге описаны Aghajanian и соавт. (1975).

Взаимосвязь отдельных изученных *in vitro* компонентов клетки, обладающих высоким сродством к серотонину, и серотонинореактивных структур, ответственных за возникновение различных центральных эффектов серотонина, остается недостаточно ясной.

Глава IX

СЕРОТОНИНОРЕАКТИВНЫЕ СТРУКТУРЫ В ОНТО- И ФИЛОГЕНЕЗЕ

Серотонин обнаружен в организме практически всех классов животных, за исключением круглоротых. В особенно больших количествах он содержится в ядрах, органах защиты и нападения многих низших животных (до 1000 и более мкг/г ткани).

Значительно его содержание (до 10 мкг/г ткани) в нервной системе, семенной жидкости, сердце, пищеварительном тракте, а также в эмбрионах некоторых беспозвоночных и низших позвоночных (подробнее см. Х. Х. Планельес и З. А. Попененкова, 1965; Г. А. Бузников, 1967; Egsmater, 1966a, и др.).

Первое тщательное исследование роли серотонина в развитии зародыша и характеристика соответствующих серотонинореактивных структур принадлежит Г. А. Бузникову (1967). В опытах на эмбрионах морских беспозвоночных (немертины, полихеты, брюхоногие моллюски, морской еж) и низших позвоночных (выюн, жаба) он показал, что серотонин присутствует у всех эмбрионов. Наиболее резкие изменения его концентрации совпадают с первым дроблением, формированием бластулы и гастрюлы. Образуется серотонин у эмбрионов, очевидно, из 5-окситриптофана и триптамина. Энзимы, инактивирующие серотонин, у эмбрионов не найдены. Предполагают, что этот амин выделяется во внешнюю среду в неизменном виде.

Серотонин и его Д- и М-антагонисты (LSD-25, морфин) не нарушают развития эмбрионов. Однако некоторые производные индола, в частности БАС и типиндол, блокируют развитие яйцеклеток морских ежей, если их вводят в среду до начала дробления, на ранней или средней бластуле. Серотонин, но не катехоламины или ацетилхолин оказывает в данном случае выраженный

защитный эффект. Хотя характер антагонизма серотонина, с одной стороны, и БАС, типиндола и других производных индола — с другой, не изучался, Г. А. Бузников (1967) полагает, что последние блокируют внутриклеточные серотонинореактивные структуры, играющие важную роль в раннем эмбриогенезе. Эти структуры, по мнению Г. А. Бузникова, отличаются от Д-, М- и Т-серотонинореактивных структур тканей взрослых организмов, так как не блокируются LSD-25, морфином и 2-метил-3-этил-5-аминоиндолем. Однако этот вывод вряд ли можно считать окончательным, так как неизвестна степень проникновения антагонистов внутрь яйцеклеток эмбрионов и, кроме того, 2-метил-3-этил-5-аминоиндолем нельзя в настоящее время рассматривать в качестве активного антагониста Т-типа (см. гл. IV). Типиндол же оказывает на процесс дробления выраженное угнетающее влияние, поэтому заинтересованность Т-структур в данном случае не исключена. Блокирующее влияние БАС на развитие морского ежа может объясняться способностью этого препарата высвобождать серотонин (подробнее см. И. Н. Пидевич, 1972).

По мнению Г. А. Бузникова (1967), серотонинореактивные структуры существуют в еще не оплодотворенных яйцеклетках. Эти структуры расположены главным образом в цитоплазме, вероятно, во внутриклеточных мембранах, хотя не исключено наличие серотонинореактивных структур и в ядрах клеток. Влияние серотонина на деление оплодотворенных яйцеклеток обусловлено его участием в регуляции синтеза белка и, возможно, других биохимических процессов. Таким образом, наиболее ранней функцией серотонина в эмбриогенезе является регуляция внутриклеточного обмена и деления клеток.

Позднее у эмбрионов ряда классов животных серотонин начинает играть роль в эмбриональной моторике (Г. А. Бузников, 1967). Эмбриональная моторика морских брюхоногих моллюсков не изменяется под влиянием ацетилхолина, адреналина, норадреналина и гистамина, но очень чувствительна к серотонину. Серотонин, усиливая и учащая биение ресничек, вызывает вращение эмбрионов. Скорость вращения зависит от концентрации серотонина. Пороговая концентрация серотонина для этого эффекта у различных видов моллюсков в период максимальной чувствительности к нему эмбрионов ко-

леблется в пределах от $1 \cdot 10^{-16}$ до $1 \cdot 10^{-12}$ г/мл. Вызванное серотонином усиление эмбриональной моторики блокируется LSD-25, при этом LSD-25 выступает в ряде случаев как парциальный антагонист и сам вызывает слабый серотониноподобный эффект.

Общие закономерности влияния производных триптамина на D-серотонинореактивные структуры сосудов изолированного уха кролика и эмбриональную моторику моллюсков совпадают. Г. А. Бузников предполагает, что серотонинореактивные структуры, ответственные за влияние этого амина на эмбриональную моторику, как и D-структуры взрослых животных, находятся на наружной поверхности клеточной мембраны. В связи с этим серотонин, синтезирующийся внутри клеток эмбриона, должен сначала выделиться в окружающую среду и лишь потом подействовать на соответствующие серотонинореактивные структуры данного и соседних эмбрионов. Выделение серотонина эмбрионами, таким образом, обеспечивает как удаление серотонина из организма, так и осуществление одной из его функций. Серотонин участвует в поддержании эмбриональной моторики моллюсков в качестве локального гормона на донервных стадиях развития и после развития иннервации моторных клеток.

Возможно, что серотонин принимает непосредственное участие в запуске и поддержании ритмических сокращений эмбрионального (имеющего эктодермальное происхождение) и дефинитивного (происходящего из мезодермы) сердец у некоторых моллюсков. Г. А. Бузников показал, что серотонин ($1 \cdot 10^{-4}$ — $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл) запускает ритмическую работу эмбрионального сердца, еще не начавшего сокращаться, и надолго восстанавливает деятельность эмбрионального сердца на тех стадиях развития, когда оно уже остановилось. Серотонин может возбудить активность эмбрионального сердца «дефективных» велигеров, не предназначенных к нормальному развитию. Ацетилхолин и другие исследованные биологически активные вещества подобным действием не обладают. Не исключено, что серотонин играет роль локального гормона не только в процессе регуляции эмбриональной моторики, ритмической активности сердца, но и меланофорной реакции.

Онтогенетическое «функциональное созревание» включает в себя и становление дефинитивных механизмов

синаптической передачи. У эмбрионов беспозвоночных и позвоночных уровень серотонина повышается по мере развития нервной системы (Г. А. Бузников, 1967). Параллельно у эмбрионов позвоночных повышается уровень МАО, 5-окситриптофана и декарбоксилазы. У моллюсков серотонин осуществляет функцию медиатора нервной системы на поздних стадиях эмбрионального развития.

Г. А. Бузников (1967) отмечает, что схема «регулятор внутриклеточного метаболизма и процессов митоза — локальный гормон ритмической активности — медиатор нервной системы» отражает последовательность смены (или дополнения) функций серотонина не только в онтогенезе, но и в филогенезе. Данные о роли серотонина в организме млекопитающих, которые были приведены в предыдущих главах и сведения о функции этого амина у взрослых беспозвоночных и низших позвоночных животных, описанные ниже, подтверждают правильность этого мнения. По данным Vegna и соавт. (1974), серотонин влияет на внутриклеточный обмен уже у амёбы. Он повышает синтез циклического АМФ в клетках *Naemmannella culbertsoni*. Добавление серотонина в среду, не содержащую питательных веществ, повышает включение ^{32}P в белки и стимулирует активность белковых киназ. В опытах на печеночных двуустках серотонин активирует фермент аденил-3', 5'-циклазу, которая способствует образованию циклического АМФ (подробнее см. Florey, 1972).

Влияние серотонина на сердце моллюсков (мерцательная, виноградная улитка, петушок-тапес, мидия и др.) проявляется в повышении частоты и амплитуды сокращений (Welsh, 1971; Florey, 1972). Серотонин найден в клетках ядер ускоряющего нерва сердца моллюсков, в перфузате после стимуляции этого нерва. Действие серотонина на сердце и эффект раздражения ускоряющего нерва совпадают. Оба эффекта блокируются ВОР и метисергидом. Резерпин, истощающий запасы серотонина, блокирует реакции сердца на электрическую стимуляцию нерва. На основании всех этих данных был сделан вывод, что серотонин является медиатором в ускоряющих нервах моллюсков (см. Welsh, 1971). S-Rozsa и Zs-Nagy (1967) предлагают другое объяснение приведенных фактов. Они считают, что при стимуляции ускоряющих нервов из них выделяются катехоламины, кото-

рые высвобождают серотонин, находящийся в мышце сердца, а последний влияет на его деятельность. В пользу этой гипотезы, по мнению Florey (1972), свидетельствует очень большое количество, выделяющегося из сердца лягушек серотонина: в течение 30 мин стимуляции ускоряющего нерва в перфузат поступает 10 мкг серотонина, что при избранном экспериментаторами режиме раздражения составляет 10^9 молекул на один нервный импульс. Florey (1972) вполне резонно сомневается в том, что нерв, общая сухая масса которого составляет 20 мкг, может выделить 10 мкг серотонина. Так или иначе против опосредованного влияния катехоламинов на сердце моллюсков через высвобождение серотонина свидетельствуют данные опытов, в которых метисергид и BOL угнетают реакции сердца на серотонин, но не на катехоламины (S-Rozsi, Zs-Nagy, 1967). Хотя BOL и метисергид являются антагонистами серотонина по действию на сердце моллюсков, LSD-25 в данном случае проявляет себя как агонист¹.

Greenberg (1960) в опытах на желудочке сердца моллюска мерценарии показал, что серотонин оказывает эффект в концентрациях $1-3 \cdot 10^{-7}$ М, а LSD-25 — в концентрации $1 \cdot 10^{-16}$ г/мл! Индол, скатол и индол-3-уксусная кислота не обладают серотониноподобным действием. Триптофан и 5-окситриптофан, аминогруппа боковой цепи которых образует водородные связи с карбоксильной группой, значительно уступают серотонину по активности. Удаление или приближение аминогруппы боковой цепи к индольному ядру всего на 0,15 нм (переход к производным грамина или аминопропилиндола) уменьшает стимулирующую активность. Эта активность усиливается при введении в 5-е положение индольного ядра оксигруппы и при N-метилировании препаратов. Сопоставляя полученные факты и учитывая межатомные расстояния в молекуле LSD-25 и возможные конформации молекулы серотонина, Greenberg приходит к выводу, что серотонинореактивные структуры сердца мерценарии должны иметь плоскую поверхность размером 1,1 нм на 0,9 нм, комплементарную индольному или бензеновому кольцу, с овоидным углублением размером 0,6 нм на 0,4 нм, глубиной 0,35 нм, допускающим группы

¹ После возбуждения серотонинореактивных структур сердца моллюсков LSD-25 вызывает их блокаду (Г. А. Бузников, 1967), т. е. является парциальным антагонистом серотонина.

D-кольца лизергиновой кислоты или конечную аминогруппу серотонина и других агонистов. Greenberg считает, что вещества взаимодействуют с серотонинореактивными структурами сердца моллюсков с помощью ион-ионных, водородных и ван-дер-ваальсовых связей.

Серотонинореактивные структуры сердца моллюсков имеют, таким образом, черты сходства с D-структурами гладких мышц млекопитающих в отношении сродства к определенным веществам. Основное отличие состоит в том, что LSD-25 и нохимбин, связываясь с серотонинореактивными структурами гладких мышц млекопитающих, блокируют эти структуры, а структуры сердца моллюсков сначала возбуждают, а затем уже блокируют.

Весьма интересным, но не изученным, является вопрос о влиянии на сердце моллюсков антагонистов серотонина M- и T-типа. Биохимический механизм воздействия серотонина на сердце моллюсков предположительно следующей. Как показали Cottrell и Osborne (1969), у моллюсков, так же как у амёб и печеночных двуусток, серотонин активирует аденил-3',5'-циклазу, способствующую образованию циклического АМФ. Циклический АМФ оказывает на сердце моллюсков ускоряющее и усиливающее влияние. Усиление сердцебиений под влиянием серотонина может быть вызвано и усилением гликолиза как за счет активации фосфофруктокиназы (что зависит от увеличения количества АМФ), так и за счет активации фосфоорилазы.

Серотонин ликвидирует тоническое сокращение передней ретракторной мышцы мидии, вызванное ацетилхолином или раздражением иннервирующих эту мышцу холинергических нервов, расслабляет и некоторые другие мышцы моллюсков (*m. retractor penis*, *m. retractor pharyngeal* улиток, мышцы хроматофоров головоногих моллюсков). Причину подобных эффектов видят в способности серотонина связывать кальций и тем самым понижать концентрацию его свободных ионов в нервных волокнах и (или) мышечных (не висцеральных) клетках моллюсков. В результате может снижаться количество ацетилхолина, высвобождаемого соответствующими нервными волокнами¹, и способность мышечных клеток

¹ Способность серотонина уменьшать высвобождение ацетилхолина из нервных волокон отмечена и у млекопитающих (см. гл. III и VIII).

к сокращению; Д-антагонисты серотонина практически не угнетают эти релаксирующие эффекты (см. обзор Florey, 1972).

Florey (1972) отмечает, что в отличие от указанных мышцы многих отделов желудочно-кишечного тракта моллюсков сокращаются под влиянием серотонина. В большинстве случаев действие является как прямым мнотропным, так и нейротропным. Некоторые мышцы кишечника моллюсков серотонин расслабляет. Метисергид уменьшает как стимулирующие, так и тормозные эффекты серотонина, ослабляет их и атропин (морфин не исследовали). LSD-25 подобно серотонину вызывает повышение мышечного тонуса и ритмические сокращения прямой кишки мерценарии. Серотонин учащает сокращения ресничек жабер мидии и стимулирует тканевое дыхание в изолированных жабрах. BOL блокирует эффект серотонина на тканевое дыхание, а LSD-25 оказывает серотониноподобный эффект (Moog e. a., 1961; Florey, 1972). По данным Malanga и Aiello (1971), серотонин в ресничках жаберных нитей двустворчатых моллюсков *Modiolus demissus* и *Mytilus dilis* усиливает процессы анаэробного гликолиза путем активации фосфоглюкомутазы.

При исследовании значения серотонина в деятельности нервной системы моллюсков были получены данные, свидетельствующие как о медиаторной, так и о модуляторной его роли. Zs-Nagy и соавт. (1965) показали, что у двустворчатого моллюска беззубки серотонин связан с эндоплазматическим ретикулумом нервных клеток. Авторы полагают, что серотонин является в данном случае эндогенным веществом, контролирующим спонтанную активность нервных клеток за счет регуляции связывания внутриклеточного кальция.

В некоторых нейронах улитки серотонин, по данным Х. М. Гершенфельда (1973), может играть медиаторную роль. Об этом свидетельствуют следующие факты. Установлено увеличение высвобождения серотонина при стимуляции нейронов, афферентных центральному ганглию улитки. В постсинаптических нейронах ганглия улитки Х. М. Гершенфельд (1973) выделил 3 вида серотониновых рецепторов: А-рецепторы, возбуждение которых приводит к деполяризации нейронов ганглия за счет увеличения проницаемости мембраны для ионов натрия; В-рецепторы, возбуждение которых приводит к торможению

нейронов ганглия путем усиления выхода ионов калия из клетки; С-рецепторы, возбуждение которых оказывает тот же эффект за счет поступления в клетку ионов хлора. LSD-25 и BOL в концентрациях $2,5 \cdot 10^{-8}$ М и более конкурентно блокируют рецепторы А-типа. Эффект серотонина в данном случае угнетают также дибенамин и ципрогептадин. Морфин ($1 \cdot 10^{-3}$ М) и атропин ($7 \cdot 10^{-6}$ М) блокируют реакции А-рецепторов неконкурентно. Слишком высокая концентрация морфина (меньшие не были использованы) затрудняет оценку его эффекта. Однако результаты опытов с производными лизергиновой кислоты дают основание полагать, что по фармакологической характеристике А-рецепторы относятся к Д-типу серотонинореактивных структур. Рецепторы В- и С-типа также блокируются LSD-25. LSD-25 блокирует не только эффекты экзогенного серотонина, но и передачу возбуждения в некоторых синапсах. Таким образом, у моллюсков, как и в центральной нервной системе млекопитающих, показана как медиаторная, так и модуляторная роль серотонина. LSD-25 в первом случае является антагонистом серотонина и у позвоночных, и у беспозвоночных.

У некоторых моллюсков серотонин выделяется во внешнюю среду при нападении и переваривании жертв. Например, осьминог буквально «заливает» свою добычу серотонином, входящим в состав секрета задней слюнной железы. Секрет при этом выделяется в область «наружного желудка», образованного щупальцами моллюска, охватывающими пойманное животное (Flogey, 1972). Роль серотонина в данном случае недостаточно ясна. Однако не исключено, что он имеет значение для пищеварения (в гл. V отмечена подобная функция этого амина у млекопитающих). Кроме того, серотонин в больших количествах содержится в ядовитых аппаратах, органах защиты и нападения многих низших животных. В связи с этими факторами интересно напомнить, что серотонин может снижать агрессивность, влиять на поведение, а также вызывать боль у многих животных¹.

Итак, влияние серотонина на различные функции моллюсков изучено достаточно подробно. Данные по фармакологической характеристике серотонинореактивных

¹ Серотонин присутствует и в ядовитых и обжигающих аппаратах некоторых растений (например, волоски крапивы). Возможно, функция его в этом случае защитная, обусловленная способностью вызывать боль у животных.

структур моллюсков свидетельствуют об их неоднородности: некоторые структуры, очевидно, идентичны Д-серотонинореактивным структурам млекопитающих, другие отличаются от них. Типиндол для характеристики серотонинореактивных структур тканей взрослых моллюсков не применяли. Морфин был использован лишь в очень высоких концентрациях, не позволяющих судить о специфичности его влияния.

Данные о роли серотонина и серотонинореактивных структур других беспозвоночных весьма ограничены. В мышцах земляных червей и пиявок обнаружены окончания серотонинергических нервов. Эти мышцы серотонин расслабляет (подробнее см. Florey, 1972). Серотонин ускоряет сердцебиения у ракообразных. В этом отношении он в 100 раз превосходит по активности катехоламины. Метисергид предупреждает данный эффект серотонина (Kerkut, Price, 1964).

У древнейшего членистоногого — мечехвостки при нанесении раствора серотонина на изолированные ганглии сердца урежается или ликвидируется ритмическая электрическая активность. Этот эффект серотонина предотвращает BOL (Abbott e. a., 1969). На невисцеральные мышцы членистоногих серотонин не оказывает выраженного действия. Серотонин вызывает сокращения изолированных отрезков кишечника саранчи и других членистоногих, BOL блокирует этот эффект (Freeman, 1966). Серотонин возбуждает или тормозит многие нейроны членистоногих, но прямое его влияние на нейроны всегда является возбуждающим (Florey, 1972).

McFarlane и Fong (1972) изучали влияние серотонина на частоту сокращений полуизолированного сердца сверчков. Серотонин (10^{-8} — 10^{-5} М) увеличивал частоту сердцебиений у молодых сверчков и оказывал угнетающее влияние на сердце старых. Последнее, по мнению авторов, связано с тем, что с возрастом проницаемость мембраны клеток для серотонина увеличивается.

Серотонин стимулирует секрецию жидкости изолированными мальпигиевыми трубочками насекомых (например, индийского палочника). Этот эффект блокируется BOL (Maddrell e. a., 1969). На слюнных железах мясной мухи *Calliphora* в опытах *in vitro* серотонин и LSD-25 в концентрациях $1 \cdot 10^{-7}$ М повышают секрецию с 0,5 до 30 ммл в минуту (Berridge, Prince, 1973), при этом оба вещества вызывают отрицательный трансэпителиальный

потенциал, повышают уровень циклического АМФ внутри клеток.

Влияние серотонина на гладкие мышцы низших позвоночных не отличается от такового для млекопитающих. Серотонин вызывает сокращение изолированных сосудов цыпленка, желудка камбалы, отрезков кишечника жабы (Egspamer, 1966; Florey, 1972; Edwards, 1972). В целом организме действие серотонина более сложное. У цыплят он снижает артериальное давление за счет высвобождения гистамина. Этот эффект серотонина блокируется антигистаминными препаратами, а также антагонистами серотонина D-типа (эрготамин, дигидроэрготамин, LSD-25, BOL, метисергид). Создается впечатление, что структуры, с которыми реагирует серотонин, высвобождая гистамин, являются D-серотонинореактивными. У цыплят серотонин (5—50 мкг/г внутривенно) понижает частоту и глубину дыхания (см. Egspamer, 1966). Антигистаминные вещества и атропин не изменяют этот эффект.

У рыб (*Carassius auratus*) серотонин (40—200 мг/кг внутримышечно) оказывает значительное угнетающее влияние на подвижность. Рыбы принимают ненормальное вертикальное или горизонтальное положение. LSD-25 предотвращает эффект серотонина (см. обзор Egspamer, 1966). Серотонин снижает двигательную активность, оказывает седативное влияние на голубей, вызывает сон у цыплят (см. гл. VIII). Последний эффект угнетается антагонистами D-типа.

Г. И. Полетаев (1969) изучал влияние серотонина на нервно-мышечный препарат озерной лягушки. Серотонин значительно увеличивает амплитуду потенциалов концевой пластинки в условиях утомления или кураризации. Он оказывает влияние на пресинаптические нервные окончания, увеличивая количество ацетилхолина, освобождаемое нервным импульсом. На активность ацетилхолинэстеразы и чувствительность холинорецепторов серотонин не влияет. В данном случае мы имеем дело с модулирующим действием серотонина, но проявляющимся не в понижении, а в повышении высвобождения ацетилхолина из холинергических волокон.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За сравнительно короткий срок, прошедший с момента открытия серотонина (около 30 лет), достигнуты большие успехи в его изучении, синтезирован целый ряд агонистов и антагонистов серотонина, сложились некоторые представления о серотонинореактивных структурах. Одним из важных достижений в изучении фармакологии серотонинореактивных структур является установление их неоднородности. Благодаря этому можно избирательно с помощью соответствующих веществ активировать или блокировать структуры, ответственные за отдельные эффекты серотонина. Изучение серотонинореактивных структур и использование веществ, влияющих на эти структуры, позволили окончательно доказать как медиаторную, так и модулярную роль серотонина в нервной системе беспозвоночных и позвоночных животных. Получены данные о важном значении серотонинореактивных структур в физиологии и патологии центральной нервной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, в механизме родов, патогенезе аллергии, воспаления, опухолевого роста, лучевой болезни. Однако, в заключительном разделе монографии хотелось бы сосредоточить внимание не на успехах в изучении серотонинореактивных структур, а попытаться выделить основные нерешенные вопросы.

Так, наши представления о фармакологии серотонинореактивных структур, ответственных за многие центральные эффекты серотонина, во многом предположительны. Для их уточнения необходимо применение конкурентных антагонистов серотонина всех известных типов (D-, M- и T), учет концентраций этих антагонистов в области изучаемых структур, выяснение специфичности блокирующего действия веществ в каждом случае.

Стимуляторы и блокаторы периферических серотонинореактивных структур (особенно антагонисты серотони-

на Т- и М-типа) недостаточно используются для уточнения роли серотонина и блокады нежелательных реакций на серотонин.

Успехи в синтезе агонистов и антагонистов серотонина опережают наши знания о строении серотонинореактивных структур и механизмах их взаимодействия с лекарственными веществами. Современные представления о строении и функционировании серотонинореактивных структур, как и других реактивных структур клеток, во многом имеют предположительный характер. Серотонинореактивные структуры, очевидно, локализируются на клеточной мембране, но конкретные доказательства этого есть в основном лишь для структур Д-типа. Поскольку действие агонистов и большинства антагонистов серотонина кратковременно, можно считать, что они (исключая алкилирующие агенты) не образуют с серотонинореактивными структурами ковалентных связей. Химические свойства серотонина (см. гл. I) свидетельствуют о том, что у его молекулы есть несколько возможностей к межмолекулярному взаимодействию. Однако какие из этих возможностей реализуются и в какой мере различное их сочетание определяет специфику взаимодействия молекулы серотонина с Д-, М- и Т-серотонинореактивными структурами, во многом остается неясным. Есть свидетельства (см. гл. II—IV) в пользу большего значения ОН-группы для взаимодействия серотонина с М- и Т-структурами, чем с Д-серотонинореактивными структурами, а также о важности характера заместителя при индольном атоме азота для взаимодействия антагонистов с реактивными структурами определенного типа. Однако пока мы не можем однозначно ответить на вопрос, чем отличается строение серотонинореактивных структур Д-, М- и Т-типа: гидрофобным окружением активных центров рецепторов, строением или взаимным расположением этих центров. Для ответа на этот вопрос большую роль может сыграть учет не только особенностей строения агонистов и антагонистов серотонина определенного типа, но и физико-химических и квантово-химических свойств этих веществ, их возможной конформации. Важен направленный синтез и фармакологическое изучение веществ с заданными химическими свойствами.

Поскольку для строения всех агонистов и антагонистов серотонина характерно наличие основной группировки, можно считать, что в состав серотонинореактивных струк-

тур всех типов, как и в состав других расположенных на клеточной мембране рецепторов, входит анионный участок. Полагают, что, помимо вклада в сродство вещества к рецептору, основная группировка агонистов играет роль в его активации: нейтрализация заряда в анионном центре может приводить к конформации соответствующих структур и изменению ионной проницаемости или активации фермента. Однако это предположение пока не подтверждено опытами.

Весьма важно выяснение причин неодинакового (блокирующее или возбуждающее) действия различных веществ на серотонинореактивные структуры. В данном случае, как и для веществ, действующих на другие реактивные структуры клеток, «утяжеление» молекул, введение в них дополнительных гидрофобных группировок переводят агонисты в антагонисты. Пока неясно, означает ли эта общая закономерность, что антагонисты имеют какие-то дополнительные черты, не позволяющие проявиться стимулирующему эффекту (например, гидрофобные группировки могут перекрыть ионные каналы), или антагонисты лишены признаков, важных для активации структуры (например, антагонисты, как правило, имеют меньшие возможности образования водородных связей или из-за стерических препятствий у них ослаблена способность к ион-ионному взаимодействию и т. д.).

Изменение серотонинореактивных структур в ходе эволюции приводит к тому, что сильнейший агонист серотонина у моллюсков LSD-25 у млекопитающих выступает в качестве мощного блокатора серотонинореактивных структур гладких мышц (см. гл. II и VIII). В случае холинорецептора переход агонистов в антагонисты достигается химической модификацией рецепторов¹. Химическая модификация может, очевидно, быть с успехом применена и в отношении серотонинореактивных структур. Этот метод может помочь при необходимости изменить свойства определенного типа серотонинореактивных структур, таким образом, что высвобождающийся серотонин будет не стимулировать, а блокировать их. Такие исследования важны не только с практической точки зрения, но и для выяснения различий в первичном механизме действия агонистов и антагонистов серотонина. По-

¹ См. в кн.: Природа холинорецептора и структура его активного центра. Под. ред. Б. Н. Вепренцева, Е. А. Вульфюуса. Пуццано, 1975.

следний вопрос тесно связан с изучением сопряжения процесса взаимодействия агонистов с серотонинореактивными структурами, с одной стороны, и эффектом органа — с другой. Взаимодействие веществ с реактивными структурами, как предполагают, приводит к конформации этих структур, что вызывает изменение проницаемости мембраны для ионов (Ca^{++} , Na^+ , K^+ или Cl^-) и (или) к активации ферментов (например, аденилциклазы). Входит ли механизм, регулирующий ионную проницаемость, в состав серотонинореактивной структуры или существует отдельный «блок проводимости», управляемый через молекулу серотонинореактивной структуры, остается неясным¹, как и сходный вопрос о других реактивных структурах клеток. Предстоит уточнить и то, в какой мере идентифицируемый фармакологически тип серотонинореактивных структур связан с одним определенным механизмом активации: может ли, например, D-серотонинореактивная структура быть ответственной за повышение проницаемости мембраны к ионам кальция в одном случае, к ионам натрия — в другом и т. д. Ответ на этот вопрос тесно связан с тем, реагируют ли агонисты и антагонисты с частью молекулы, ответственной за ионную проницаемость, активацию фермента или только с молекулой, конформация которой отражается на состоянии «блока проводимости» или фермента. В последнем случае фармакологическое вещество может не определять ионный или иной механизм активации или торможения деятельности клетки, в первом — должны существовать конкурентные антагонисты, способные блокировать рецепторы, ответственные за включение лишь какого-то определенного сопрягающего механизма.

Для уточнения многих из перечисленных вопросов в первую очередь необходимо, очевидно, уделять большее внимание регистрации изменений ионной проницаемости, активности аденилциклазы и гуанилциклазы под влиянием серотонина, а не только изменениям функции органов и систем, как это делается в большинстве современных работ по фармакологии серотонинореактивных структур.

¹ Если ганглиозид, дающий с серотонином и ионом кальция растворимый в липидах комплекс, действительно представляет собой D-рецептор, последний может быть примером своеобразного осуществления одной молекулой функции взаимодействия с агонистом и изменения проницаемости для иона.

Вопрос о биохимическом строении серотонинореактивных структур остается открытым. Есть лишь свидетельства в пользу ганглиозидной природы D-серотонинореактивных структур гладких мышц (см. гл. II), описано и повышенное сродство к серотонину белковых макромолекул клеток центральной нервной системы (см. гл. VIII). Можно надеяться, что дальнейшее исследование серотонинореактивных структур с помощью методов, применяемых для изучения холино- и адренорецепторов, а также ферментов¹ приведет к расшифровке молекулярной сущности строения и действия серотонинореактивных структур.

Для будущих исследований весьма полезными окажутся данные по фармакологии серотонинореактивных структур, поскольку выделенные молекулы — кандидаты на роль серотонинореактивных структур — можно идентифицировать только с помощью агонистов или антагонистов серотонина.

Таковы, как нам кажется, основные нерешенные вопросы и ближайшие перспективы изучения серотонинореактивных структур. Вместе с тем нельзя не учитывать, что быстрый прогресс фармакологии и других естественных наук может привести в этой области к неожиданным решениям и выдвинуть на первый план новые проблемы.

¹ Мы имеем в виду методы выделения реактивных структур клеток, введения предполагаемых рецепторов в искусственные мембраны с последующим изучением влияния взаимодействия их с агонистами и антагонистами на проницаемость мембран для ионов, применение электронной микроскопии, метода спиновой метки, определение первичной, вторичной и третичной структур белковых молекул, строения активных центров и т. д.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрамец И. И. Особенности защиты рецепторов агонистами и антагонистами от блокады дибенамином.— «Фармакол. и токсикол.», 1974, № 2, с. 162—166.
- Александрянц Р. А., Кувшинов Б. А. О содержании веществ индольной природы при алкогольной болезни и их патогенетическом значении.— В кн.: Материалы 5-го съезда невропатологов и психиатров УССР. Киев, «Здоров'я», 1973, с. 404—405.
- Аничков С. В., Беленький М. Л. Фармакология хиннорецепторов каротидного клубочка. Л., Медгиз, 1962.
- Арутюнян Г. С., Машковский М. Д., Рощина Л. Ф. Фармакологические свойства мелатонина.— «Фармакол. и токсикол.», 1963, № 6, с. 650—655.
- Басаева А. И. Фармакологический анализ влияния серотонина на содержание адениновых и никотинамидных нуклеотидов в миокарде. Дис. канд. М., 1973.
- Бендиков Э. А. К анализу механизмов антиангинального эффекта нитроглицерина и морфина.— «Фармакол. и токсикол.», 1973, № 2, с. 218—220.
- Берзинь Ю. Э., Ауна З. П., Брежинский Г. Я. Изменение концентрации серотонина в крови и спинномозговой жидкости при острых расстройствах мозгового кровообращения.— «Журн. невропатол. и психиатр.», 1969, № 7, с. 1011—1014.
- Биогенные амины в биологических жидкостях больных с тромбоэмболией легочной артерии.— «Кардиология», 1971, № 1, с. 105—112. Авт.: В. В. Меньшиков, П. М. Злочевский, Л. С. Бассалык, С. А. Мещерякова, Т. И. Лукичева.
- Бузников Г. А. Низкомолекулярные регуляторы зародышевого развития. М., «Наука», 1967.
- Бутузов В. Г. Влияние катехоламинов и серотонина на центральные процессы формирования сосудодвигательных рефлексов. Дис. канд. М., 1970.
- Быкова В. П. О происхождении клеток, накапливающих биогенные амины.— В кн.: Материалы 4-го Всесоюзного симпозиума по проблемам гистофизиологии соединительной ткани. Под ред. Ю. И. Афанасьева. Т. I. Новосибирск, «Наука», 1972, с. 23—26.
- Векшина Н. Л. Серотонинергические структуры гипоталамуса и их роль в гипоталамо-кортикальных отношениях. Дис. канд. М., 1968.
- Виноградова В. М. Нейрофармакологическое изучение некоторых синаптических систем коры больших полушарий головного мозга. Дис. канд., 1967.
- Винокуров В. Г., Пидевич И. Н. Энергия высшей заполненной молекулярной орбиты и антисеротониновые свойства веществ.— «Бюлл. экспер. биол. мед.», 1971, № 2, с. 51—54.

- Высоковский Т. М.* Влияние психотропных препаратов на некоторые центральные эффекты серотонина. Дис. канд. Томск, 1973.
- Гилев А. П.* Избирательное фармакологическое воздействие на рецепторный аппарат сердца. Дис. канд. М., 1963.
- Гилев А. П.* Центральные антагонисты серотонина. Дис. докт. М., 1970.
- Горкин В. З.* Биохимия и биохимическая фармакология обмена некоторых моноаминов.— В кн.: Молекулярные основы патологии. Под ред. В. Н. Ореховича. М., «Медицина», 1966, с. 179—220.
- Горкин В. З.* Ферментативное дезаминирование биогенных аминов.— В кн.: Химические факторы регуляции активности и биосинтеза ферментов. Под ред. В. Н. Ореховича. М., «Медицина», 1969, с. 169—194.
- Гречишкин Л. Л.* Фармакологический анализ участия серотонина в секреторной функции желудка.— «Фармакол. и токсикол.», 1970, № 3, с. 328—333.
- Громаковская М. М.* Нейро-гуморальные механизмы регуляции мышечной деятельности. М., «Наука», 1965.
- Громова Е. А.* Серотонин и его роль в организме. М., «Медицина», 1966.
- Гроховский Л. П.* К вопросу об обмене серотонина при некоторых заболеваниях пищеварительной системы.— «Тер. арх.», 1970, № 5, с. 45—48.
- Жеребченко П. Г.* Противолучевые свойства индолилалкиламинов. М., «Атомиздат», 1971.
- Забродин Г. Д.* Особенности влияния резерпина на обмен серотонина у больных шизофренией и с реактивными состояниями.— «Журн. невропатол. и психиатр.», 1974, № 8, с. 1185—1191.
- Закусов В. В.* О рефлексах сосудов легких.— Тезисы сообщения 15-го Международного конгресса физиологов, 1935, с. 163.
- Закусов В. В.* Фармакология нервной системы. Л., Медгиз, 1953.
- Закусов В. В., Каверина Н. В.* Фармакологические воздействия на адренергические механизмы регуляции кровообращения сердца.— «Кардиология», 1967, № 11, с. 45—54.
- Закусов В. В., Созина М. К.* Влияние некоторых лекарственных веществ на передачу центральных импульсов к сердцу.— «Фармакол. и токсикол.», 1954, № 1, с. 3—8.
- 6-замещенные 1, 2, 3, 4-тетрагидро-γ-карболинов.*— «Журн. общ. химии», 1959, № 29, с. 3620—3625. Авт.: Н. К. Кочетков, Н. Ф. Кучерова, Л. М. Проница, М. И. Петрученко.
- Заславская Р. М.* К функциональной диагностике кровообращения и терапии больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких (клинико-экспериментальные материалы). Дис. докт. М., 1966.
- Иванов В. В., Кулинский В. И.* Активирование моноаминами дисульфитредуктазы. 1974, 14 т., № 6, с. 833—836.
- Иванова З. Н.* Влияние наркотиков, анальгетиков и амиазина на рефлекторные реакции, возникающие с сосудов малого круга кровообращения.— «Бюлл. exper. биол. мед.», 1960, № 8, с. 100—105.
- Ильюченко Р. Ю.* Нейро-гуморальные механизмы ретикулярной формации ствола мозга. М., «Наука», 1965.
- К фармакологии некоторых производных индола и бензофурана.*— «Фармакол. и токсикол.», 1970, № 5, с. 576—581. Авт.: Т. Ю. Ильюченко, Л. М. Фригидова, А. А. Максименко, Ф. А. Трифонов.

- Каверина Н. В., Карева Г. Ф., Пидевич И. Н. К фармакологической характеристике серотонинореактивных структур сердца.— «Фармакол. и токсикол.», 1965, № 5, с. 536—539.
- Каминка М. Э. Фармакологические свойства О-фосфорных эфиров серотонина.— «Фармакол. и токсикол.», 1972, № 4, с. 418—421.
- Комиссаров И. В. Элементы теории рецепторов в молекулярной фармакологии. М., «Медицина», 1969.
- Комиссаров И. В. Пиридил- и пиридилалкилинодолины как антагонисты серотонина.— «Фармакол. и токсикол.», 1970, № 4, с. 391—395.
- Комиссаров И. В., Талалаенко А. Н. К анализу рецептивных структур, участвующих в изменениях поведенческих реакций кошек, вызванных катехоламинами и серотонином.— «Бюлл. exper. биол. мед.», 1970, № 9, с. 42—45.
- Комиссаров И. В., Талалаенко А. Н. О природе центральных адренергических и серотонинергических структур, участвующих в облегчающем влиянии биоаминов на дыхательный рефлекс с верхних дыхательных путей.— «Бюлл. exper. биол. мед.», 1970, № 10, с. 52—54.
- Комиссаров И. В., Талалаенко А. Н., Городник А. Г. О двойственном влиянии серотонина на поведение животных.— В кн.: Фармакологические основы антидепрессивного эффекта. Под ред. И. П. Лапина. Л., 1970, с. 78—81.
- Комиссарова Р. А. К механизму успокаивающего действия углекислого лития.— «Журн. невропатол. и психиатр.», 1966, № 6, с. 917—921.
- Кролевец Г. Н. Антагонистическое влияние 5-окситриптофана и нейрорептинов на вызванные потенциалы гиппокампа.— «Бюлл. exper. биол. мед.», 1972, № 6, с. 43—46.
- Кулинский В. И. Обмен биогенных моноаминов у облученных животных и механизмы радиозащитного эффекта. Дис. докт. М., 1970.
- Куриленко В. М. Изыскание центральных серотонинергических структур среди периферических М-антагонистов серотонина. Дис. канд. Томск, 1970.
- Курский М. Д., Бакшеев Н. С. Биохимические основы действия серотонина. Киев, «Наукова думка», 1974.
- Кучерова Н. Ф., Петрученко М. И., Загоревский В. А. Синтез некоторых производных 3,4-дигидротриптопано (4,3-в) индола.— «Журн. орг. химии», 1962, № 11, с. 3645—3649.
- Лебедев В. П. К механизму терапевтического действия новокаиновой околопочечной блокады.— В кн.: Новые данные по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Под ред. А. В. Вальдмана. Л., Медгиз, 1958, с. 160—168.
- Макаренко Т. П., Кузьмин И. В. Серотонин, гипотензивные полипептиды и демпинг-синдром (обзор литературы).— «Хирургия», 1970, № 3, с. 138—143.
- Максименко С. Ф. Влияние фармакологических веществ на афферентную импульсацию в легочных волокнах блуждающего нерва.— Дис. канд. М., 1968.
- Машковский М. Д., Рощина Л. Ф. Изучение сравнительного влияния серотонина (5-окситриптамина) и мексамина (5-метокситриптамина) на биоэлектрическую активность головного мозга.— «Журн. невропатол. и психиатр.», 1962, № 10, с. 1508—1516.
- Меньшиков В. В., Бассалык Л. С., Шапиро Г. А. Карциноидный синдром. М., «Медицина», 1972.

- Михельсон М. Я., Зеймаль Э. В. Ацетилхолин. О молекулярном механизме действия. Л., «Наука», 1970.
- Мухин Е. А. Материалы по фармакологии изотируониевых соединений. Дис. докт. Л., 1967.
- Науменко Е. В. Центральная регуляция гипофизарно-надпочечникового комплекса. Л., «Наука», 1971.
- Ноздрачев А. Д. Некоторые данные о действии серотонина на центральную нервную систему.— В кн.: Исследования по эволюции нервной деятельности. Под ред. Д. А. Бирюкова. Л., 1959, с. 217—220.
- О роли ганглиозидов в рецепции серотонина.— «Вопр. мед. химии», 1972, № 5, с. 477—482. Авт.: А. Я. Вейнберг, Б. Н. Манухин, Н. А. Решетникова, Н. Е. Чуприянова, Г. И. Самохвалов.
- Оксенкруг Г. Ф. Центральный антисеротонинергический эффект антиманнакальных препаратов.— «Труды Ленинградск. науч.-исслед. психоневрологического института им. В. М. Бехтерева». Под ред. Н. П. Ланина, 1970, т. 53, с. 68—76.
- Осипов О. А., Минкин В. И., Гарновский А. Д. Справочник по дипольным моментам. М., «Высшая школа», 1971.
- Островская Р. У. Антагонизм 5-окситриптофана с аминазином и трифтазином (по данным ЭЭГ).— «Бюлл. экспер. биол. мед.», 1966, № 4, с. 56—61.
- Панченко В. М., Кучеренко И. А. Содержание серотонина в крови при мерцательной аритмии и лечении ее дефибрилляцией.— «Клин. мед.», 1971, № 1, с. 25—29.
- Пасхина Т. С. Биохимические основы патологии сердечно-сосудистой системы (механизм образования, обмен и роль при сосудистых патологиях кининов плазмы крови).— В кн.: Молекулярные основы патологии. Под ред. В. Н. Ореховича. М., «Медицина», 1966, с. 123—179.
- Пидевич И. Н. Влияние анальгетических и нейролептических средств на коронарный хеморефлекс. Дис. канд. М., 1962.
- Пидевич И. Н. Влияние антагонистов серотонина на рефлексы с рецепторов сердца.— В кн.: Материалы 10-й Всесоюзн. конф. фармакологов. Волгоград, 1962, с. 268.
- Пидевич И. Н. Третий тип серотонинореактивных структур.— В кн.: Фармакология и химия. М., 1965, 240—241.
- (Пидевич И. Н.) *Pidevich I. N.* Pharmacological characteristics of the serotonin — reactive structures of the cardio — pulmonary reflexogenic area.— 3 Internat. pharmac. congress. Sao — Paulo, 1966, p. 201.
- Пидевич И. Н. Фармакология серотонина (периферические эффекты)— В кн.: Фармакология моноаминергических процессов. Под ред. В. В. Закусова и Н. В. Кавериной. М., «Медицина», 1971а, с. 263—276.
- Пидевич И. Н. Периферические антагонисты серотонина.— В кн.: Фармакология моноаминергических процессов. Под ред. В. В. Закусова и Н. В. Кавериной. М., «Медицина», 1971б, с. 276—313.
- Пидевич И. Н. Фармакология серотонинореактивных структур нового типа. Дис. докт. М., 1972.
- Пидевич И. Н., Сенова З. П., Федорова И. Б. Поиск блокаторов серотонинореактивных структур гладких мышц, вегетативных ганглиев и нервных окончаний.— Тезисы докладов конференции по проблемам направленного изыскания физиологически активных веществ. Ереван, 1968, с. 35.

- Пидевич И. Н., Сенова З. П., Федорова И. Б. Новые данные о Т-серотонинореактивных структурах.— В кн.: Фармакология моноаминергических процессов. Под ред. В. В. Закусова и Н. В. Каверинной, М., «Медицина», 1971, с. 313—332.
- Планельес Х. Х., Попененкова З. А. Серотонин и его значение в инфекционной патологии. М., «Медицина», 1965.
- Повар Л. В. Материалы к патогенезу демпинг-синдрома.— Дис. канд. Пермь, 1967.
- Полетаев Г. И. О механизме действия серотонина на функцию миелинных синапсов у лягушек.— «Физиол. журн. СССР», 1969, № 5, с. 583—587.
- Прахе И. Б. Влияние веществ, изменяющих уровень моноаминов, на аудиогенный судорожный припадок у крыс.— «Бюлл. exper. биол. мед.», 1973, № 9, с. 23—28.
- Прошина Л. Я. Роль изменений содержания адреналина, серотонина и активности моноаминоксидазы в оценке возрастных особенностей и тяжести увекта в эксперименте и клинике. Дис. канд. М., 1973.
- Прянишникова Н. Т. Связь физико-химических свойств анестетиков с их фармакологическим действием. Дис. докт. М., 1968.
- Пухальская Е. И. Серотонин и клеточная пролиферация в норме и патологии. Дис. докт. М., 1966.
- Пушкарев Ю. П. Анализ действия катехоламинов и серотонина на вегетативные ганглии.— «Фармакол. и токсикол.», 1970, № 1, с. 22—25.
- Результаты клинического испытания эффективности серотонина при некоторых заболеваниях системы крови.— «Сов. мед.», 1967, № 1, с. 17—20. Авт.: Г. И. Алексеев, Р. К. Калуженко, А. И. Ильющечкин, Л. Ф. Коблов, В. А. Петров.
- Рогова Л. С. Простые методы поиска периферических М- и Д-антагонистов серотонина *in vivo* — «Бюлл. exper. биол. мед.», 1972, № 3, с. 123—126.
- Розанов Ю. Б. Роль центральных моноаминергических механизмов в действии некоторых фармакологических веществ на симпатический тонус и вазомоторные рефлексy. Дис. канд. М., 1968.
- Рудзит Э. А., Мальцева Л. Ф. 5-Окситриптамиин и опухолевый рост.— «Пат. физиол.», 1970, № 4, с. 84—93.
- Самойлович И. М. Фармакологический анализ серотониночувствительных структур. Дис. канд. Донецк, 1966.
- Сергеева З. Н. Рефлекторные механизмы нарушения дыхания при поражении легких. Дис. докт. М., 1970.
- Серотонинергические процессы в действии некоторых психотропных препаратов.— «Труды Ленинградск. науч.-исслед. психоневрол. ин-та», 1969, т. 52, с. 393—401. Авт.: И. П. Лапин, Р. А. Хаунина, Г. С. Азбекьян, И. П. Киселева, Г. Ф. Оксенкруг, И. В. Прахе.
- Синтез и антисеротониновые свойства некоторых производных индола.— «Хим. фармакол. журн.», 1968, № 7, с. 3—10. Авт.: Л. А. Аксанова, И. Н. Пидевич, Н. Ф. Кучерова, Л. М. Шаркова.
- Синтез производных новой гетероциклической системы 1,2,3,4-тетрагидробензофурана (3,2-с) пиридина.— «ХГС», 1971, № 11, с. 1469—1472. Авт.: Н. Ф. Кучерова, Л. А. Аксанова, Л. М. Шаркова, В. А. Загоревский.
- Сулима Т. А. Роль серотонина в патогенезе язвенной болезни. Дис. канд. Днепрпетровск, 1974.

- Сырнева Ю. И. Фармакологические свойства новокаиамида — нового средства для лечения сердечных аритмий.— «Фармакол. и токсикол.», 1955, № 4, с. 27—29.
- Талалаенко А. Н. К механизму антикурарного действия серотонина и прямых симпатомиметиков.— «Фармакол. и токсикол.», 1968, № 1, с. 22—25.
- Талалаенко А. Н. К анализу адрено- и серотониночувствительных структур центральных звеньев отряхивательного и флексорного рефлексов у кроликов.— «Бюлл. exper. биол. мед.», 1971, № 7, с. 51—57.
- Ткаченко К. Н. Роль серотонина в центральной регуляции деятельности сердца.— «Труды Ин-та норм. и патол. физиол. АМН СССР», 1964, т. 7, с. 98—99.
- Трубицина Т. К., Машковский М. Д. Фармакологические свойства некоторых гомологов триптамина.— «Фармакол. и токсикол.», 1970, № 4, с. 387—392.
- Туровская Э. В. О некоторых изменениях в обмене катехоламинов, ацетилхолина и серотонина при сахарном диабете. Дис. канд. Саратов, 1971.
- Турпаев Т. М. Методика регистрации тонуса бронхиальной мускулатуры.— «Физиол. журн. СССР», 1953, № 6, с. 732—734.
- Федорова И. Б. Особенности серотонинореактивных структур правого предсердия кролика.— «Бюлл. exper. биол. мед.», 1969, № 11, с. 56—59.
- Функциональное значение серотонина в формировании состояния сна и бодрствования.— В кн.: Сон и его нарушения. Под ред. В. М. Банщикова и А. М. Вейна. М., 1972, с. 33—36. Авт.: Е. А. Громова, И. М. Гильман, В. Н. Проводина, Н. Л. Векшина, А. И. Мацула, Л. И. Цугеева.
- Харкевич Д. А. Кровоснабжение верхнего шейного узла кошки.— «Бюлл. exper. биол. мед.», 1952, № 11, с. 64—68.
- Чернов Г. А. Серотонин.— «Мед. радиол.», 1960, № 6, с. 75—87.
- Шевченко А. И. Влияние некоторых фармакологических веществ на мембранный потенциал покоя гладкомышечных волокон бронхов.— «Ученые зап. Петрозаводского ун-та», 1973, т. 19, вып. 7, с. 197—199.

- Aghajanian G. K. Influence of drugs on the firing of serotonin — containing neurons in brain.— «Fed. Proc.», 1972, v. 31, p. 91—96.
- Airaksinen E. M., Airaksinen M. M., Pentikäinen P. Fate of ¹⁴C-labeled tryptophan and 5-hydroxytryptophan in Down's syndrome.— «Ann. clin. Res.», 1973, v. 5, p. 385—391.
- Akubue P. I. The site of action of drugs on the isolated taenia caeci from the guinea — pig.— «Brit. J. Pharmacol.», 1966, v. 27, p. 347—365.
- (Albert A., Serjeant E.) Альберт А., Сержент Е. Константы ионизации кислот и оснований. Пер. с англ. М.—Л., «Мир», 1964.
- Allison A. C. Some effects of pharmacologically active compounds on membranes.— «Brit. med. Bull.», 1968, v. 24, p. 135—140.
- Anden N. E., Zukes M. G. M., Lundberg A. Spinal reflexes and monoamine liberation.— «Nature», 1964, v. 202, p. 4938.
- Anden N. E., Magnusson T., Rosengren E. Occurrence of dihydroxyphenylalanine decarboxylase in Nerves of the spinal cord and

- sympathetically Innervated organs.— «Acta physiol. scand.», 1965, v. 64, p. 127—135.
- Anderson E. G.* Bulbospinal serotonin — containing neurons and motor control.— «Fed. Proc.», 1972, v. 31, p. 107—112.
- Angelucci L.* Experiments with perfused frog's spinal cord.— «Brit. J. Pharmacol.», 1956, v. 11, p. 161—170.
- Antagonism of 5-hydroxytryptamine by LSD-25 in the central nervous system: a possible neuronal basis for the actions of LSD-25.*— «Brit. J. Pharmacol.», 1970, v. 40, p. 202—218. Aut.: R. J. Boakes, P. B. Bradley, J. Briggs, A. Dray.
- Antiserotonin — antihistaminic properties of cyproheptadine.*— «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1961, v. 131, p. 73—84. Aut.: E. A. Stone, H. C. Wenger, C. T. Budden, J. M. Stavorski, A. C. Ross.
- Aprison M. H., Hingtgen J. N.* Neurochemical correlates of behavior.— «Recent Advances in Biological Psychiatry», 1966, v. 8, p. 87—100.
- Aprison M. H., Hingtgen J. N.* Serotonin and behaviour.— «Fed. Proc.», 1972, v. 31, p. 121.
- Ariens E. J.* Affinity and intrinsic activity in the theory of competitive inhibition.— «Arch. int. Pharmacodyn.», 1954, v. 99, p. 32—49.
- Ariens E. J., Van Rossum J. M., Simonis A. M.* Affinity, intrinsic activity and drug interactions.— «Pharmacol. Rev.», 1957, v. 9, p. 218—236.
- Ballestero L. H., Zimud B. S.* Un nuevo antiserotoninico et el tratamiento del asma, Saqueca, urticaria, colitis grave enfermedades reumaticas.— «Prensa med. Arg.», 1961, v. 48, p. 89—92.
- Banerjee A. K.* The influence of drugs upon $^{24}\text{K}^+$ fluxes in guinea — pig ileum in vitro.— «Arch. int. Pharmacodyn.», 1972, v. 198, p. 173—186.
- Barlow R. B., Khan I.* Actions of some analogues of tryptamine on the isolated rat uterus and on the isolated rat strip preparations.— «Brit. J. Pharmacol.», 1959a, v. 14, p. 99—107.
- Barlow R. B., Khan I.* Actions of some analogues of 5-hydroxytryptamine on the isolated rat uterus and the rat fundus strip preparation.— «Brit. J. Pharmacol.», 1959b, v. 14, p. 265—272.
- Belleau B.* Steric effects in catecholamine interactions with enzymes and receptors.— «Pharmacol. Rev.», 1966, v. 18, sec. 1, p. 131—141.
- Benzo(b) thiophene derivatives.*— «J. Med. Chem.», 1963, v. 6, p. 714—716. Aut.: S. S. Lewis, M. Martin-Smith, T. C. Muir, S. N. Naniappa, S. T. Reid.
- Berridge M. J., Prince W. T.* New evidence on the mode of action of hallucinogenic molecules.— «Nature New Biol.», v. 243, p. 283—284.
- Bertaccini G., Zamboni P.* The relative potency of 5-hydroxytryptamine-like substances.— «Arch. int. Pharmacodyn.», 1961, v. 83, p. 138—156.
- Bevan J. A., Garstka W., Su C.* The bimodal basis of the contractile response of the rabbit ear artery to norepinephrine and other agonists.— «Eur. J. Pharmacol.», 1973, v. 22, p. 47—53.
- Bevan J. A., Osher I. V., Su C.* Response of vascular smooth muscle to potassium and its antagonism by phenoxybenzamine.— «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1963, v. 139, p. 216—225.
- Biochemical and behavioural alterations following 5,6-dihydroxytryptamine administration into brain.*— «Neuropharmacology», 1974,

- v. 13, p. 177—187. Aut.: G. R. Breese, B. R. Cooper, L. D. Grant, R. D. Smith.
- Biscoe T. J.* Carotid Body: Structure and function.—«*Physiol. Rev.*», 1971, v. 51, p. 437—495.
- Bhargava K. P.* Central cardiovascular effects of drugs.—«*India J. Med. Res.*», 1966, v. 54, p. 166—177.
- Blashko H., Levine W. G.* Metabolism of indolealkilamines.—«*Handbook of Experimental Pharmacology*», 1966, v. 19, p. 212—245.
- Bloom F., Costa E., Salmoiraghi G. C.* Analysis of individual rabbit olfactory bulb neuron responses to the microelectrophoresis of acetylcholine, norepinephrine and serotonin synergists and antagonists.—«*J. Pharmacol. exp. Ther.*», 1964, v. 146, p. 16—23.
- Bodganski D. F., Weissbach H., Udenfriend S.* Pharmacological studies with the serotonin precursor, 5-hydroxytryptophan.—«*J. Pharmacol. exp. Ther.*», 1958, v. 122, p. 182—194.
- Bradley P. B., Hance A. J.* The effects of intraventricular injections of d-LSD and 5-hydroxytryptamine on the electrical activity of the conscious cat.—«*J. Physiol.*» (Lond.), 1956, v. 132, 50 P.
- Brawley P., Duffield J.* The Pharmacology of Hallucinogens.—«*Pharmacol. Rev.*», 1972, v. 24, p. 31—66.
- Braun K., Stern S.* Pulmonary and systemic blood pressure response to serotonin: role of chemoreceptors.—«*Am. J. Physiol.*», 1961, v. 201, p. 369—374.
- Brodie B. B., Shore P. A.* A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain.—«*Ann. N. Y. Acad. Sci.*», 1957, v. 66, p. 631—642.
- Brown B.* Lysergic acid diethylamide antagonist of certain drugs.—«*Ann. N. Y. Acad. Sci.*», 1957, v. 66, p. 677—685.
- Brown R. D., Collier B. A. W.* Theoretical calculation of electric dipole moments for conjugated systems.—«*Theoret. chim. acta*», 1967, v. 7, p. 259—282.
- Buffoni F., Blaschko H.* Studies of a crystalline preparation of the amine oxidase of pig plasma.—«*Biochem. J.*», 1963, v. 80, 111 P.
- Bumpus F. M., Page I. H.* Serotonin and its methylated derivatives in human urine.—«*J. Biol. Chem.*», 1955, v. 212, p. 111—116.
- Canal N., Orrnesi A.* La serotonina quale agente ipertermizzante.—«*Atti. della Accademia Medica Lombarda*», 1961, v. 16, p. 64—69.
- Cattanach C. J., Cohen A., Heath-Brown B.* Studies in the Indole Series.—«*J. Chem. Soc.*» (C), 1968, v. 10, p. 1235—1243.
- Cerletti A., Doepfner W.* Comparative study on the serotonin antagonism of hydrozides of lysergic acid and of ergot alkaloids.—«*J. Pharmacol. exp. Ther.*», 1958, v. 122, p. 124—136.
- Cervoni P., Bertino J. R., Geiger L.* Medullary vagal effects of d-lysergic acid diethylamide in the decerebrate cat.—«*Nature*», 1963, v. 199, p. 700—701.
- Cilento G., Tedeschi P.* Charge transfer interaction with the indole nucleus.—«*J. Biol. Chem.*», 1961, v. 236, p. 907—910.
- Clark A. J.* General pharmacology.—«*Heffter's Handbuch der experim. pharmakologie*», 1937, v. 4, p. 1—393.
- Clinical use of a new antihistamine and antiserotonin drug: cyp-rohéptadine.*—«*Ann. Allergy*», 1961, v. 19, p. 386—396. Aut.: T. Bodi, P. E. Siegler, E. B. Brown, M. A. Gershenfeld, J. H. Nodine.
- Cobb B., Nanson E. M.* Further studies with serotonin and experimental pulmonary embolism.—«*Ann. Surg.*», 1960, v. 151, p. 501—506.

- Cook L., Weidley E.* Behavioral effects of some psychopharmacological agents.—«Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1957, v. 66, p. 740—752.
- Cooper I. R., Melcer I.* The enzymic oxidation of tryptophan to 5-hydroxytryptophan in the biosynthesis of serotonin.—«J. Pharmacol. exp. Ther.», 1961, v. 132, p. 265—268.
- Corne S. J., Pickering R. W., Warner B. T.* A method for assessing the effects of drugs on the central actions of 5-hydroxytryptamine.—«Brit. J. Pharmacol.», 1963, v. 20, p. 106—120.
- Costa E., Aprison M. H.* Fate of serotonin perfused through isolated brain with intact nervous connections.—«Fed. Proc.», 1957, v. 16, p. 25.
- Cottrell G. A., Osborne N. N.* Localization and mode of action of cardioexcitatory agents in molluscan hearts.—In: Comparative Physiology of the heart. Ed.—F. McCann, Basel, Stuttgart, Birkhauser, 1969, p. 220—231.
- Couch J. R.* Responses of neurons in the raphe nuclei to serotonin, norepinephrin and acetylcholin and their correlation with an excitatory synaptic input.—«Brain Res.», 1970, v. 19, p. 137—150.
- Courrière P., Coubeils J.—L., Pullman B.* Recherches quantiques sur la conformation et la structure électronique de la sérotonine.—«C. R. Acad. Sci.», Serie D. 1971, v. 272, p. 1697—1701.
- Crunkhorn P., Meacock S. C. R.* Mediators of the inflammation induced in the rat paw by carrageenin.—«Brit. J. Pharmacol.», 1971, v. 42, p. 392—402.
- Gsötörtök L., Perényi L., Foldes I.* Correlation between structure and biological activity of 5-hydroxytryptamine (serotonin) and 4-hydroxytryptamine.—«Arch. int. Pharmacodyn.», 1963, v. 145, p. 575—579.
- Curtis D. R., Davis R.* Pharmacological studies upon neurones of the lateral geniculate nucleus of the cat.—«Brit. J. Pharmacol.», 1962, v. 18, p. 217—246.
- Cuthbert A. W.* Membrane lipids and drug action.—«Pharmacol. Rev.», 1967, v. 19, p. 59—106.
- Dahlström A., Fuxe K.* Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system.—«Acta physiol. scand.», 1965, v. 64, Suppl. 247, p. 1—85.
- Dalgliesh C. E., Dutton R. W.* Biogenesis of 5-hydroxytryptophan.—«Brit. J. Cancer», 1957, v. 11, p. 296—309.
- Daniel E. E.* Further studies of the pharmacology of the pyloric region.—«Can. J. Physiol. Pharmacol.», 1966, v. 44, p. 981—1019.
- Daniel E. E., Honour A. J., Bogoch A.* Antagonism of serotonin — induced contraction and electrical activity in the ileum.—«Gastroenterology», 1960, v. 39, p. 62—73.
- Dawes G. S., Comroe J. H.* Chemoreflexes from heart and lung.—«Physiol. Rev.», 1954, v. 34, p. 167—201.
- Deguchi T., Barchas J.* Effect of p-chlorophenylalanine on hydroxylation of tryptophan in pineal and brain of rats.—«Mol. Pharmacol.», 1972, v. 8, p. 770—779.
- Doepfner W., Cerletti A.* Über den Serotonin — Antagonismus einiger Antihistaminika unter Berücksichtigung ihrer chemischen Struktur.—«Int. Arch. Allergy», 1957, Bd. 10, S. 348—354.
- Dyer D. C., Gant D. W.* Vasoconstriction produced by hallucinogens on isolated human and sheep umbilical vasculature.—«J. Pharmacol. exp. Ther.», 1973, v. 184, p. 366—375.

- Dyer D. C., Gough E. D.* Comparative actions of selected vasoactive drugs on isolated human uterine arteries.—«Am. J. Obstet. Gynec.», 1971, v. 111, p. 820—825.
- Dyer D. C., Gant D. W., Park M.* Action of histamine on human, sheep and monkey umbilical vasculature.—«Pharmacology», 1972, v. 7, p. 101—108.
- Dykstra S. J., Minielli J. L.* Lysergic acid and quinidine analogs 2(o-acyl-aminophenethyl) piperidines.—«J. Med. Chem.», 1973, v. 16, p. 1015—1020.
- Eckert Th. von* Über π — Elektronen — Donor — Acceptor — Komplexe der Lokalanästhetica mit Aneurin (Thiamin).—«Arzneimittel — Forsch.», 1962, Bd. 1, S. 8—12.
- Edwards D. J.* Reactions of the isolated plaice stomach to applied drugs.—«J. Gen. Pharmacol.», 1972, v. 3, p. 345—385.
- Effect of serotonin on absorption and distribution of calcium-45 in the rat.*—«Nature», 1961, v. 191, N 4784, p. 185—186. Aut.: S. Garattini, E. Grossi, P. Paoletti, R. Paoletti, M. Poggi.
- Effects de l'injection intracérébral de 5, 6-hydroxytryptamin sur les monoamines cérébrales et les états de sommeil du chat.*—«Brain Res.», 1974, v. 67, p. 405—407. Aut.: J. Froment, T. Petitjean, N. Bertrand, C. Cointy, M. Juuvet.
- Effects of 5-hydroxytryptophan on self — stimulation in rats.*—«Psychopharmacologia», 1974, v. 36, p. 255—262. Aut.: F. Boze, P. T. Bailey, N. B. Thoa, S. N. Pradhan.
- Effects of serotonin on central neurons: microiontophoretic administration.*—«Fed. Proc.», 1972, v. 31, p. 97—106. Aut.: F. E. Bloom, B. J. Hoffer, G. R. Siggins, J. L. Barker, R. A. Nicoll.
- Engberg I., Lundberg A., Ryall R. W.* Is the tonic decerebrate Inhibition of Reflex Paths Mediated by Monoaminergic Pathways?—«Acta physiol. scand.», 1968, v. 72, p. 123—133.
- Erspamer V.* Gramine derivatives antagonistic to 5-hydroxytryptamine.—«Science», 1955, v. 121, p. 369—370.
- Erspamer V.* Recent research in the field of 5-hydroxytryptamine and related indolealkylamines.—«Fortschritte der Arzneimittelf.», 1961, v. 3, p. 151—157.
- Erspamer V.* Bioassay of indolealkylamines.—«Handbook Experimental pharmacol.», 1966a, v. 19, p. 113—131.
- Erspamer V.* Peripheral physiological and pharmacological actions of indolealkylamines.—«Handbook of Experimental pharmacology», 1966b, v. 19, p. 245—359.
- Erspamer V.* Occurrence of indolealkylamines in nature.—«Handbook of Experimental Pharmacology», 1966c, v. 19, p. 132.
- Euler U. S. von, Lishajko F.* Effect of some drugs on the release of noradrenaline from isolated nerve granules.—«Biochem. Pharmacol.», 1962, 9, 77—89.
- Experimentelle Schockbehandlung mit Lokalanaesthetics.*—«Arzneimittel-Forsch.», 1954, Bd. 4, S. 194—198. Aut.: E. Hirsch, W. Kell, R. Muschaweck, E. Rademacher.
- Farnebo L. O., Hamberger B.* Drug-induced changes in the release of ^3H -monoamines from field stimulated rat brain slices.—«Acta physiol. scand.», 1971, v. 84, Suppl. 371, p. 35—44.
- Fastier F. N.* Structure activity relationships of amidine derivatives.—«Pharmacol. Rev.», 1962, v. 14, p. 37—90.
- Fastier F. N., McDowall M. A., Hendrieka W.* Pharmacological properties of phenyldiguanide and other amidine derivatives in relati-

- on to those of 5-hydroxytryptamine.— «Brit. J. Pharmacol.», 1959, v. 14, p. 527—535.
- Fernandez-Alonso J. I., Domingo R., González-Rodríguez J.* Estructuras electronicas de psicofarmacos.— «Rev. esp. fisiol.», 1965, v. 21, p. 85—89.
- Fibiger H. C., Campbell B. A.* The effect of para — chlorophenylalanine on spontaneous locomotor activity on the rat.— «Neuropharmacology», 1971, v. 10, p. 25—32.
- Florey E.* 5-Hydroxytryptamine and related indolalkylamines.— «Internat. encyclopedia of pharmacology and therapeutics», sec. 85, v. 1.
- Florez J., Delgado G., Armijo J. A.* Adrenergic and serotonergic mechanisms in morphine induced respiratory depression.— «Psychopharmacologia», 1972, v. 24, p. 258—274.
- Fontagne J., Stochea Ch., Lechat P.* Pleuresie experimentale provoquée chez rat par le nitrate diargent: rôle des mediateurs sur le modele experimental.— «J. Pharmacol.», 1974, v. 5, p. 13—23.
- Frankhuijren A. L., Bonta J. L.* Serotonin receptor protection experiments on the isolated rat stomach fundus preparation.— «Arch. int. Pharmacodyn.», 1972, v. 197, p. 378—379.
- Franzen F., Gross H., Thielcke G.* Biogene amine in Urin und Blut von Ratten nach subletaler Ganzkörperbestrahlung.— «Strahlentherapie», 1963, Bd 120, S. 598—610.
- Frazer A., Pandey G. N., Mendels J.* Metabolism of tryptophan in depressive disease.— «Arch. gen. Psychiat.», 1973, v. 29, p. 528—535.
- Freeman M. A.* The effect of drugs on the alimentary canal of the African migratory locust, *Locusta migratoria*.— «Comp. Biochem. Physiol.», 1966, v. 17, p. 755—764.
- Freedman D. X.* Effects of LSD-25 on brain serotonin.— «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1961, v. 134, p. 160—166.
- Furano A. V., Green J. P.* The uptake of biogenic amines by mast cells of the rat.— «J. Physiol.» (Lond.), 1964, v. 170, p. 263—271.
- Furchgott R. F.* Dibenamine blockade in strips of rabbit aorta and its use in differentiating receptors.— «J. Pharmacol. exp. Therp.», 1955, v. 11, p. 265—284.
- Fuxe K., Owman Cl.* Cellular localization of monoamines in area postrema of certain mammals.— «J. Comp. Neurol.», 1965, v. 125, p. 333—354.
- Fügner A.* Antagonism of the drug induced behavioural sleep in chicks.— «Arzneimittel — Forsch.», 1971, Bd. 21, S. 1350—1352.
- Gaddum J. H.* Theories of drug antagonism.— «Pharmacol. Rev.», 1957, v. 9, p. 211—218.
- Gaddum J. H., Hameed K. A.* Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine.— «Brit. J. Pharmacol.», 1954, v. 9, p. 240—248.
- Gaddum J. H., Picarelli Z. P.* Two kinds of tryptamine receptor.— «Brit. J. Pharmacol.», 1957, v. 12, p. 323—328.
- Gaddum J. H., Vogt M.* Some central actions of 5-hydroxytryptamine, tryptamine and various antagonists.— «Brit. J. Pharmacol.», 1956, v. 11, p. 175—179.
- Garattini S., Valzelli L.* Serotonin.— «Elsev. publ. comp.», 1965.
- Genovese E., Zonta N., Mantegazzini P.* Decreased antinociceptive activity of morphine in rats pretreated intraventricularly with 5,6-dihydroxytryptamine a long — lasting selective depletor of brain serotonin.— «Psychopharmacologia», 1973, v. 32, p. 359—364.

- (*Gerschenfeld Ch. M.*) Гершенфельд Х. М. Фармакология синаптической передачи у моллюсков.— В кн.: Физиология и фармакология синаптической передачи. Под ред. П. Г. Костюкова. Л., «Наука», 1973, с. 146—177.
- Gerston M. D., Nunez E. A.* Subcellular storage organelles for 5-hydroxytryptamine (5HT) in parafollicular cells of the thyroid gland.— «*J. Cell Biol.*», 1972, v. 55, part 2, p. 83—93.
- Gielen W.* Ein serotonin — und Ca^{2+} — receptor.— «*Z. Naturforsch.*», 1966, Bd 21b, S. 1007—1008.
- Gielen W.* Über die Funktion von Gangliosiden. Die Verbreitung des Serotonin — Receptors.— «*Z. Naturforsch.*», 1968, Bd 23b, S. 117—118.
- Ginzel K. H.* The effect of 5-hydroxytryptamine on peripheral receptors of cardiovascular and respiratory reflexes.— In: 5-hydroxytryptamine, Ed. G. P. Lewis, London, Pergamon Press, 1957, p. 131—135.
- Ginzel K. H.* Muscle relaxation by drugs which stimulate sensory nerve endings.— «*Neuropharmacology*», 1973, v. 12, p. 133—135.
- Ginzel K. H., Kottegoda S. R.* The action of 5-hydroxytryptamine and tryptamine on aortic and carotid sinus receptors in the cat.— «*J. Physiol. (Lond.)*», 1954, v. 123, p. 277—287.
- Girard J. P.* Dosages urinaires de la serotonin chez les allergiques. Effects cliniques et biologiques d'un antagoniste, L'UML 491 (déséril Sandoz);— «*Helv. med. acta*», 1961, v. 28, p. 476—481.
- Greenberg M. J.* Structure-activity relationship of tryptamine and analogues on the heart of *venus mercenaria*.— «*Brit. J. Pharmacol.*», 1960, v. 15, p. 375—388.
- Gyermek L.* 5-Hydroxytryptamine antagonists.— «*Pharmacol. Rev.*», 1961, v. 13, p. 399—439.
- Gyermek L.* Action of 5-hydroxytryptamine on the urinary bladder of the dog.— «*Arch. int. Pharmacodyn.*», 1962, v. 137, p. 137—144.
- Gyermek L.* Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine and related indolealkylamines.— «*Handbook of Experimental Pharmacology*», 1966, v. 19, p. 471—514.
- Gyermek L., Bindler E.* Blocade of the ganglionic stimulant action of 5-hydroxytryptamine.— «*J. Pharmacol. exp. Ther.*», 1962a, v. 135, p. 344—348.
- Gyermek L., Bindler E.* Action of indole alkylamines and amidines on the inferior mesenteric ganglion of the cat.— «*J. Pharmacol. exp. Ther.*», 1962b, v. 138, p. 159—164.
- Gyermek L., Lazar I., Csak Zs.* The antiserotonin action of chlorpromazine and some other phenothiazine derivatives.— «*Arch. int. Pharmacodyn.*», 1956, v. 107, p. 62—74.
- Gyermek L., Sumi T.* Potentiating actions of indolealkylamines and lysergic acid diethylamide on reflexes elicited by 5-hydroxytryptamine.— «*Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*», 1963, v. 114, p. 436—452.
- Hajos M. K.* Clinical studies on the role of serotonin in bronchial asthma.— «*Acta Allergol.*», 1962, v. 17, p. 358—370.
- Haley Th. I.* 5-hydroxytryptamine antagonism by lysergic acid diethylamide after intracerebral injection in conscious mice.— «*J. Am. pharm. Ass. Sci., Ed.*», 1957, v. 46, p. 428—430.
- Hamlin K. E., Fischer F. E.* The synthesis of 5-hydroxytryptamine.— «*J. Am. Chem. Soc.*», 1951, v. 73, p. 5007—5008.
- Handschumacher R. E., Vane J. R.* The relationship between the penetration of tryptamine and 5-hydroxytryptamine into smooth

- muscle and the associated contractions.—«*Brit. J. Pharmacol.*», 1967, v. 29, p. 105—118.
- Harris L. S., Uhle F. C.* 4-substituted indoles as antagonists to 5-hydroxytryptamine and to the veratrine response.—«*J. Pharmacol. exp. Ther.*», 1960, v. 128, p. 358—362.
- Hartley R., Smith J. A.* The activation of pineal hydroxyindole-O-methyltransferase by psychotomimetic drugs.—«*J. Pharm. Pharmacol.*», 1973, v. 25, p. 751—752.
- Hawkins R. D., Kalant H.* The metabolism of ethanol and its metabolic effects.—«*Pharmacol. Rev.*», 1972, v. 24, p. 67—157.
- Haubrich D. R., Blake D. E.* Modification of serotonin metabolism in rat brain after acute or chronic administration of morphine.—«*Biochem. Pharmacol.*», 1973, v. 22, p. 2753—2759.
- Heller A.* Neuronal control of brain serotonin.—«*Fed. Proc.*», 1972, v. 31, p. 81—90.
- Helm J.* Results of experimental and clinical investigations with cyproheptadine a new antihistaminic agent.—«*Hautarzt.*», 1961, v. 12, p. 101—112.
- Hertzler E. C.* 5-Hydroxytryptamine and transmission in sympathetic ganglia.—«*Brit. J. Pharmacol.*», 1961, v. 17, p. 406—413.
- Heyningen W. E. van.* The fixation of tetanus toxin, strychnine, serotonin and other substances by ganglioside.—«*J. gen. Microbiol.*», 1963, v. 31, p. 375—387.
- Hiatt R. B., Goodman I., Overweg N. I. A.* Serotonin and Intestinal Motility.—«*J. Am. Surg.*», 1970, v. 119, p. 527—529.
- Hillarp N., Fuxe K., Dahlström A.* Demonstration and mapping of central neurons containing dopamine, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine and their reactions to psychopharmaca.—«*Pharmacol. Rev.*», 1966, v. 18, p. 727—741.
- Hilton B. P., Cumings J. N.* 5-Hydroxytryptamine levels and platelet aggregation responses in subjects with acute migraine headache.—«*J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*», 1972, v. 35, p. 505—509.
- Himwich W., Knapp F. M.* Serotonin antagonists and their effects upon behavioral responses to 5-hydroxytryptophan.—In: *Biological treatment of mental illness*. New York, 1966, Part 2, p. 278—283.
- Hippius A., Matussek N.* Pharmakotherapie und biochemie depressiver Syndrome.—«*Münch. med. Wschr.*», 1974, v. 116, p. 775—782.
- Histochemical and biochemical detection of monoamine release from brain neurons.*—«*Life Sci.*», 1965, v. 4, p. 809—811. Aut.: A. Carlsson, A. Dahlström, K. Fuxe, M. Lindqvist.
- Hole K.* The effects of cyproheptadine, methysergide, BC-105 and reserpine on brain 5-hydroxytryptamine and brain growth.—«*Eur. J. Pharmacol.*», 1972, v. 19, p. 156—159.
- Hollander W., Michelson A. L., Wilkins R. W.* Serotonin and antiserotonins.—«*Circulation*», 1957, v. 16, p. 246—255.
- Hollenberg G. M., Pruett R., Thal A.* Vasoactive substances liberated by prolonged bubble oxygenation.—«*J. thorac. cardiovasc. Surg.*», 1963, v. 45, p. 402—411.
- Hong E.* On the antiserotonin activity of 6-acetamido-3[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-2,4 (1H, 3H)-quinazolinone-dione-maleate (MA-1420).—«*Arzneimittel-Forsch.*», 1973, Bd 23, S. 1726—1728.
- Husztli Z., Jekete M., Hajos A.* A new selective inhibitor of monoamine oxydase.—5Conf. hung. therap. et invest. pharmavol. (Budapest, 1968). Budapest, 1971, p. 159—163.

- 5-Hydroxytyramin* (Enteramin, Serotonin) und die Darmzottenbewegung.—«Arch. int. Pharmacodyn.», 1959, v. 118, p. 62—69. Aut.: G. Ludany, T. Gati, St. Szabo, J. Hideg.
- Indoleamine-N-methyl* transferase in human lung.—«Biochem. Pharmacol.», 1972, v. 21, p. 1197—1200. Aut.: L. R. Mandel, Ahn Ho Sam, H. W. Vanderi, R. W. Walker.
- Influence* of serotonin antagonists on the reflex cardio-respiratory response to morphine and serotonin in the rat.—«Arzneimittel—Forsch.», 1970, Bd 11, S. 1810—1811. Aut.: J. Albunate, R. Prieto, Z. Jabsa, J. Mardonis.
- Innes I. R.* An action of 5-hydroxytryptamine on adrenaline receptors.—«Brit. J. Pharmacol.», 1962, v. 19, p. 427—441.
- Isenberg I., Szent-Gyorgyi A., Baird S. L.* Spin resonance study of serotonin-FMN interaction.—«Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.», 1960, v. 46, p. 1307—1311.
- Itil T. M., Polvan N., Holden J. M. C.* Clinical and electroencephalographic effects of cinanserin in schizophrenic and manic patients.—«Dis. nerv. Syst.», 1971, v. 32, p. 193—200.
- Jacob J.* Antagonists to the peripheral action of 5-hydroxytryptamine.—«Acta Pharm.», 1960, v. 13, p. 131—160.
- Jacob J., Girault J. M., Peindaries R.* Actions of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptophan injected by various routes on the rectal temperature of the rabbit.—«Neuropharmacology», 1972, v. 11, p. 1—16.
- Jacob J., Cugurra F.* Actions de la benzyl-1-dimethyl-2,5-serotonine (BAS) sur l'activité cardiaque chez le chien et chez le lapin.—«Arch. int. Pharmacodyn.», 1960, v. 123, p. 362—375.
- Jensen K.* The effect of antiserotonin (cyproheptadine) and antihistamine on cutaneous allergy.—«Acta allergol.», 1960, v. 15, p. 293—305.
- Johnson L. P., Sloep R. D., Gesseph J. E.* The ratment of «Dumping» with serotonin antagonists. Preliminary report.—«J. A. M. A.», 1962, v. 180, p. 493—494.
- Kaneko Y., McCubin J. W., Page I. H.* Mechanism by which serotonin, norepinephrine and reserpine cause central vasomotor inhibition.—«Circulat. Res.», 1960, v. 8, p. 1228—1234.
- Kannengiesser M. H., Hunt P., Raynaud Z. P.* An in vitro model for the study of psychotropic drugs and as a criterion of antidepressant activity.—«Biochem. Pharmacol.», 1973, v. 22, p. 73—84.
- Kärjä J., Karki N. T., Tala E.* Inhibition by methysergid of 5-hydroxytryptophan toxicity to mice.—«Acta pharmacol. et toxicol.», 1961, v. 18, p. 255—262.
- Karreman G., Isenberg I., Szent-Gyorgyi A.* On the mechanism of action of chlorpromazine.—«Science», 1959, v. 130, p. 1191—1192.
- Kast E.* Lysergic acid in the treatment of pain—a contribution to the understanding of the pain process as a conditioned reflex.—«Abhandl. Dtsch. Akad. Wiss. Berlin. Kl. Med.», 1966, Bd 2, S. 317—322.
- Kawai N., Yamamoto Ch.* Antagonism between serotonin and LSD studied in vitro in thin sections from the superior colliculus of guinea pig.—«Brain Res.», 1968, v. 7, p. 325—328.
- Keeler M. R.* Lysergic acid diethylamide.—«N. C. Med. J.», 1967, v. 28, p. 323—327.

- Kerkut G. A., Price M. A.* Chromatographic separation of cardi-accelerators (6HT and a mucopeptid) from *Carcinus* heart.—«Comp. Biochem. Physiol.», 1964, v. 11, p. 45—61.
- Kier L. B.* Molecular orbital theory in drug research. New York—London, Acad. press., 1971.
- Kimura E. T., Young P. R., Richards R. K.* Pharmacologic properties of N-p-chloro-benzhydryl-N'-methyl homopiperazine dihydrochloride (Homochlorcyclizine SA-97) a serotonin antagonist.—«J. allergy», 1960, v. 31, p. 327—347.
- Kobold E., Katz W., Thal A. P.* Vasoactive mechanisms in endotoxin shock.—«Fed. Proc.», 1963, v. 22, p. 430.
- Kobrin S., Seiffer J.* Amino acid and various biogenic amines as antagonists to pentylenetetrazol.—«J. Pharmacol. exp. Ther.», 1966, v. 154, p. 646—651.
- Koella W. P., Czucman J., Trunca C.* Mechanism of the EEG-Synchronizing action of serotonin.—«Am. J. Physiol.», 1966, v. 211, p. 926—934.
- Koella W. P., Smythies J. R., Bull D. M.* Factors involved in the effect of serotonin on the evoked electrocortical potentials.—«Science», 1959, v. 129, p. 1231.
- Kojima S., Ikeda M., Tsujimoto A.* Effect of serotonin, glucagon and other hormones on amylase secretion from rabbit parotid gland.—«Jap. J. Pharmacol.», 1973, v. 23, p. 588—597.
- Konzelt H.* The effects of 5-hydroxytryptamine and its antagonists on tibial air.—«Brit. J. Pharmacol.», 1956, v. 11, p. 289—294.
- Kosterlitz H. W., Robinson J. A.* Mechanism of the contraction of the longitudinal muscle of the isolated guinea-pig ileum, caused by raising the pressure in the lumen.—«J. Physiol. (Lond.)», 1955, v. 129, 18 P.
- Kosterlitz H. W., Robinson J. A.* The inhibitory action of morphine on the contraction of the longitudinal muscle coat of the isolated guinea pig ileum.—«Brit. J. Pharmacol.», 1958, v. 13, p. 296—303.
- Kostowski W.* The effects of some drugs affecting brain 5HT on electrocortical synchronization following low—frequency stimulation of brain.—«Brain Res.», 1971, v. 41, p. 151—157.
- Krayer O., Acheson G. A.* The pharmacology of the veratrum alkaloids.—«Physiol. Rev.», 1946, v. 26, p. 383—446.
- Krayer O., George H. W.* Studies on veratrum alkaloids.—«J. Pharmacol. exp. Ther.», 1951, v. 103, p. 249—258.
- Krnjevic K., Phillis J. W.* Ionophoretic studies of neurones in the mammalian cerebral cortex.—«J. Physiol.», 1963, v. 165, p. 274—304.
- Kulkarki A. S.* Effects on temperature of serotonin and epinephrine injected into the lateral cerebral ventricle of the cat.—«J. Pharmacol. exp. Ther.», 1967, v. 157, p. 541—545.
- Kulkarki A. S., Rahwan R. G., Bocknik S. E.* Muricidal block induced by 5-hydroxytryptophan in the rat.—«Arch. int. Pharmacodyn.», 1973, v. 201, p. 308—313.
- Lance J.* Interval therapy in migraine.—«Med. J. Austral.», 1972, v. 2, Spec. Suppl., p. 29—32.
- Lessin A. W., Parkes M. W.* The relation between sedation and body temperature in the mouse.—«Brit. J. Pharmacol.», 1957, v. 12, p. 245—250.

- Maddrell S. H. P., Pilcher D. E. M., Gardiner B. O. C.* Stimulatory effect of 5-hydroxytryptamine (serotonin) and secretion by malpighian tubules of insects.—«Nature», 1969, v. 222, p. 784.
- Majno G., Palade G. E., Schoefl G. I.* Studies on inflammation.—«J. biochem. cytol.», 1961, v. 11, p. 607—626.
- Malanga C. J., Aiello E. L.* Anaerobic cilio-excitation and metabolic stimulation by 5-hydroxytryptamine in bivalve gill.—«Comp. Gen. Pharmacol.», 1971, v. 2, p. 456—468.
- Mantegazzini P.* Pharmacological actions of indolealkylamines and precursor aminoacids on the central nervous system.—«Handbook of exp. Pharmacol.», 1966, v. 19, p. 424—462.
- Marrazzi A. S.* Synaptic and behavioral correlates of psychotherapeutic and related drug actions.—«Ann. N. Y. Sci.», 1962, v. 96, p. 211—226.
- Marrazzi A. S., Hart E. R.* Relationship of hallucinogens to adrenergic cerebral neurohumors.—«Science», 1955, v. 121, p. 365—367.
- Mating* behavior in the male rat treated combination with p—chlorophenylalanine methyl ester alone and in combination with pargyline.—«Psychopharmacologia», 1971, v. 20, p. 383—388. Aut.: S. Ahlenius, H. Eriksson, K. Larsson, K. Modigh, P. Södersten.
- Maupin B.* La sérotonine. Dosage. Métabolisme. Pharmacologic. Quelques aspects biologiques.—«Biologie méd.», 1960, v. 49, p. 75—164.
- May R.* Periactin (cyproheptadin) w leczeniu przewlekłej pokrzywki.—«Polski tygod. lekar.», 1965, t. 20, s. 967—969.
- McCubbin J. W., Kaneko Y., Page I.* Inhibition of neurogenic vasoconstriction by serotonin: vasodilator action of serotonin.—«Circulat. Res.», 1962, v. 11, p. 74—83.
- McFarlane J. E., Fong K. T.* Differences in the effect of drugs on gound and old hearts of the house cricket. *Acheta domesticus* (L.).—«Comp. Gen. Pharmacol.», 1972, v. 3, p. 271—276.
- McIsaac W. M., Khairallah P. A., Page I. H.* 10-Methoxyharmalan, a potent serotonin antagonist which affects conditioned behavior.—«Science», 1961, v. 134, p. 674—675.
- Mechanism* of pressor effect of 5,6-dihydroxytryptamine in pithed rats.—«Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.», 1972, v. 274, p. 375—384. Aut.: H. G. Baumgarten, M. Göthert, H. G. Schlossberger, P. Tuchinda.
- Medakovič M.* Contribution to the knowledge of the antagonism of morphine toward 5-hydroxytryptamine (serotonin).—«Acta medica Yugoslavica», 1958a, v. 12, p. 176—178.
- Medakovič M.* The effect of 5-hydroxytryptamine and morphine on the intestinal propulsion and their interaction in conscious rats.—«Acta medica Yugoslavica», 1958b, v. 12, p. 283—292.
- Medakovič M.* The action of 5-hydroxytryptamine upon the respiration of the dog and its interaction with morphine.—«Acta medica Yugoslavica», 1958c, v. 12, p. 293—304.
- Medakovič M.* Comparisons of antagonistic potencies of morphinelike analgesics towards 5-hydroxytryptamine on the guinea pig ileum.—«Arch. int. Pharmacodyn.», 1958d, v. 114, p. 201—209.
- Melander A.* Thyroid Hormone secretion its regulation by Intra-thyroidal amines.—«Acta scand.», 1971, Suppl. 370.
- Meier R., Tripod J., Wirz E.* Classification d'une serie d'antagonistes de la sérotonine et analyse de ses points d'attaque vasculaires périphériques.—«Arch. int. Pharmacodyn.», 1957, v. 109, p. 55—77.

- Merlen J. F.* L'antiserotonine UML 491 en angiologie.— «Folia an-
giol.», 1962, v. 9, p. 334—337.
- Michaud G.* Les actions tensionnelles de la serotonine. (Theses pré-
senté as la Faculté des Sciences de Paris pour l'obtendu titre de
docteur de l'Universite de Paris). Paris, 1968.
- Michelson A. L., Hollander W., Lowell F. C.* The effect of 5-hy-
droxytryptamine (serotonin) on the respiration of nonasthmatic
subjects.— «J. Lab. clin. Med.», 1958, v. 51, p. 57—62.
- Miller J., Fishman A.* A serotonin antagonist in the treatment of al-
lergic and allied disorders.— «Ann. Allergy», 1961, v. 19,
p. 164—171.
- Miller L. D., Peskin G. W.* The postgastrectomy dumping syndro-
me.— «Am. J. med. Sci.», 1963, v. 245, p. 218—243.
- Modigh K.* Functional aspects of 5-hydroxytryptamine turnover in
the central nervous system.— «Acta physiol. scand.», 1974,
Suppl. 403.
- Momicchioli F., Rastelli A.* Benzo derivatives of five — membered
heterocycles.— «J. Mol. Spectroscopy.», 1967, v. 22, p. 310—324.
- Monnier M., Tissot R.* Action de la reserpine et de ses mediateurs
(5-hydroxytryptophan — serotonine et DOPA — neradrénalina) sur
le coportement et le carveau du lapin.— «Helv. physiol. pharmacol.
Acta», 1958, v. 16, p. 255—267.
- Monoamine changes in the brain of rats injected with 5-hydro-
xytryptophan.*— «Nature», 1972, v. 238, N 5363, p. 355—356. Aut.:
F. Okada, Y. Saito, T. Fujieda, I. Yamashita.
- Moore K. E., Milton A. S., Gosselin R. E.* Effect of 5-hydroxytrypta-
mine on the respiration of excised lamellibranch gill.— «Brit. J.
Pharmacol.», 1961, v. 17, p. 278—285.
- Murray M. R.* Response of oligodendrocytes to serotonin.— In: *Bio-
logy of Neurologia USA*, 1958, p. 176—186.
- Narebski J., Romanowski W., Kadziela W.* Wplyw bytanolamidu
1-methylo-d-lizergowego (Deserl) na zmiany EEG u krolikow
wywolane 5-hydroxytryptofanem i 5-hydroxytryptamina.— «Acta
physiol. polon.», 1963, t. 14, s. 157—170.
- Nesit V.* Antiserotoninikum Lysenyl v lecbe dysmenorrhoeoy pre-
menstrualnich a Klimakterickych obtizi.— «Csl. Gynek.», 1971,
v. 36, p. 157—160.
- Neuropharmacology of Some harmane derivatives.*— «Arch. Int. Phar-
macodyn.», 1964, v. 149, p. 164—180. Aut.: E. B. Sigg, L. Gyermek,
R. T. Hill, H. C. Y. Yen.
- Nickerson M.* Nonequilibrium drug antagonism.— «Pharm. Rev.»,
1957, v. 9, p. 246—259.
- Nishino R., Tricura T., Takayanagi S.* Mode of action of 5-hydroxyt-
ryptamine on isolated rat vas deferens.— «Nature», 1970, v. 280,
p. 564—565.
- Nishioka M.* Pharmacological responses of the smooth muscle of the
pig's excised coronary artery.— «J. Med. Sci.», 1971, v. 17, p. 129—
159.
- Nogrady T., Hrdina P. D., Ling G. M.* Investigation into the associa-
tion between serotonin and adenosine triphosphate in vitro by
nuclear magnetic resonans and ultraviolet spectroscopy.— «Mol.
Pharmacol.», 1972, v. 8, p. 565—574.
- Non-enzymic reactions of indoles with pyridine coenzymes and rela-
ted structures.*— «BAB», 1961, v. 51, p. 361—372. Aut.: S. G. A. Ali-
visatos, T. Ungar, A. Sibril, G. A. Mourkides.

- Occurrence of bufotenin (5-hydroxy-N, N-dimethyltryptamin) in urine of schizophrenic patients.—«Life Sc.», 1967, v. 6, p. 1697. Aut.: H. Tanimukai, B. Ginther, J. Spaide, I. E. Buinos, H. E. Himwich.
- Offermeier J., Ariens E. J. Serotonin.—«Arch. int. Pharmacodyn.», 1966a, v. 164, p. 192—215.
- Offermeier J., Ariens E. J. Serotonin.—«Arch. int. Pharmacodyn.», 1966b, v. 164, p. 216—245.
- Page I. H. Serotonin(5-hydroxytryptamine) the last four years.—«Physiol. Rev.», 1958, v. 38, p. 277—335.
- Page I. H. Serotonin, Chicago, 1968. Yar Book Medical Publishers.
- Paintal A. S. Effects of drugs on vertebrate mechanoreceptors.—«Pharm. Rev.», 1964, v. 16, p. 341—380.
- Paintal A. S. The mechanism of excitation of type J. receptors and the J-reflex.—In: Breathing: Hering — Breuer Centenary Symposium. London, 1970, p. 59—71.
- Park M. K., Rishor C., Dyer D. C. Vasoactive actions of prostaglandins and serotonin on isolated human umbilical arteries and veins.—«Can. J. Physiol. Pharmacol.», 1972, v. 50, p. 393—399.
- Passow H., Schniewind H., Weiss C. The action of 5-hydroxytryptamine on the vascular system of isolated rat kidneys.—«Arch. exp. Pathol. Pharmacol.», 1960, Bd 240, S. 179—286.
- Paton W. D. M. A theory of drug action based on the rat of drug — receptor combination.—«Proc. Roy. Soc. B.», 1961, v. 154, p. 21—69.
- Paton W. D. M. The mechanism of action of acetylcholine.—«Second int. Pharmacol. Meet.», 1964, v. 6 (Ed. Bilbring), p. 71—79.
- Paton W. D. M. Receptros as defined by their pharmacological properties.—In: Molecular properties of drug receptros. London, 1970, p. 3—30.
- Pharmacologie de la p-chloro-(2-dimethylaminoethoxy)-benzylpyridine.—«Ann. pharmac. fran.», 1963, v. 21, p. 123—131. Aut.: R. Cahen, J. Nadaud, M. Sautai, D. Bonnet, F. Bouche.
- Phillis J. W. The pharmacology of thalamic and geniculate neurons.—«Int. Rev. Neurobiol.», 1971, v. 14, p. 1—48.
- Physiological and pharmacological properties of Limulus heart.—In: Comparative Physiology of the heart. Basel, Stuttgart, 1969, p. 232—240. Aut.: B. C. Abbott, F. Lang, J. Parnas, W. Parmiey, E. Sonhenblick.
- Pilot Study of the predictive value of the probenecid test in application of 5-hydroxytryptophan as antidepressant.—«Psychopharmacology», 1972, v. 25, p. 14—21. Aut.: von H. M. Praag, J. Korf, L. S. Dols, T. A. Schut.
- Pineda A., Snider R. S. Nonspecific depressant action of serotonin on brain stem and cerebellum.—«Neurology», 1963, v. 13, p. 166—176.
- Pinder R. M., Green D. M., Thompson P. B. J. Comparative pharmacology of 5-hydroxytryptamine and its benzofuran, benz(b) thio-phen and indene isosteres.—«J. Med. Chem.», 1971, v. 14, p. 626—628.
- Pitzele S., Sze S., Dobell A. R. Inhibition of serotonin — induced blood cell aggregation in the dog.—«Surgery», 1973, v. 3, p. 416—422.
- Popescu I. Gr., Molner C., Dumitrescu C. Treatment with cytophetadine Hydrochloride in some allergic diseases.—«Rev. roumaine med. interna», 1966, v. 3, p. 465—468.

- Poschel B. P. H., Ninteman F. W.* Intracranial reward and the iobra in 's serotonergic mechanism studies employing para-chlorophenylamine and para-chloramphetamine.— «*Physiol. Behav.*», 1971, v. 7, p. 39—46.
- Poulson E., Robson J. M.* Prevention by antagonists of the toxic action of 5-HT on pregnancy.— «*Brit. J. Pharmacol.*», 1963, v. 21, p. 150—154.
- Powell C. E.* The pharmacologic action of indole compounds.— «*J. Am. pharm. Ass., sci. Ed.*», 1955, v. 44, p. 399—405.
- Prestus J.* BC-105 and methysergide (deseril R) in migraine prophylaxis.— «*Acta neurol. scand.*», 1971, v. 47, p. 514—518.
- Prevention of hypothalamic habitual abortion by periactin.*— «*Harefuah. J. Isr. Med. Assoc.*», 1970, v. 78, p. 332—334. Aut.: E. Sadovsky, J. Pfeifer, A. Sadovsky, F. G. Sulman.
(*Pulman B., Pulman A.*) Пюльман Б., Пюльман А. Квантовая биохимия. Пер. с англ. М., «Мир», 1965.
- Quantitative studies of antagonists for 5-hydroxytryptamine.*— «*Quart. J. exp. Physiol.*», 1955, v. 40, p. 49—74. Aut.: J. H. Gaddum, K. A. Hameed, D. E. Hathaway, F. F. Stephens.
- Rapport M. M., Green A. A., Page I. H.* Serum vasoconstrictor (serotonin).— «*J. Biol. Chem.*», 1948, v. 176, p. 1243—1251.
- Recherches dans la serie des benzofurannes.*— «*Therapie*», 1971, v. 26, p. 1135—1140. Aut.: G. Aussems, J. Bauthier, J. Chailier, M. Colot, M. Van Damone, R. Charlier.
- Recherches sur les mecanismes de fonctionnement et la signification physiologique des systemes de transmission chinique au nouveau des centres vegetatifs superieurs.*— «*J. Physiol.*», 1961, v. 53, p. 603—620. Aut.: Gr. Benetato, L. Tomus, L. Grousu, E. Bubuianu, E. Stefanescu, M. Uluitu.
- Reflex and direct cardiopulmonary effect of 5-hydroxytryptamine (serotonin).*— «*Am. J. Physiol.*», 1953, v. 173, p. 379—389. Aut.: J. H. Comroe, van Longen B., R. C. Stroud, A. Roncoroni.
- Reid G., Rand M.* Pharmacological actions of 5-hydroxytryptamine (serotonin, thrombocytin).— «*Nature*», 1952, v. 169, p. 801—802.
- Reuzin A. M., Costa E.* The effects of monoamine oxidase substrates on evoked potentials.— «*Fed. Proc.*», 1960, v. 19, p. 265.
- (*Robertis de E., Nowinski W. W., Caez J.*) Робертис Е. Э., Новинский В., Кац Ф. Биология клетки. Пер. с англ. М., «Мир», 1973.
- Roberts M. H. T., Straughan D. W.* Excitation and depression of cortical neurones by 5-hydroxytryptamine.— «*J. Physiol. (Lond.)*», 1967, v. 193, p. 269—294.
- Robertson P. A.* Potentiation of 5-hydroxytryptamine by the true cholinesterase inhibitor 284 C 51.— «*J. Physiol.*» (Lond.), 1954, v. 125, p. 37—38 P.
- Rocha e Silva M., Garcia Leme J.* Antagonists of bradykinin.— «*Med exptl.*», 1963, v. 8, p. 287—303.
- Rosa M. D., Giroud J. P., Willoughby D. A.* Studies of the mediators in different sites by carragennin and turpentine.— «*J. Pathol.*», 1971, v. 104, p. 15—29.
- Rosenstein R., Borison H. L.* Apnea, bradycardia and hypotension in response to sodium salicylate in the cat.— «*J. Pharmacol. exp. Ther.*», 1962, v. 136, p. 169—173.

- S.-Rosza K., Zs-Nagy J.* Physiological and histochemical evidence for neuroendocrine regulation of heart activity in the snail *Lymnaea stagnalis* L.—«Comp. Biochem. Physiol.», 1967, v. 23, p. 373—382.
- Rothballer A. B.* The effect of phenylepinephrine, methamphetamine, cocaine and serotonin upon the adrenaline — sensitive component of the reticular activating system EEG.—«Clin. Neurophysiol.», 1957, v. 9, p. 409—417.
- Ruckenbusch J., Grivel M. L., Laplace J. P.* Variations interspecificques des modifications de la temperature central liees a l'injection cerebro — ventriculaire de caecholamines et de 5-hydroxytryptamine.—«C. R. Soch. Biol.», 1965, v. 159, p. 1748—1750 a.
- Ryal R. W.* Effect of monoamines upon sympathetic preganglionic neurones.—«Circulat. Res.», 1967, v. 21, Suppl. 3, p. 83—87.
- Rysanek K., Vitek V.* Comparative study of antiserotonin effects of lysenyl and deseril.—«Gastroenterologia», 1964, v. 102, p. 1—10.
- Sacchi U., Bomanini F., Doke G.* Diethylamide dell'acide lisergico ca-telessia de 5-indrossitriptamine nel cane.—«Boll. Soc. ital. Biol. Sper.», 1955, v. 31, p. 665—667.
- Salmoiraghi G. C., McCubbin J. W., Page I. H.* Effects of d-lysergic acid diethyl-amide and its brom derivative on cardiovascular responses to serotonin and on arterial pressure.—«J. Pharmacol. exp. Ther.», 1957, v. 119, p. 240—247.
- Salmoiraghi G. C., Page I. H.* Effects of LSD 25, BOL 148, bufotennine, mescaline and ibogaine on the potentiation of hexobarbital hypnosis produced by serotonin and reserpine.—«J. Pharmacol. exp. Ther.», 1957, v. 120, p. 20—25.
- Samanin R., Valzelli L.* Serotonergic neurotransmission and morphine activity.—«Arch. int. Pharmacodyn.», 1972, v. 196, Suppl., 138.
- Satinsky D.* Pharmacological responsiveness of lateral geniculate nucleus neurons.—«Int. J. Neuropharm.», 1967, v. 6, p. 387—397.
- Saum W. R., Groat W. C. de.* The actions of 5-hydroxytryptamine on the urinary bladder and on vesical autonomic ganglia in the cat.—«J. Pharmacol. exp. Ther.», 1973, v. 185, p. 70—83.
- Saxena P. R., Houwelingen P., Bonta T. L.* The effects of mianserin hydrochloride on the vascular responses evoked by 5-hydroxytryptamine and related vasoactive substances.—«Europ. J. Pharmacol.», 1971, v. 13, p. 295—305.
- Schär J.* Experiences with sandomigran in the treatment of migraine.—«Sandoz rev.», 1974, v. 1, p. 22—27.
- Schild H. O.* Drug antagonism and pAx.—«Pharmacol. Rev.», 1957, v. 9, p. 242—246.
- Schneider J. A., Yonkman F. F.* Species differences in the respiratory and cardiovascular response to serotonin.—«J. Pharmacol. exp. Ther.», 1954, v. 111, p. 84—98.
- Schubert J., Sedvall G.* Accumulation and disappearance of ³H-5-hydroxytryptamine formed in vivo from ³H-tryptophan in various regions of the rat brain.—«Eur. J. Pharmacol.», 1972, v. 17, p. 75—80.
- Schwartz A. S., Cheney C.* Effect of LSD on the tonic activity of the visual pathways of the cat.—«Life Sci.», 1965, v. 4, p. 771—778.
- Schwarz B. E., Cheney C.* Behavioral and electroencephalographic effects of hallucinogenic drugs.—«Arch. Neurol. Psychiat.», 1956, v. 75, p. 83—90.

- Seculeri F.* Pain syndrom in man following treatment with p-chlorophenylalanine.—«Pharm. Res. Commun», 1971, v. 3, p. 401—407.
- Shaw E., Woolley D. W.* Pharmacological properties of antimetabolites of serotonin having unusually high activity in isolated tissues.—«J. Pharmacol. exp. Ther.», 1954, v. 111, p. 43—53.
- Shaw E. N., Woolley D. W.* Methylserotonins as potent antimetabolites of serotonin active both in vitro and in vivo.—«J. Pharmacol. exp. Ther.», 1956, v. 116, p. 165—176.
- Sicuteri F., Michelacci S., Franchi G.* Alcuni rilievi sull'azione dell'antiserotoninico LSD in dosi non allucinogene nell'uomo.—«Folia allergol.», 1962, v. 9, p. 226—300.
- Sinha Y. K., West G. B.* The antagonism between local anesthetic drugs and 5-hydroxytryptamine.—«J. Pharmacy and Pharmacol.», 1953, v. 5, p. 370—374.
- Sneddon J. M.* Relationship between internal Na^+/K^+ and accumulation of ^{14}C -hydroxytryptamine by rat platelets.—«Brit. J. Pharmacol.», 1971, v. 43, p. 834—844.
- Spooner C. E., Winters W. D.* Evidence for a direct action of monamines on the chick central nervous system.—«Experientia», 1965, v. 21, p. 256—258.
- Stacey R. S.* Clinical aspect of cerebral and extracerebral 5-hydroxytryptamine.—«Handbook of Experimental Pharmacology», 1966, v. 19, p. 744—789.
- Stephenson R. P.* A modification of receptor theory.—«Brit. J. Pharmacol.», 1956, v. 11, p. 379—393.
- Stern P., Grin E., Salmon T.* Über die Rolle des Methylsergids in der Therapie der Sklerodermie.—«Allergie und Asthma», 1965, v. 11, p. 150—152.
- Stormoken H.* The antiserotonin effect of the benzyl analog of bufotenin (BAB) and the bezyl analog of serotonin (BAS) in the isolated guinea pig lung.—«Arch. int. Pharmacodyn.», 1959, v. 119, p. 232—237.
- Streitweiser A.* A molecular orbital study of ionization potentials of organic compounds, utilizing the W-technique.—«J. Am. Chem. Soc.», 1960, v. 82, p. 4123—4135.
- Studies in allergy.*—«Allergy», 1960, v. 31, p. 106—110. Aut.: R. A. McHaffie, L. R. Menebroker, D. L. Mahleer, A. J. Barac.
- Subcellular localization of 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of lamellibranchiates.*—«J. Neurochem.», 1965, v. 12, p. 245—251. Aut.: J. Zs.-Nagu, K. S.-Rozsa, J. Salanki, T. Földes, L. Perenyi, M. Demeter.
- Swank R. L., Fellman J. H., Hissen W. W.* Aggregation of blood cells by 5-hydroxytryptamine (serotonin).—«Circulat. Res.», 1963, v. 13, p. 392—401.
- Taeschler M.* Serotonin-blocking effect and some central actions of lysergic acid derivatives.—In: Resumes des Communications, 20-e congress International de Physiologie, Bruxelles, 1956, p. 873—874.
- Taeschler M.* Pharmacologie classique de l'hydergine.—«Ann. anesthesiol. franc.», 1965, v. 6, 2 Spéc, p. 97—105.
- Takaori S., Tanaka Ch.* Effects of p-chlorophenylalamine, a serotonin depletor, on sidman avoidance response in rats.—«Jap. J. Pharmacol.», 1970, v. 20, p. 607—609.
- Tamayo L., Contreres E.* Efecto del 5-hidroxitriptofan sobre el efecto analgesico de la morphia en ratas tratadas con reserpina,

- guanetidina y tolazolina.— «Arch. Biol. med. exp.», 1965, v. 2, p. 70—73.
- Teraki Y.* Studies on the perfusion of the isolated human placenta with serotonin and the related substance.— «Abstr. Acta obstet. gynaec. Jap.», 1972, v. 19, p. 208—210.
- The distribution and metabolism of Lysergic acid Diethylamide* «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1957, v. 66, p. 435—445. Aut.: J. Axselrod, R. O. Brody, B. Witkop, E. V. Everts.
- The influence of some 1-substituted 6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro- β -carbolines on the metabolism and activity of 5-hydroxytryptamine.*— «J. Med. Chem.», 1966, v. 9, p. 471—475. Aut.: R. J. Gryglewski, S. H. Misztal, J. A. Splawinski, B. Panozenko.
- Thompson J. W.* Studies of the responses of the isolated nictitating membrane of the cat.— «J. Physiol.», 1958, v. 141, p. 46—72.
- Trendelenburg U.* The action of morphine on the superior cervical ganglion and on the nictitating membrane of the cat.— «Brit. J. Pharmacol.», 1957, v. 12, p. 79—85.
- Trendelenburg U.* Non — nicotinic ganglion — stimulating substance.— «Fed. Proc.», 1959, v. 19, p. 1001—1015.
- Trendelenburg U.* The action of histamine and 5-hydroxytryptamine on isolated mammalian atria.— «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1960, v. 130, p. 450—460.
- Twarog B. M., Page I. H.* Serotonin content of some mammalian tissues and urine.— «Am. J. Physiol.», 1953, v. 175, p. 157—161.
- (Udenfriend S.) Юденфренд С.* Флуоресцентный анализ в биологии и медицине. Пер. с англ. М., «Мир», 1965.
- Über Beziehung zwischen der Elektronenverteilung in Monoguanylhydrazonen und ihrer pharmakologischen Wirkung.*— «Arch. exp. Path. Pharmacol.», 1967, Bd. 256, s. 367—382. Aut.: E. Mutschler, H. Scherft, P. Voss, O. Wassermann.
- Vacari A.* Pharmacological receptors in the rat stomach fundus. Considerations on the thermal alteration.— «Pharmacology», 1971, v. 5, p. 321—330.
- Vane J. R.* A sensitive method for the assay of 5-hydroxytryptamine.— «Brit. J. Pharmacol.», 1957, v. 12, p. 344—349.
- Vane J. R.* The relative activities of some tryptamine analogues on the isolated rat stomach strip preparation.— «Brit. J. Pharmacol.», 1959, v. 14, p. 87—90.
- Verma A. K., Raizada M. K., Murti C. R. K.* Effect of bioamines on the cellular differentiation of *Harmannella colbersoni*.— «Biochem. Pharm.», 1974, v. 23, p. 57—63.
- Vidrio H., Viveros A.* Reactividad de los vasos intra y extracraniales a la serotonina y su reacción con la jaqueca.— «Gac. méd. Mex.», 1970, v. 100, p. 1297—1307.
- Votava Z., Lamblova J.* Pharmacological effects of the cyclopentylamide of D-dihydrolysergic acid.— «Physiol. bohemosl.», 1959, v. 8, p. 545—551.
- Votava Z., Podvalova I., Semonsky M.* Studies on the pharmacology of D-lysergic acid cycloalkylamides.— «Arch. int. Pharmacodyn.», 1958, v. 115, p. 114—124.
- Wanderer A. A., Ellis E. F.* Treatment of cold urticaria with cyp-roheptadine.— «J. allergy clin. Immunol.», 1971, v. 48, p. 366—371.
- Ward Ch. O., Gaütieru R. F.* Effect of certain drugs on perfused human placenta.— «J. Pharmacol. Sci.», 1966, v. 55, p. 474—478.

- Watkins J. C. Pharmacological receptors and general permeability phenomena of cell membranes.— «J. Theoret. Biol.», 1965, v. 9, p. 37—50.
- Way E. L. Role of serotonin in morphine effects.— «Fed. Proc.», 1972, v. 31, p. 113—120.
- (Webb J. L.) Уэбб Л. Ингибиторы ферментов и метаболизма. Пер. с англ. М., «Мир», 1966.
- Weidman H., Cerletti A. Differenzierung der reflektorischen atmungs- und kreislaufwirkungen von Serotonin und Veratridin.— «Helv. Physiol. pharmacol. Acta», 1955, v. 13, p. 38—40.
- Weissbach H., Redfield B. J., Axelrod J. Biosynthesis of melatonin: enzymic conversion of serotonin to N-acetylserotonin.— «Biochim. biophys. Acta», 1960, v. 43, p. 352—353.
- Welsh J. H. Neurohumoral regulation and the pharmacology of a molluscan heart.— «Comp. Gen. Pharm.», 1971, v. 2, p. 423—432.
- Wesemann W., Henkel R., Marx R. Receptors of neurotransmitters. V. Sialic acid distribution and characterization of the 5-hydroxytryptamine receptor in synaptic structures.— «Biochem. Pharmacol.», 1971, v. 20, p. 1961—1966.
- Wilkins R. W. Serotonin, antiserotonins and hypertension.— «New Engl. J. Med.», 1956, v. 255, p. 115—118.
- Wilson C. A. McDonald P. G. Inhibitory effect of serotonin on ovulation in adult rats.— «J. Endocr.», 1974, v. 60, p. 253—261.
- Winter J. C. Comparison of chlordiazepoxide, methysergide, and cinaserin as modifiers of punished behavior and as antagonists of N,N-dimethyltryptamine.— «Arch. int. Pharmacodyn.», 1972, v. 197, p. 147—159.
- Winter J. C., Gessner P. K., Godse D. D. Synthesis of some 3-indolealkylamines.— «J. med. Chem.», 1967, v. 10, p. 856—859.
- Winston F. Oral contraceptives, pyridoxine and depression.— «Am. J. Psychiat.», 1973, v. 130, p. 1217—1221.
- (Woolley D. W.) Вулли Д. Учение об антиметаболитах. Пер. с англ. М., Изд. иностр. лит., 1954.
- Woolley D. W. Serotonin receptors. Extraction and assay of a substance which renders serotonin fat-soluble.— «Proc. Natl. Acad. Sci. US», 1958, v. 44, p. 1202—1210.
- Woolley D. W. Participation of serotonin on Mental processes.— In: Chemical concepts of Psychosis. M. Rinkel and H. C. B. Denber (Eds), 1958, McDowell and Obolensky, p. 176—189.
- Woolley D. W., Gommi B. W. Serotonin receptors.— «Nature», 1964, v. 202, p. 1074—1075.
- Woolley D. W., Gommi B. W. Serotonin receptors.— «Proc. Natl. Acad. Sci. US», 1965, v. 53, p. 959—963.
- Woolley D. W., Shaw E. Biochemical and Pharmacological suggestion about certain mental disorders.— «Science», 1954, v. 119, p. 587—588.
- Woolley D. W., Shaw E. Differentiation between receptors for serotonin and tryptamine by means of the exquisite specificity of anti-metabolites.— «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1957, v. 121, p. 13—20.
- Wylie D. W. Pharmacology of some stereoisomeres of hydroxytropane derivatives of phentiazine.— «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1959, v. 127, p. 276—280.
- Yamaguchi T. Effects of 5-hydroxytryptamine on isolated strips of the guinea-pig stomach.— «Brit. J. Pharmacol.», 1972, 44, 1, 100—108.

The Serotonin Receptors Pharmacology. I. N. PIDEVITCH. M., «Meditsina», 1977, 280 pp., ill.

The monograph summarizes the results of research in this country and abroad and also the author's personal experience in the matter of the interaction between serotonin, its agonists and antagonists and the serotonin receptors of different tissues. On the ground of the pharmacological characteristics the existence is proved of at least three types of serotonin receptors in the organism of mammals. The author is the first to give a description of one of the above mentioned types. A classification is given of serotonin antagonists. Special attention is granted to the interrelationships between the structure of substances, their chemical properties and stimulating or blocking effects upon serotonin receptors of different types. The evidence is discussed referring to the cell site of serotonin receptors and their possible shape. The examples are considered of the utilization of serotonin antagonists in identifying of different monoamines receptors, in revealing of the role of serotonin in physiology and pathology and also in inhibiting adverse effects of serotonin in practice. An individual section is devoted to onto — and phylogenesi of serotonin receptors.

The monograph is intended for the biologists, physicians and chemists.

**ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ
ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

- Аденилциклаза 28, 240, 242
Аденозин 34
Адреналин 34, 36, 37, 83, 138, 180
2-Акрилбигуанид 91
АКТГ 28, 211
Аминазин 59, 62, 85, 180
Ангиотензин 35
2-Антрилбигуанид 91, 180
2-Антрилгуанидин 91, 180
Атропин 81, 88, 89, 157, 180, 244
АТФ 12, 16, 36
N-Ацетилаза сертонина 21
N-Ацетилтрансфераза 21
N-Ацет-5-окситриптамин 15
Ацетилхолин 34, 36—38, 239
- Бария хлорид 36, 70
БАС 128—129, 177, 195, 237, 238
1-Бензил-4-бромграмин 44
Бензилбуфотенидин бромид 99
Бензилгуанидин 86, 91
5-Бензилоксиграмин 44, 224
Бигумаль 61, 87
БОЛ 42, 197, 225, 229, 232, 240, 241
243, 244, 245, 246
Брадикинин 35, 36, 174
Бретилий 172
Буфотенидин 15, 92, 96
Буфотенин 15, 21, 92, 95, 218
- Вазопрессин 28
Вератрин 112, 124, 125
- Ганглиозиды 66, 236
Гармалин 48, 232
Гарман 48
Гармин 48, 93, 96, 177
Гексоний 157
Гепарин 186
Гидрокортизон 193
Гистамин 34, 36, 37, 70, 174
Гистидин 71
Глютамин 69, 232
 α -Глютаминил-5-метокси-
-триптамин 46, 92
 γ -Глютаминил-5-метокси-
-триптамин 92
Гомохлорциклизин 60, 62, 180
Грамин 44, 93, 95
Гуанетидин 171
- Дезерил 175, 177
Диаминд 50, 98, 144
Дибенамин 57, 58, 79, 177, 180,
232, 244
Дибензилин 57, 58, 78, 85, 177, 180
Дигидроморфин 80, 88, 180
Дигидроэргоновин 43
Дигидроэрготамин 197, 226, 229,
246
Дигидроэрготоксин 88, 137, 168,
224
N,N-Дизопропил-5-окситрипта-
мин 46
Диканн 82, 89, 123, 124, 180
Диксиразин 60, 62, 85
Димедрол 180
N,N-Диметил-5-окситриптамин 46,
92
N,N-Диметилсеротонин 74
N,N,N-Диметил-m-хлорбензил-
триптамин бромид 100
Диневраминилцерамид лактозид
66, 235
5,6-Диокситриптамин 45, 205, 206
5,6-Диокситриптофан 15
Дипразин 60, 62, 180
Диэтазин 62
Диэтиламид лизергиновой кислоты
39, 40—43, 117—119, 137, 172,
179, 197—199, 224—234, 236—239,
241—246
N,N-Диэтил-5-окситриптамин 46
Дофамин 37
Дроперидол 171, 172
- Изадрин 61, 84, 138, 180
Изоаллоксазин 11
Имипрамин 172, 173, 220
Ингибиторы моноаминоксидазы 65
Индерал 168
Индокарб 50, 98, 143
Индоламин-N-метилтрансфераза
21
Индопан 26
Иохимбин 79, 175, 177, 242
Ипразид 61, 84
- Калия хлорид 79
Каррагенин 188
Катехоламины 23, 66, 180, 205, 237
Кишны 183, 194

- Кислота N-ацетилнейраминавая 68
 — глалуроновая 187
 — гамма-аминомасляная 85, 89
 — N-гликолилнейраминавая 66
 — L-изолизергинавая 42
 — D-изолизергинавая 39, 42
 — индол-3-уксусная 219, 241
 — N-карбобензоксинеираминавая 66
 — лизергинавая 39, 79
 — 5-метоксиндолуксусная 15, 185
 — нейраминавая 66
 — 5-оксиндолпировиноградная 15
 — 5-оксиндолуксусная 15, 185, 189, 190, 194, 206, 218
 — α -окси- β -(5-оксиндолил-3) акриловая 15
 — — — пропионовая 15
 — — — пара-аминобензойная 152, 180
 Кокани 61, 82, 89, 180
 Коразол 208
 Кортикостероиды 189, 197
 Ксикани 124, 125, 167, 180

 Летциин 69
 Лигнокаин 83
 Лизенил 43, 68, 119, 137, 156, 159, 192, 198
 Липаза 28
 Лобелин 89

 Медманн 44, 177, 179
 Мексамин 21, 45, 56, 139, 226, 227—230
 Мелатонин 15, 19, 21
 Мепирамин 60
 Метадон 81
 м-Метилбензилбуфеотенидин бромид 100
 Метилмедманн 44
 5-Метилсеротонин 46
 2-Метил-5-хлорграмин 179
 Метилэргобазин 43
 Метилэргоновин 43
 2-Метил-3-этил-5-аминоиндол 107, 128, 177, 238
 N-метионил-5-метокситриптамиин 46, 92
 Метисергид 79, 162, 174, 192, 195—200, 224, 230, 232, 234, 245
 5-Метокси-N-метилтриптамиин 15
 5-Метокситриптамиин 15, 45, 163, 185

 Миансерин 59,
 Моноаминоксидаза 20, 21, 190, 240
 Морфин 35, 79, 80, 120, 121, 156, 159, 161, 180, 224, 227, 244
 МЭА 44, 129—130

 НАД 12
 НАДФ 12
 Натрия салицилат 113, 121, 228
 α -Нафтилбигуанид 91, 157
 2-Нафтилгуанидин 87, 91, 180
 Нейраминидаза 66
 Ниаламид 208
 Никотин 79, 938
 Никотинамидадениндинуклеотид 12
 Никотинамидадениннуклеотид-фосфат 12
 Новокаин 61, 82, 121—124, 167, 180
 Новокаиnamид 125—128
 Норадrenalин 34, 138, 171—173
 Октадин 87, 171
 5-Оксиграмин 78, 96
 5-Окси-3-индолацетамидин 61, 92, 179
 5-Оксиндолацетальдегид 15, 20
 5-Оксиндолацетилгликоль 15, 21, 219, 223
 Оксиндол-0-метилтрансфераза 21
 5-Оксиндолы 13
 6-Оксимелатонин 15
 5-Окси-N-метилтриптамиин 15, 21
 Окситоцин 35
 4-Оситриптамиин 45, 70
 5-Оситриптамиин 14, 15
 5-Оситриптофан 14, 15, 204—215, 224—232, 240
 5-Оситриптофан-декарбоксилаза 18
 5-Оситриптофол 20, 218

 Пара-хлорфенилбигуанид 157
 Перновин 60
 Пизотифен 61, 197, 234
 Пилокарпин 78
 Пикротоксин 208
 Придоксальфосфат 14
 Питрессин 36
 Препарат АЛА-242 143, 147
 — АЛА-251 93, 98, 143, 147—149, 179
 — АЛА-281 143
 — АЛА-298 144, 148—149
 — АЛА-300 145, 147
 — АЛА-306 93, 144

Препарат АЛА-455 144, 147
— ВС-105 192, 225
— К-191 97
— К-206 146, 151
— К-277 93, 97, 142, 179
— К-280, 93, 97, 143
— К-281 51
— К-320 145
— ЛП-13 146, 150
— МА-1420 61
— НШ-134 93, 99, 145, 150
— НШ-259 146, 150
Промедол 81, 121, 227
Простагландины 28
Псилоцибин 233

Резерпин 171, 178, 208

Сандомигран 192
Сандостен 60
Скатол 241
Сфингомиелин 69
Серотонин-креатинин-сульфат 8, 9
Совкаин 61, 83, 89, 124-125, 180
Стрихнин 208

Таксила 62
Тетрагидрогарман 48
Тилиндол 50, 52—54, 97, 131—142,
154, 159, 161—169, 227—229, 234,
237, 245
Трансамин 83, 90, 227
Трасилол 194, 195
Тримекан 124—125, 167, 180
Триптофан 14, 15, 18, 182, 204, 218
Триптофан-5-гидроксилаза 14, 18
Трифтазин 60, 62
Тромбоцитин 5
Тубазид 84

ФАД 11
Фенадон 180
Фенилаланин 69, 71
Фенилбигуанид 87
Фентоламин 178
Флавинадениндинуклеотид 11
Флавинмононуклеотид (ФМН) 11,
12

Фосфатидилсерин 69
Фосфатилэтаноламин 69
Фосфошируваткарбоксилаза 28
Фосфоорилаза 28, 242
Фосфофруктокиназа 242

Хлорацизин 60, 62, 86
м-Хлорбензилбуфотенидин бромид
93, 161, 179
п-Хлор- α -(2-диметиламиноэтокс)-
-бензилпиридин 60
п-Хлор-N-метиламфетамин 219
п-Хлорфенилаланин 194, 205—207,
219
Хлорфенирамин 196
Хлорциклизин 60, 62, 180
Химотрипсин 195
Хинидин 127

Цепентил 43, 68, 119, 137
Церулоплазмин 20
Циклический АМФ 26—28, 240,
242
Цинансерин 186, 192, 197, 224, 234
Ципрогептадин 60, 61, 139, 156,
163, 174, 179, 192, 195—200,
224—227, 244
Цитохромоксидаза 21
Цитохром-С 21

ЭДТА 66
Энтерамин 5
Эргозин 43
Эргокорнин 43
Эргокриптин 43
Эргокристин 43
Эргометрин 66
Эргоновин 43
Эрготаминам 43, 197, 224, 246
Эфиры 2-3-диалкилиндол-карбо-
новой-5 кислоты 49, 179
— β -диалкиламиноалкиловые
тиопираноиндолкарбоновой-8
кислоты 49, 179
— 3-метил-1,2,3,4-тетрагидро- γ -
карболинкарбоновой-6 кислоты
52, 93, 179

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Введение	5
Глава I. Общие представления о серотонине и серотонинореактивных структурах	8
Некоторые химические свойства серотонина	8
Содержание и обмен серотонина в организме млекопитающих	13
Влияние серотонина на организм млекопитающих	22
Серотонинореактивные структуры	26
Фармакологический метод изучения серотонинореактивных структур	28
Глава II. Фармакология Д-серотонинореактивных структур гладких мышц	34
Влияние серотонина на гладкие мышцы	34
Влияние производных лизергиновой кислоты на серотонинореактивные структуры гладких мышц	38
Влияние на серотонинореактивные структуры гладких мышц производных триптамина, грамина, карболина и прочих веществ индольной природы	44
Влияние веществ неиндольной природы на серотонинореактивные структуры гладких мышц	56
Д-серотонинореактивные структуры и механизм их взаимодействия с серотонином, его агонистами и антагонистами	65
Глава III. Фармакология М-серотонинореактивных структур ганглиев	75
Влияние серотонина на ганглии вегетативной нервной системы	75
Вещества неиндольной природы — агонисты и антагонисты серотонина по действию на серотонинореактивные структуры ганглиев	78
Влияние производных индола на серотонинореактивные структуры ганглиев	91
Общие закономерности строения веществ, влияющих на М-серотонинореактивные структуры	104
Глава IV. Фармакологическая характеристика структур, ответственных за возникновение коронарного и депрессорного легочного хеморефлексов на серотонин (серотонинореактивные структуры Т-типа)	106
Методы фармакологического исследования структур, ответственных за возникновение коронарного и депрессорного легочного хеморефлексов	108
Влияние антагонистов серотонина Д- и М-типа — производных лизергиновой кислоты и наркотических анальгетиков на коронарный и депрессорный легочный хеморефлексы	117
Влияние анестетиков и новокаинамида на коронарный и депрессорный легочный хеморефлексы	121
Влияние БАС и 2-метил-3-этил-5-аминоиндола на коронарный и депрессорный легочный хеморефлексы	128
Новый антагонист серотонина типиндол и его влияние на коро-	

нарный и депрессорный легочный хеморефлексы	130
Т-серотонинореактивные структуры	137
Изучение Т-антисеротониновой активности производных тино- пираноиндола, диалкилиндола, тетрагидрокарбазола и бен- зофурана	140
О механизме взаимодействия антагонистов серотонина с Т-се- ротонинореактивными структурами	141
Глава V. Об идентификации некоторых серотонинореак- тивных структур с помощью антагонистов серотонина	155
Идентификация серотонинореактивных структур, ответствен- ных за дыхательный хеморефлекс с легких	155
Т-серотонинореактивные структуры и афферентная импульса- ция, возникающая под влиянием серотонина в блуждающих нервах	158
Серотонинореактивные структуры, ответственные за рефлекс на серотонин с хеморецепторов каротидно-аортальной зоны	160
Серотонинореактивные структуры, ответственные за рефлекс Бецольда — Яриша у крыс	162
Фармакологический анализ механизма возникновения серото- ниновой диареи у мышей	163
Идентификация серотонинореактивных структур предсердия кролика	165
Фармакологическая характеристика структур, ответственных за сосудистые эффекты серотонина	168
Фармакологический анализ влияния серотонина на изолирован- ный семявыносящий проток крысы	171
Серотонинореактивные структуры, ответственные за прочие эф- фекты серотонина	174
Глава VI. О классификации периферических антагонистов серотонина	176
Глава VII. Значение серотонина в физиологии и патологии. Использование его антагонистов для лечения заболеваний	181
Роль серотонина в физиологии и патологии пищеварительной и сердечно-сосудистой систем	181
Значение серотонина в патогенезе аллергических реакций, вос- паления и механизме гемостаза	186
Серотонин при лучевой болезни, онкологических и эндокрин- ных заболеваниях, беременности и родах	190
Использование антагонистов серотонина в клинике	192
Глава VIII. Влияние антагонистов серотонина на его цен- тральные эффекты	202
Влияние серотонина на центральную нервную систему и его роль в деятельности мозга	202
Влияние Д-, М- и Т-антагонистов на центральные эффекты се- ротонина	222
Глава IX. Серотонинореактивные структуры в онто- и фило- генезе	237
Заключение	247
Литература	252

