

Հ. Վ. ՄԱՏԻՆՅԱՆ

ՀԻՊՈՍՏՈՒՖԻՏԻ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿԱՏԵՊՈՒՆԱՅԻՆ ՖԵՐՄԵՆՏՆԵՐԻ
ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ՝ ԲԼՈՐՈՊՐԵՆԻ ՀՆՇՈՂ ՆԵՐԿՈՐԾՈՒԹՅՈՒՆԻՑ ՀԵՏՈ

Մեր նախկին աշխատություններով ցույց է տրված, որ նատրիումի հիպոսուլֆիտի ներերակային ներարկումները կանխում են քլորոպրենային թունավորումը շների մոտ, եթե այն տրվում է թունավորման հետ զուգահեռ կամ թունավորումից հետո [1,2]։ Հիպոսուլֆիտի վերոհիշյալ հատկությունը հասկապես ցայտուն կերպով ի հայտ է գալիս քլորոպրենային թունավորման հոդի վրա առաջացած սուր և խրոնիկական հիպատիտների ժամանակ [3]։ Այդ փորձերը ցույց են տվել, որ հիպոսուլֆիտի մի քանի ներարկումներից հետո քլորոպրենի ազդեցությամբ լյարդի փոփոխված ֆունկցիաները որոշակի հաջորդականությամբ վերադառնում են իրենց նորմալ վիճակին։

Նատրիումի հիպոսուլֆիտը տարրեր ժամանակամիջոցներում բուժիչ նպատակներով կիրառվել է տարրեր հետազոտողների ու պրակտիկ բժիշկների կողմից և բոլոր դեպքերում ցույց է տրվել նրա լավ ազդեցությունը։

Հիպոսուլֆիտին վերաբերել է անտիտոքսիկ, անտիալլերգիկ, հակաբորբոքային, բիոկատալիտիկ, անալգետիկ, էյկոլլոթիզալ և այլ հատկանիշներ։ Չնայած այս բոլորին, հիպոսուլֆիտի ազդման մեխանիզմի վերաբերյալ համարյա թե ոչինչ հայտնի չէ։

Օրգանիզմում հիպոսուլֆիտի առաջացման և փոխանակության հարցերը բավականին լավ ուսումնասիրված են, բայց նրա բուժիչ ազդեցության մեխանիզմի վերաբերյալ գրականության մեջ կարելի է գտնել հզակի տվյալներ, այն էլ մեծ մասամբ ենթադրական։ Հիպոսուլֆիտի բուժիչ ազդեցության մեխանիզմի վերաբերյալ լուրջ էքսպերիմենտալ աշխատանք մեղ չի հաջողվել գտնել։

Կարելի էր [4], Թրապլը [5], Գրինշարը [6] և ուրիշներ գտնում են, որ հիպոսուլֆիտն ունի էյկոլլոթիզալ հատկություն, այսինքն պահպանում է սպիտակուցային կոլլոյդ մասնիկների նորմալ մեծությունը և հակազդում է նրա նստեցմանը։ Այդ եզրակացության համար հիմք է հանդիսացել այն փաստը, որ հիպոսուլֆիտի ներկայությամբ ամոնիում սուլֆիտի կիսահաղեցած լուծույթը չի կարողանում նստեցնել զլորուլիններին։ Այդ պատճառով էլ հիպոսուլֆիտն օգտագործել են այն հիվանդությունների բուժման համար, որոնց դեպքում փոփոխվում են արյան շիճուկի նեֆելոմետրիկ հատկությունները, ինչպես, օրինակ, անաֆիլաքսիայի, հղիության ու այրվածքների տոքսիկոզների և այլ դեպքերում։

Սմիրնովը [7] գտնում է, որ հիպոսուլֆիտը նպաստում է գլուտաթիոնի ավիլադմանը և ամինոթթթուների օքսիդացմանն օրգանիզմում։ Չնայած բազմաթիվ այլ հետազոտողների ցիտել են Սմիրնովին և բնդունել գլուտաթիոնի ավիլացման փաստը, բայց ինքը՝ Սմիրնովը իր աշխատության մեջ խոստովանում է, որ մարդկանց մոտ փոփոխություններն ստացվել են շատ փոքր (1 — 4 մլ 1%-ի սահմաններում) և անկայուն ձևով։

Սեպալը և հաշվարյանը [8] նույնպես կարծում են, որ հիպոսուլֆիտն ազդում է թիոխամբրով, բայց ոչ թե զլուտաթիոնի, այլ ծծմբաջրածնի թիոխամբով:

Կլեմպերերը [9] գտնում է, որ հիպոսուլֆիտը նպաստում է թթվածնի անջատմանը օքսիհեմոգլոբինից և օքսիդացման պրոցեսներին:

Վերշինինը [9] գտնում է, որ հիպոսուլֆիտն ազդում է որպես նուրբ դիսպերսված ծծումբ, որն ունի բիոկատալիտիկ ազդեցություն: Այդ ենթադրության հիմքն այն է, որ հիպոսուլֆիտը թույլ թթվային միջավայրում քայքայվելով, վեր է ածվում նուրբ դիսպերսված ծծմբի, իսկ ծծումբը որոշ դեպքերում օգտագործվել է բուժիչ նպատակներով:

Սադովնիչի [10] կարծիքով, հիպոսուլֆիտը կանոնավորում է բոլոր իոնի փոխանակությունը բոլոր հյուսվածքներում: Սաամոքսի հյուսվածքում այն հանդիսանում է քիչները ազաթթվի ներգործությունից պաշտպանող գործոն, որի գեպրում վերափոխվում է կերակրի աղի: Այդ հատկությունն օգտագործվել խոցային հիվանդությունը բուժելու համար:

Առանց դժվարության կարելի է համոզվել, որ վերոհիշյալ ավյալները ոչ միայն չեն բացատրում հիպոսուլֆիտի բուժիչ ազդեցության մեխանիզմը, այլև ավելի դժվարացնում են այն հստակեցնել, քանի որ նրանք հակասում են մեկը մյուսին և որևէ տրամաբանական կապ չեն ստեղծում:

Քլորոպրենի ազդեցությամբ օրգանիզմում կատարվող փոփոխությունները շատ բազմազան են: Վ. Գ. Մխիթարյանի կատարած աշխատանքները նույնպես ցույց են տալիս այդ բազմազանությունը:

Նրա հետազոտություններով ցույց է տրվել, որ քլորոպրենի ազդեցությամբ իջնում է քսանտին օքսիդազայի [13] և ածխաթթվի անհիդրազայի ակտիվությունը [14], պակասում է ապոքրինաթթվի [15] և գլյուկոզայի քանակությունը [16] ավելանում են սլրումրինների, ֆերրինոզների, կալցիումի, բլորի և օքսիդացած զլուտաթիոնի քանակությունները, ուժեղանում է ճարպերի օքսիդացումը և շատանում են պերօքսիդները ճարպերի մեջ [17]:

Եթե այս ցուցանիշներ ավելացնենք նաև մեր և այլ հետազոտողների հայտնաբերած փոփոխությունները, ապա պարզ կդառնա, որ քլորոպրենն ազդում է նյութափոխանակության պրոցեսի համարյա բոլոր օղակների վրա, առաջացնելով ծանր հիվանդագին վիճակ:

Մյուս կողմից՝ մեր աշխատանքները ցույց են տվել, որ հիպոսուլֆիտը վերացնում է վերոհիշյալ բոլոր փոփոխությունները, ստեղծում է նորմալ վիճակ: Հիշատակենք, էքսպերիմենտալ ճանապարհով մենք ապացուցել ենք միայն լյարդի ֆունկցիաների նորմալացումը, բայց դատելով բուժումից հետո փորձնական շների ունեցած վարքից [2], կարելի է ենթադրել, որ մյուս փոփոխությունները նույնպես նորմալանում են: Այդ նշանակում է, որ հիպոսուլֆիտը նույնպես ազդում է ամբողջ նյութափոխանակության վրա բոլոր երևույթին բավականին բարդ մեխանիզմով:

Քանի որ սինթետիկ կաուչուկի գործարաններում տեղի ունի քլորոպրենային պրոֆեսիոնալ թունավորում, ապա ինչպես քլորոպրենի, այնպես էլ նրա դեմ պայքարելու միջոցների ազդման մեխանիզմների ուսումնասիրությունը գործնական անհրաժեշտություն է ներկայացնում:

Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ քլորոպրենի ազդեցությամբ ուժեղ կերպով ախտահարվում է լյարդը, իսկ հիպոսուլֆիտի ազդեցությամբ կատարվում են վերականգնման ինտենսիվ պրոցեսներ, մենք մեր ուշադրությունը

առաջին հերթին կենսորոնադրինը լյարդում կատեպսինային ֆերմենտների ակտիվության վրա, որին և նվիրված է սույն աշխատությունը:

ՓՈՐՁԱԿԱՆ ՄԱՍ

Կատեպսինային ֆերմենտների ակտիվությունը որոշվել է Մարտինսոնի և Ֆետիսենկոյի [8] մեթոդով, որի համաձայն մնացորդային ազոտի ավելացումը դադարից է ստվա սպիտակուցների քայքայման, հետևապես նաև կատեպսինային ֆերմենտների ակտիվության մասին:

Փորձնականորեն համոզվելով, որ նեպերի կոլորիմետրիկ մեթոդի ճշտությունը միանգամայն բավարարում է այս տիպի փորձերի ճշտությանը, մենք հրաժարվեցինք միկրոբիդալից, որի մեծածավալ լինելը փոքրացնում է փորձի հնարավորությունները և մեթոդի վերջում մնացորդային ազոտը որոշեցինք նեպերի կոլորիմետրիկ մեթոդով: Համոզենալով պատրաստվել է Պոտտերի մեթոդով միջ վերափոխված համոզենալով: Այդ ձևով ստացված համոզենալով համարյա թե նստվածք չի առկա 300 պ/ր արագության դեպքում 10 ր ցենտրաֆուգելիս: Հայտնի է, որ հիպոսուֆիտը հանդիսանում է մետաբոլիտ և փոքր քանակներով առաջանում է օրգանիզմում, այդ պատճառով նախքան քլորոպրենի ազդեցությունն անցնելը մեզ հետաքրքրեց հիպոսուֆիտի ազդեցությունը կատեպսինային ֆերմենտների ակտիվության վրա: Այդ փորձերում հիպոսուֆիտի միջնակային կոնցենտրացիան ստեղծվեց 50 մգ %, մի կոնցենտրացիա, որը կարող է օրգանիզմում ստեղծել հիպոսուֆիտային ներարկումների ժամանակ: Կատեպսինային ֆերմենտների ակտիվությունն արտահայտվել է մնացորդային ազոտի մգ %-ով, հաշված մեկ միլիլիտր համոզենալի կամ 166 մգ լյարդի հյուսվածքի վրա: Չնայած այն բանին, որ սովորական ֆերմենտի զործունեության համար սպախմում ԲԻ-ը գտնվում է 5,3-ի սահմաններում, բայց մեզ հետաքրքրում էին նաև մյուս միջավայրերը, այդ պատճառով փորձերը դրվեցին նաև ԲԻ = 6,0, 7,0 և 7,4 ֆոսֆատային բուֆերային լուծույթներում:

Նեխման պրոցեսները կանխելու համար չուրարանչյուր փորձին ավելացվել է մեկ կաթիլ անոլուոլ:

Այդ սերիայի բոլոր փորձերի արդյունքները ցուցադրում ենք աղյուսակ 1-ում, որն արտահայտում է բոլոր փորձերի բնդհանուր պատկերը:

Աղյուսակ 1

Միջավայրի ԲԻ-ը	Ինկուբացիան 12 ժամ		Ինկուբացիան 24 ժամ		Ինկուբացիան 36 ժամ	
	առանց հիպոսուֆիտի	հիպոսուֆիտով	առանց հիպոսուֆիտի	հիպոսուֆիտով	առանց հիպոսուֆիտի	հիպոսուֆիտով
5,3	22	24	36	38	40	51
6,0	18	18	20	21	35	37
7,0	15	15	17	18	21	22
7,4	10	10	16	16	18	19

Աղյուսակ 1-ի սովյալներից հրկում է, որ կատեպսինային ֆերմենտների ակտիվությունը և հիպոսուֆիտի զրդող ազդեցությունն ուժեղ են արտահայտվում ԲԻ-ային միջավայրում: Չկոք և Թույլ հիմնային միջավայրում զրանք այնքան Թույլ են արտահայտված, որ կարելի է արհամարհել Թեպեա նշված

տարրերով յունեները փոքր են, քայքայ քանի որ նրանք կանոնավոր կերպով կրքին-
վում են բոլոր փորձերում, ուստի մենք մեզ իրավունք ենք վերապահում եղբայ-
րացնելու, որ կատեպսինային ֆերմենտների օպտիմում pH-ում հիպոսուլֆիտի
ակտիվացնում է նրանց:

Ինչ վերաբերում է ազդեցության փոքրությանը, համաձայն համարվեց,
որ այն կարող է լինել հիպոսուլֆիտի կոնցենտրացիայից, այդ պատճառով հա-
ջորդ փորձերը դրվեցին հիպոսուլֆիտի տարրեր կոնցենտրացիաներով, որպեսզի
հնարավոր լինի որոշել հիպոսուլֆիտի օպտիմում կոնցենտրացիան նշված փոր-
ձերի համար: Առաջադրված 2-ի միջոցով ցուցադրված են այն փորձերը, որոնք դրվե-
լ են հիպոսուլֆիտի 20, 50, 100 և 500 մգ % կոնցենտրացիաներով: Բոլոր փոր-
ձերը ինկուբացիայի են ենթարկվում 24 ժամ:

Աղյուսակ

Միջա- կայրի pH-ը	Առանց հի- պոսուլֆիտի	Հիպոսուլ- ֆիտ 20 մգ %	Հիպոսուլ- ֆիտ 50 մգ %	Հիպոսուլ- ֆիտ 100 մգ %	Հիպոսուլ- ֆիտ 500 մգ %
5,3	38	39	41	45	46
6,6	25	25	27	30	30
7,0	22	22	23	25	25
7,4	20	20	20	23	23

Առաջադրված 2-ի տվյալներից պարզ երևում է, որ հիպոսուլֆիտի օպտիմում
կոնցենտրացիան պիտի համարել 100 մգ % -ը, քանի որ նրանից ավելի մեծ
կոնցենտրացիան ավելի ուժեղ չի առաջացնում:

Որոշելով ինկուբացիայի լավագույն շրջանը 24 ժամ և հիպոսուլֆիտի կոն-
ցենտրացիան 100 մգ %, որոշեցինք անցնել բլորոպրենի ազդեցության ուսում-
նասիրությանը: Այստեղ մենք հանդիպեցինք երկու գծավարության: Առաջին գծ-
ավարությունը բլորոպրենի կոնցենտրացիայի բնորոշյունն էր: Մենք ցանկա-
նում էինք բնորոշել բլորոպրենի այնպիսի կոնցենտրացիա, որը մոտ լինի օրգա-
նիզմում ստեղծվող կոնցենտրացիային՝ թունավոր զոզաներով թունավորվելու
դեպքում: Սակայն հշուտվածքներում բլորոպրենի քանակական որոշման մեթոդի
բացակայությունը պատճառով, աչգայիսի կոնցենտրացիան կարող էր լինել միայն
ենթադրական: Եթե անհանդերձ բլորոպրենով թունավորելու համար օդի մեջ
ստեղծում են 10 մգ/լ զոզա, ապա պարզ է, որ հշուտվածքներում պիտի լինի
դրանից շատ ավելի փոքր զոզա, ասենք՝ 1—2 մգ %: Մենք կատարեցինք փոր-
ձեր 1—2 մգ % բլորոպրենով և ֆերմենտի ակտիվության մեջ ոչ մի փոփոխու-
թյուն չստանալով, անցանք 30 մգ % -ին: Այս դեպքում դարձյալ չստացվեց
որևէ փոփոխություն: Այնուհետև փորձեր դրվեցին բլորոպրենի ավելի մեծ կոն-
ցենտրացիաներով (1200, 2400, 3600 և 7200 մգ %), որոնց արդյունքները
բերված են աղյուսակ 3-ում: Սակայն բլորոպրենի այնպիսի կոնցենտրացիանե-
րի դեպքում առաջացավ մի այլ գծավարություն: Ավելացրած բլորոպրենը չէր
լուծվում, այլ մնում էր լուծույթի վերին մակերևույթի վրա, շրջաբերելով ոչ
մի ազդեցություն: Այդ գծավարությունը հաղթահարելու համար մենք ստեղծե-
ցինք այնպիսի մեթոդ, որը 24 ժամ անընդհատ խառնում էր տեղմասատի
մեջ: Այդ պայմաններում բլորոպրենը լավ էլուցանում և 10—12 ժամից հետո
լրիվ անհետանում էր: Փորձի վերջում բլորոպրենի հոտ չէր զգացվում նույնիսկ

Աղյուսակ 4-ի ավյալներից երևում է, որ հիպոսուլֆիտի և քլորոպրենի ներկայությամբ կատեպսինաչին ֆերմենտների ակտիվությունն ավելի բարձր է, քան միայն քլորոպրենի ներկայությամբ: Այդ նշանակում է, որ հիպոսուլֆիտը կա՛մ կանխում է քլորոպրենի ճնշող ազդեցությունը, կա՛մ վերականգնում է ինակտիվացած ֆերմենտի ակտիվությունը: Քանի որ որոշ հեղինակներ հայտնում են այն կարծիքը, որ հիպոսուլֆիտն ավելի շուտ միանում է թույնի հետ և այդ ձևով կանխում թույնի ազդեցությունը, մեզ հետաքրքրեց այն հարցը, թե ավյալ դեպքում ո՞ր մեխանիզմն է գործում:

Այդ հարցը լուծելու համար հիպոսուլֆիտն ավելացվեց ոչ միայն քլորոպրենի հետ, այլև նրա ներգործությունից հետո ինկուբացիայի 12-րդ ժամում գույահեռ փորձերի ավյալներից համադրելով, որ քլորոպրենն արդեն իջեցրել է կատեպսինաչին ֆերմենտների ակտիվությունը և միջավայրում այլևս քլորոպրեն չկա, ավելացվեց հիպոսուլֆիտը և նորից ինկուբացիայի դրվեց ևս 12 ժամ: Ստացված ավյալները բերված են աղյուսակ 5-ում:

Աղյուսակ 5

Միջավայրի pH-ը	Ինկուբացիան 12 ժամ		Ինկուբացիան 24 ժամ			
	ստանդ քլորոպրենի և հիպոսուլֆիտի	ստանդ հիպոսուլֆիտի, քլորոպրենը 1200 մգ ⁰	ստանդ քլորոպրենի և հիպոսուլֆիտի	ստանդ հիպոսուլֆիտի, քլորոպրենը 1200 մգ ⁰	հիպոսուլֆիտով և քլորոպրենով	քլորոպրենի սկզբից, հիպոսուլֆիտը 12 ժամ հետո
5,3	20	12	35	22	32	32
6,0	16	13	30	28	27	27
7,0	15	15	27	27	27	27
7,4	13	13	25	25	25	25

Աղյուսակ 5-ի վերջին երկու սյունակների ավյալները լրիվ համընկնում են, չնայած որ մի դեպքում հիպոսուլֆիտը և քլորոպրենը ավելացվել են միաժամանակ, իսկ մյուս դեպքում հիպոսուլֆիտն ավելացվել է քլորոպրենի ներգործությունից հետո: Այդ նշանակում է, որ հիպոսուլֆիտի ազդման մեխանիզմը կապվում է ոչ թե քլորոպրենի, այլ ֆերմենտների հետ:

Հիպոսուլֆիտն ակտիվացնում է քլորոպրենի կողմից ինակտիվացած կատեպսինաչին ֆերմենտներին թթվային միջավայրում:

Երևանի բժշկական ինստիտուտի

Բիոքիմիայի ամբիոն

Ստացված է 21.1 1961 թ.

Г. В. МАТИНЯН

ВЛИЯНИЕ ГИПОСУЛЬФИТА НАТРИЯ НА АКТИВНОСТЬ КАТЕПСИНОВЫХ ФЕРМЕНТОВ ПОСЛЕ ПОДАВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ХЛОРОПРЕНА

Р е з ю м е

В предыдущих работах [1, 2, 3] нами было показано, что гипосульфит натрия препятствует возникновению хлоропренового отравления и

приводит к быстрому выздоровлению, если хлоропреновое отравление уже произошло. Из литературных данных известно, что гипосульфит натрия применялся как лечебное средство при различных заболеваниях. Гипосульфиту натрия приписывались антивоспалительное, антиаллергическое, биокаталитическое, эйколлондальное, анальгезическое, анитоксическое и др. свойства. Однако о механизме действия гипосульфита натрия почти ничего не известно. Те скудные данные, которые встречаются в литературе, почти все являются предположительными и противоречивыми.

Учитывая то обстоятельство, что антихлоропреновое действие гипосульфита в условиях Еревана имеет большое практическое значение, мы задались целью выяснить механизм действия гипосульфита при хлоропреновом отравлении, чему и посвящается данная работа. Этой работой мы показываем влияние гипосульфата на активность катепсиновых ферментов после подавляющего действия хлоропрена. Полученные данные показывают, что хлоропрен подавляет активность катепсиновых ферментов в кислой среде при больших концентрациях (1000 мг%). Гипосульфит натрия восстанавливает активность фермента в кислой среде. Следовательно, гипосульфит натрия действует не на хлоропрен непосредственно, а восстанавливает активность инактивированного фермента.

Գ Լ Ի Կ Ե Լ Ե Ն Ե Ր Ե Վ Ե Ր Ե

1. Մ ա տ ի ն յ ա ն Հ. Վ. ՀՍՍՐ ԳԱ Տեղեկագիր (բժշկ. գիտ.) 10, 6, 47, 1957 թ.
2. Մ ա տ ի ն յ ա ն Հ. Վ. ՀՍՍՐ ԳԱ Ձեկնային 14, 1, 27, 1957:
3. Մ ա տ ի ն յ ա ն Հ. Վ. ՀՍՍՐ ԳԱ (բժշկ. գիտ.) 12, 6, 33, 1959:
4. Kadetlik L. գրական քառ Աльтшуллер Г. И. Врачебное дело, 18, 1185 (реферат), 1929.
5. Тгарі С. գրական քառ № 7-ի սույն ցուցանումը
6. Гринчар Ф. Н. Советская хирургия, 6, 1935, 232.
7. Смирнов О. Л. Тр. Ленингр. Мед. вузовской больницы, 187, 1935.
8. Сегал Б. М. и Ханларян Г. М. Журнал невропат. и псих. имени С. С. Корсакова, 57, 10, 1242, 1957.
9. Вершинин Н. В. Фармакология как основа терапии, М., 1940.
10. Садовничі А. С. Клин. мед., 15, 4, 568, 1937.
11. Мхитарян В. Г. Известия АН АрмССР (биол. науки), 11, 6, 13, 1958.
12. Мхитарян В. Г. То же 12, 5, 13, 1959.
13. Мхитарян В. Г. Тр. Ереванского Мед. института, 11, 41, 1960.
14. Мхитарян В. Г. Известия АН АрмССР (биол. науки), 13, 27, 1960.
15. Мхитарян В. Г. То же 10, 11, 1957.
16. Мхитарян В. Г. То же 13, 9, 65, 1960.
17. Мхитарян В. Г. То же (хим. науки), 11, 2, 109, 1958.
18. Мартиросян Э. Э. и Фетисенко И. В. Биохимия, 2, 6, 808, 1937.