

Концепцията за алфа- и бета-адренергични рецептори – първите шест десетилетия на развитие и предизвикателства

Д-р Николай Д. Темнялов

Катедра по предклинична и клинична фармакология, Медицински университет „Проф. Параскев Стоянов“, Варна

В исторически план разгледано, макар и накратко, има няколко момента или допирни точки, като проблеми и предизвикателства, които представляват определен научен интерес – не само от фармакологична гледна точка, но и за всеки медик и биолог – те трябва да са запознати по принцип с някои от най-важните открития.

Това е така, защото те показват трудния и оспорван път на изследователите, включително до пълното утвърждаване на направеното откритие през следващия период от няколко години. Още тук трябва да се подчертае, че става дума за медикобиологични открития през втората половина на XX век!

Голямата заслуга на американския фармаколог Реймонд Алквист

Справедливо е още в курса по физиология, и особено по фармакология, и във всеки раздел на съвременната биомедицина по-нататък – в целия ход на академичното образование, всеки студент, лекар, стоматолог и фармацевт да знае за появата и развитието на концепцията на американския физиолог Raymond P. Ahlquist (1914–1983) за двата вида адренергични рецептори с противоположни по характер физиологични свойства при реализиране на фармакологични адренергични действия и ефекти. Разбира се, пределно ясно е за всеки, че няма принципно значение дали това става с ендогенни или екзогенни адренергични стимули.

През 1948 г. в американското списание по физиология той публикува статия, озаглавена „Проучване на адренергичните рецептори“.

Дотогава е известно, че в началото на века Takaiin открива адреналина, но едва през 1946 г. шведският физиолог Ulf von Euler открива норадреналина, т.е. има адренергични неврони, които синтезират само норадреналин. По-късно други изследователи показват, че има адренергични неврони, съдържащи само допамин.

Обаче още в първото десетилетие на века се формулира концепцията на A. J. Clark за рецептивната субстанция – мястото в клетката, където първично и специфично се залавят биологично активните химически молекули, наричани още химически лиганди.

Общопризната е заслугата на J. N. Langley, който още през 1978 г. предлага концепцията за рецепторите.

Как Алквист създава оригиналната концепция за двата вида адренергични рецептори

Голямата заслуга на Алквист започва с това, че той изследва шест адренергични химически съединения. Той сравнява ефектите на адреналин, норадреналин, алфаметиладреналин, изопротеренол, алфаметилнорадреналин, алфетиладреналин и алфаетилнорадреналин.

Известно е, че провежда редица опитни серии в условия ин витро и ин vivo.

Неговата изследователската задача е създаване на лекарствено средство за болни с дисменорея.

Опитите в условия ин витро провежда върху няколко вида изолирани органи – матка, черво, зеница, кръвоносни съдове и сърце.

Той градира получените ефекти и намира, че действието и ефектите на изследваните адренергични вещества, оригинално наричани от него „симпатикомиметични амини“, зависи дали ще е инхибиращо или възбуждащо в зависимост от специфичното място на действие.

Неговото заключение е, че „относителната плътност и разпределението на двата типа рецептори (алфа и бета) детерминира отговорите при различна локализация“!

Обаче Алквист първи забелязва и открива, че сърдечната честота най-много се контролира от действието на адреналина чрез адренергични клетъчни рецептори, означени от него като „бета-адренергични рецептори“!

Първите няколко години протичат без признание на откритието

Известно е, че през първите няколко години концепцията на Алквист за алфа- и бета-адренергични рецептори с противоположна физиологична активност при взаимодействие с една и съща адренергична молекула – адреналин или норадреналин, не е приета и е игнорирана.

Според становището на известния американски учен R. J. Bing (2006) почти след едно десетилетие статията на Алквист е „забелязана първично, защото потвърждаването и разширяването на неговия труд с експериментите на Powell и Slater през 1958 г. е с ключово значение за създаване на първия бета-адренергичен блокер – дихлороизопротеренол (ДХИ). Те доказват, че ДХИ блокира селективно инхибиторните ефекти на адреналина и изопротеренола.

Заслугата на Джеймс Блек за създаване на пропранолола

Неслучайно, а напълно заслужено оригиналните приноси на английския фармаколог сър *James W. Black* и неговите сътрудници са високо оценени и през 1988 г. той получава Нобелова награда по физиология и медицина.

Известно е, че това е първият блокер на бета-адренергичните рецептори, който удовлетворява най-голяма част от критериите за бета-адренергичен блокер.

Според нашето становище може да се приеме, че създаването на групата на бета-адренергичните блокери е истинско етапно и научно-практическо продължение на концепцията, развита от Алквист.

Обобщено за оригиналния принос на Алквист

Закономерно и справедливо е присъждането на Алквист на една от най-престижните награди в САЩ на името на Albert Lasker за клинично медицинско проучване през 1976 г. Наистина, макар и просто невероятно е, че става почти след 30 години от публикацията му.

Обаче, по всяка вероятност, главното е, че оригиналното схващане, формирането и формулирането на концепцията или теорията на Алквист през 1948 г. и нейното доразвиване бележи голям крайъгълен камък, който остава завинаги в науката.

Най-важното е, че Алквист революционизира медицинската наука, включително физиологията и фармакологията, и биомедицината като цяло.

Изминалите шест десетилетия от първата публикация са време за по-нататъшно развитие и задълбо-

чаване на концепцията на Алквист за адренергичните рецептори.

Схващането за два вида бета-адренорецептори

Накратко разгледано, групата на американските фармаколози A. Lands и сътр. през 1967 г. първа доразви концепцията на Алквист като доказва, че в сърцето и в мастната тъкан функционират различни бета-адренорецептори в сравнение с бета-адренорецепторите в матката, бронхите и съдовата гладка мускулатура – означени и общоприети като съответно бета₁ и бета₂. Това има изключително значение в по-нататъшните изследвания в тази посока и за създаване на значителен брой кардиоселективни и бета₂-селективни адреномиметици и съответно – блокери.

Една нова парадигма – бета₃-адренергичен рецептор

В края на XX век френски и американски фармаколози доказаха, че в опити с изолирани органи с нови групи синтетични адренергични вещества някои от тях действат избирателно върху нов вид – бета₃-адренорецептор. Общоприето е, че го има най-много в бялата и жълтата мастна тъкан и в левкоцитите. Досега са известни само агонистично действащи химически лиганди. За съжаление, все още няма съобщение за синтетично получени антагонисти на този бета₃-адренергичен рецептор (Arch, 1995).

Авторегулаторните пресинаптични адренергични рецептори

Няколко групи фармаколози експериментално доказаха с помощта на синтетични адренергични средства, включително с техни предшественици в биосинтетичната им верига, че съществуват и пресинаптични адренергични рецептори. Най-същественото за тяхната физиологична роля и функция, това е, че чрез тях се реализира автоматичния контрол на освобождаване на адренергичните невротрансмитъри норадреналин и адреналин (Langer, 1980).

Безспорно е, че не е вече неясна парадигма, а общоприета научна истина през последните години на XX век схващането за авторегулаторни пресинаптични рецептори. Без да се приемат лекарства, включително адренергични средства, при условия на съхранени регулаторни механизми – животинският и човешкият организъм се саморегулират в определени граници.

Книгопис

1. Ahlquis R.P., 1948. A study of the adrenotropic receptors. *Amer. J. Physiol.* 153, 586–600
2. Goth A., 1999. *Medical Pharmacology*, Mosby, USA.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.