

М. Г. АМАДЯН

ВЛИЯНИЕ ГАНГЛЕРОНА И АРПЕНАЛА НА АКТИВНОСТЬ
ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ В ОТДЕЛЬНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ
КОЖНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА
И ГИПОТАЛАМУСА КРОЛИКОВ

(Сообщение 2-ое)

В первом сообщении [2] были приведены данные об избирательном, тормозящем влиянии ганглерона и арпенала в дозах 2, 5, 7 мг/кг и эзерина в дозе 0,05 мг/кг, проявляемом через 30 минут после внутривенного введения на активность холинэстеразы (ХЭ), в разных звеньях кожно-двигательного анализатора и гипоталамуса кролика. Снижение активности ХЭ в корковом конце кожно-двигательного анализатора, в вентролатеральных ядрах зрительного бугра и в переднем отделе гипоталамуса было выражено сильнее, чем в межпозвоночных узлах, ядрах Голля и Бурдаха и заднем отделе гипоталамуса. Степень снижения активности ХЭ в изучавшихся образованиях мозга зависела от дозы и вида применяемого препарата.

В настоящей работе была поставлена задача изучить влияние ганглерона и арпенала, а также эзерина на активность ХЭ в зависимости от времени после их введения. Как и в предыдущей работе, активность ХЭ определялась в отдельных клеточных образованиях кожно-двигательного анализатора, а также в переднем и заднем отделах гипоталамуса кролика по методу Хестрина [15] в модификации Бонтинга [13]. Работа проведена на 75 половозрелых кроликах—самцах и самках весом 2,8—5,0 кг.

Активность ХЭ в опытных пробах выражали в процентах снижения ее по сравнению с уровнем активности в контрольных пробах, принятых за 100%.

Исследованные препараты применяли в терапевтической дозе: ганглерон и арпенал 2 мг/кг, эзерин 0,05 мг/кг. После введения указанных препаратов в ушную вену у кролика наблюдалось учащение дыхания, иногда слюнотечение, мочеотделение и дефекация. Животных забивали через 5, 15, 30, 45 и 60 минут после введения препаратов.

Результаты исследований

Результаты исследований в виде средних величин из соответствующих серий опытов представлены на рис. 1, 2, 3. Полученные нами данные показывают, что влияние каждого из исследуемых препаратов (ганглерон и арпенал в дозе 2 мг/кг и эзерин в дозе 0,05 мг/кг) на активность

ХЭ изменяется по-разному в зависимости от времени в каждом из звеньев анализатора и в гипоталамусе.

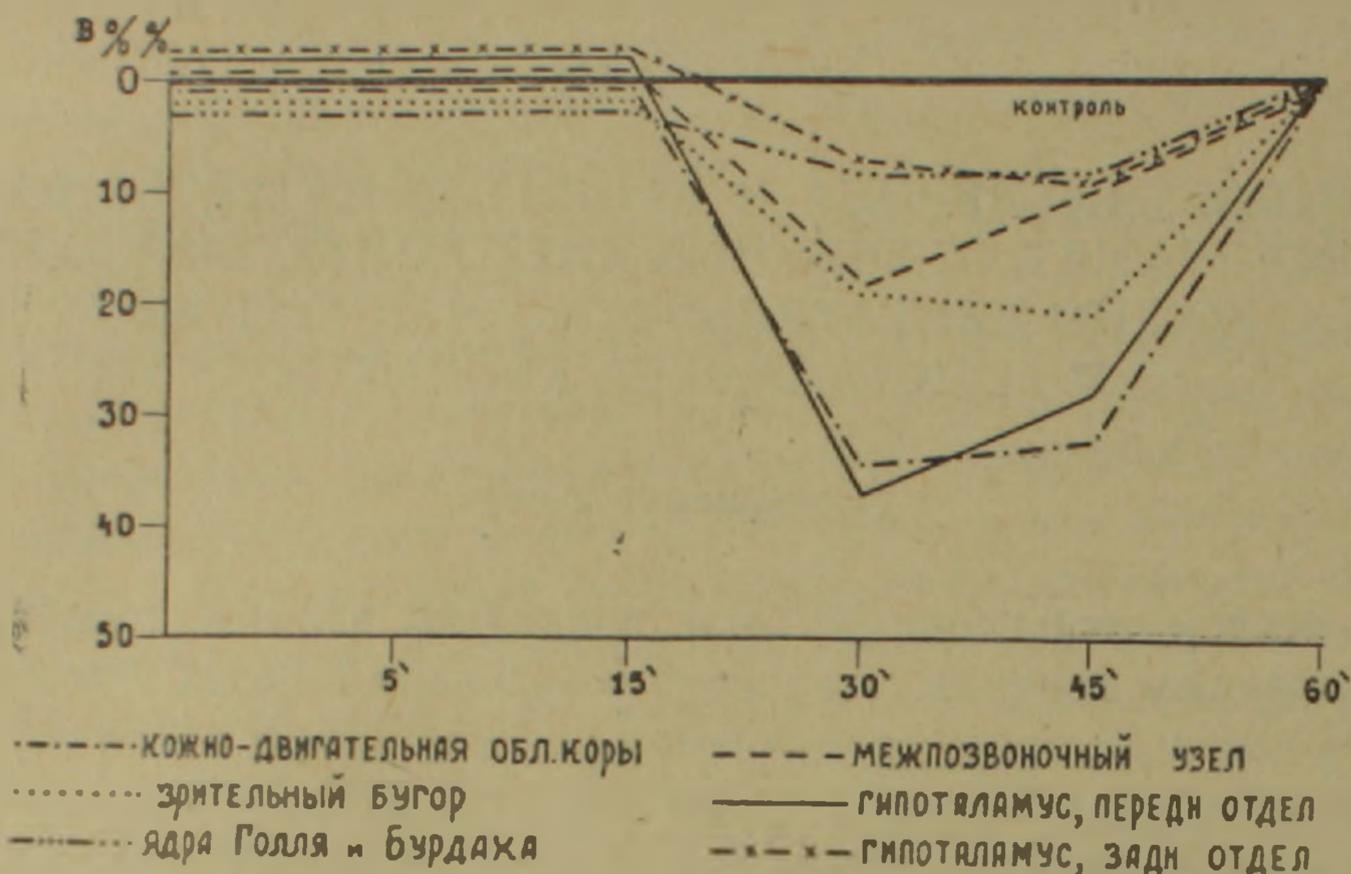


Рис. 1. Влияние ганглерона на активность холинэстеразы (ХЭ) в отдельных звеньях кожно-двигательного анализатора и в гипоталамусе кролика в зависимости от времени после введения препарата в дозе 2 мг/кг. По оси абсцисс—снижение активности ХЭ в % от контрольного уровня. По оси ординат—время забивания животного после введения препарата.

Из кривых рис. 1 видно, что через 5 и 15 минут после введения ганглерона активность ХЭ в исследуемых образованиях мозга не отличается от таковой у контрольных животных. Спустя 30 и 45 минут наблюдается избирательное снижение активности ХЭ. Через 60 минут действие ганглерона уже не проявляется. Наибольшее снижение активности ХЭ через 30 и 45 минут после введения обнаруживается в корковом отделе анализатора, в переднем отделе гипоталамуса и в вентролатеральных ядрах зрительного бугра (через 30 минут соответственно на 35; 38; 19% и через 45 минут на 33; 29; 22% от контрольного уровня). В меньшей степени снижается активность фермента в межпозвоночных узлах, ядрах Голля и Бурдаха и в заднем отделе гипоталамуса (на 19; 8; 7% через 30 минут и на 10; 9; 10% от нормы через 45 минут).

Арпенал в дозе 2 мг/кг в отличие от ганглерона вызывает снижение активности ХЭ в исследуемых образованиях мозга уже через 5 минут после введения (рис. 2). Степень снижения активности ХЭ в отдельных звеньях кожно-двигательного анализатора и в гипоталамусе почти такая же, как и в случае ганглерона.

Через 5 минут после введения арпенала наибольшее снижение активности фермента обнаруживается в корковом конце двигательного анализатора, переднем отделе гипоталамуса и в вентролатеральных ядрах зрительного бугра (на 37; 35; 28% от нормы).

В межпозвоночных узлах, ядрах Голля и Бурдаха и в заднем отделе гипоталамуса активность ХЭ снижается в меньшей степени (соответственно на 16; 15; 13% от нормы).

Тормозящее действие арпенала на активность ХЭ продолжается в течение 45 минут и выражено почти в одинаковой степени. Через 60 минут активность ХЭ устанавливается на исходном уровне.

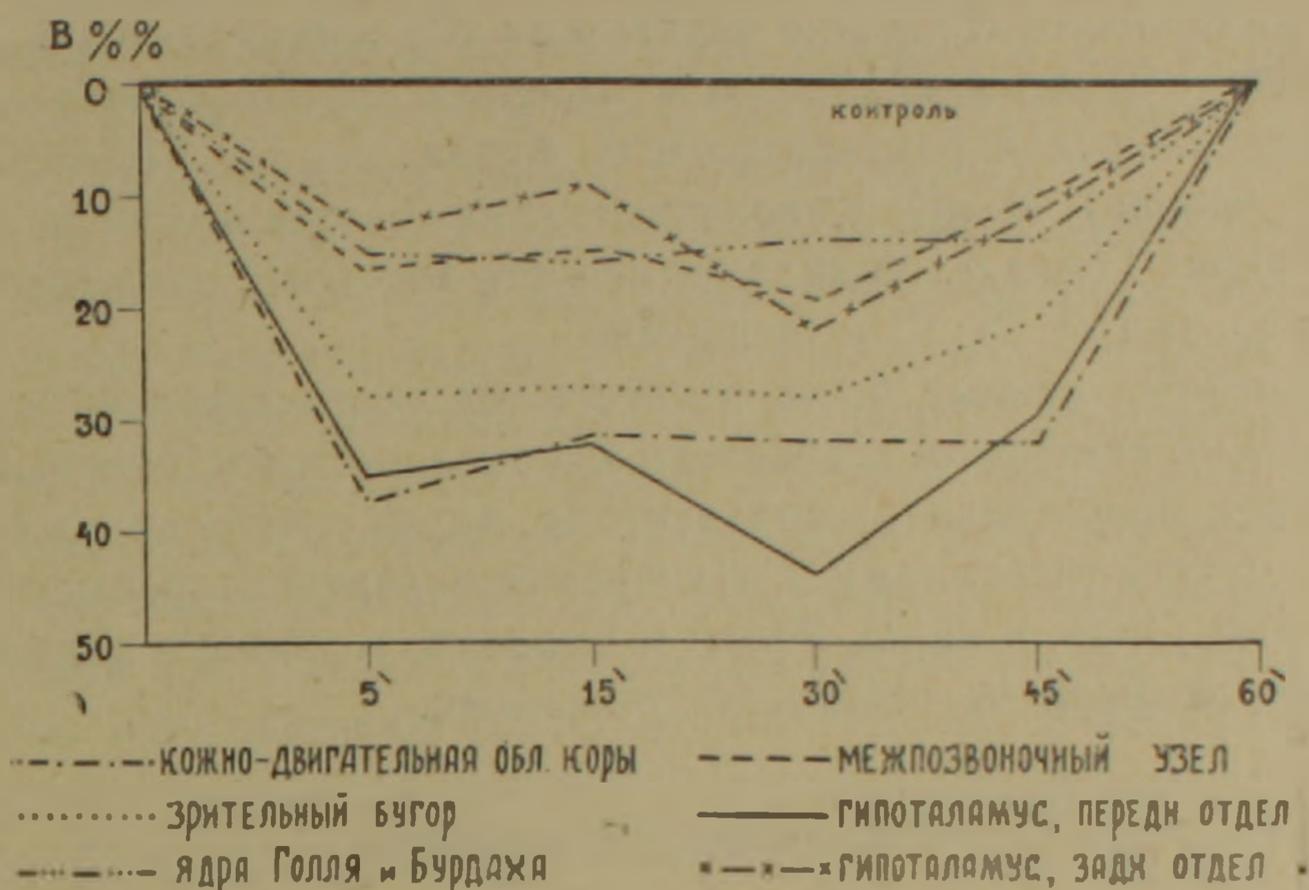


Рис. 2. Влияние арпенала на активность холинэстеразы в отдельных звеньях кожно-двигательного анализатора и в гипоталамусе кролика в зависимости от времени после введения препарата в дозе 2 мг/кг.

Влияние эзерина в дозе 0,05 мг/кг на активность ХЭ проявляется сразу же после введения (рис. 3). Он оказывает более сильное тормозящее влияние на активность ХЭ, чем ганглерон и арпенал при сходном характере избирательности действия на отдельные звенья кожно-двигательного анализатора.

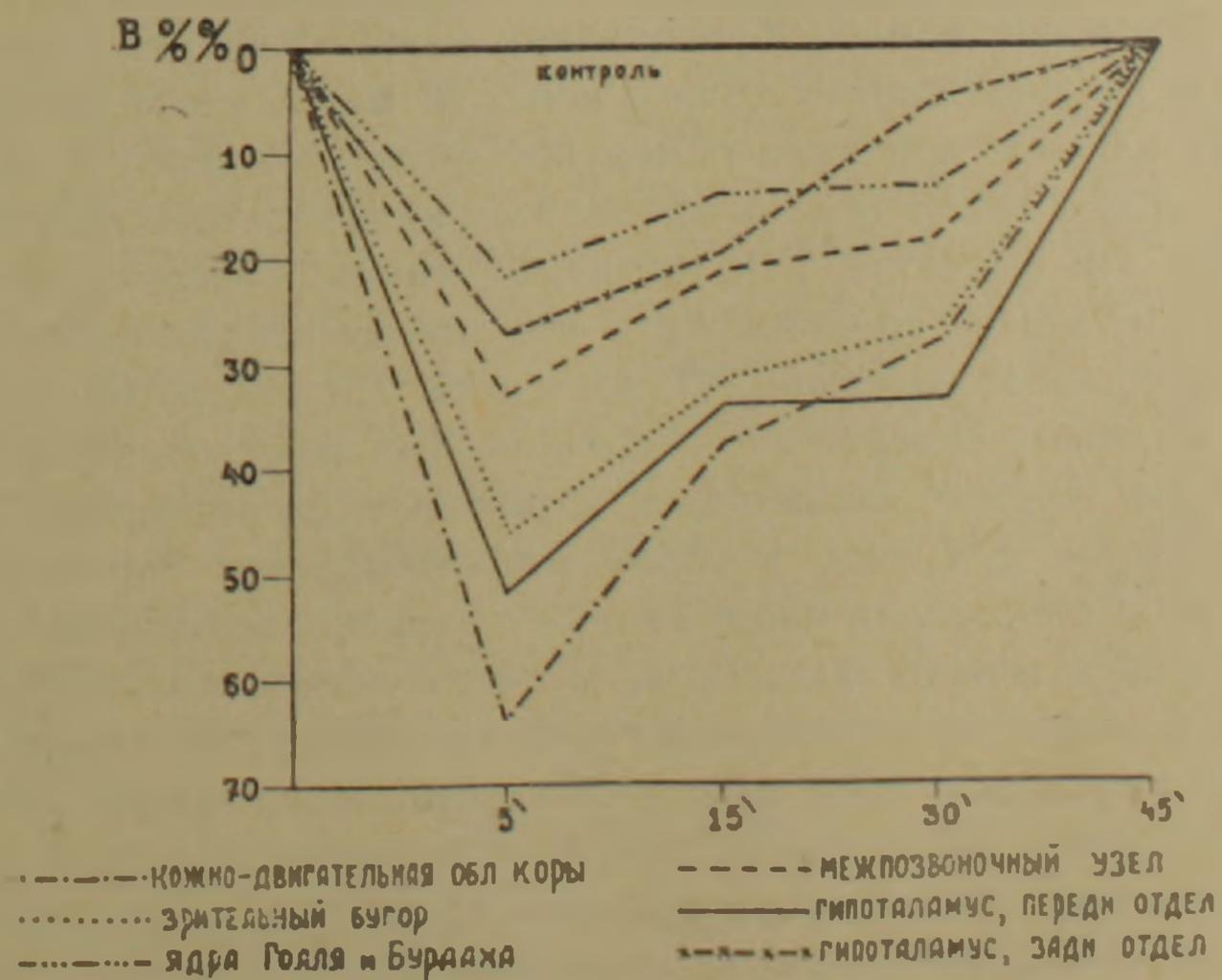


Рис. 3. Влияние эзерина на активность холинэстеразы в отдельных звеньях кожно-двигательного анализатора и в гипоталамусе кролика в зависимости от времени после введения препарата в дозе 0,05 мг/кг.

тельного анализатора и гипоталамуса кролика. Однако, в отличие от ганглерона и арпенала, влияние эзерина на ХЭ менее продолжительно и спустя 45 минут уже не проявляется. Эффект максимален через 5 минут и уменьшается спустя 15—30 минут. Через 5 минут после введения эзерина наибольшее снижение активности ХЭ наблюдается в корковом конце двигательного анализатора в переднем отделе гипоталамуса и в вентролатеральных ядрах зрительного бугра (на 63; 51; 46% от нормального уровня). В межпозвоночных узлах, заднем отделе гипоталамуса и в ядрах Голля и Бурдаха активность фермента снижается в меньшей степени (на 33; 27; 21% от нормы).

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке. Наблюдаемые изменения активности ХЭ оказались достоверными в корковом конце двигательного анализатора, ядрах зрительного бугра и в переднем отделе гипоталамуса. Изменения активности фермента в межпозвоночных узлах, в ядрах Голля и Бурдаха, а также в заднем отделе гипоталамуса были не всегда достоверными.

Обсуждение результатов

Приведенные в настоящем сообщении данные показывают, что на фоне сходного избирательного тормозящего влияния ганглерона, арпенала и эзерина на активность ХЭ в отдельных звеньях кожно-двигательного анализатора и в гипоталамусе кролика проявляется определенное отличие во временной характеристике действия этих препаратов. Весьма существенным является наблюдение, что два испытываемые холинолитика—ганглерон и арпенал, вызывая сходную клиническую картину, имеют разные латентные периоды в своем тормозящем влиянии на активность ХЭ в изучаемых образованиях мозга. Влияние ганглерона на активность ХЭ проявляется только через 30 минут после введения, в то время как влияние арпенала обнаруживается уже через 5 минут. Продолжительность действия этих препаратов является одинаковой. Известно, что оба эти вещества, как третичные амины, способны проникать в мозг, поэтому можно предположить, что они имеют как периферическое, так и центральное действие. О последнем свидетельствует и способность их вызывать судорожное состояние. Как известно, такие вещества, как стрихнин, кураре, являющиеся антагонистами прозерина, тоже имеют судорожное действие, которое сопровождается торможением ХЭ [6, 9, 10, 16]. Сопоставляя наши данные с вышеприведенными литературными данными, можно заключить, что антагонисты-холинолитики (ганглерон и арпенал) и антихолинэстеразные препараты (прозерин и эзерин) могут проявлять синергизм в отношении инактивации ХЭ.

В отношении механизмов, лежащих в основе различия продолжительности латентного периода действия ганглерона и арпенала, трудно сказать что-либо определенное. Возможно они связаны с отличиями в молекулярной структуре этих веществ. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что незначительная разница в молекулярной структуре лекарственных веществ может сильно изменить их

фармакологическую характеристику [3, 7], а также обусловить отличия в скорости прохождения их через мозговой барьер. Возможно, что в связи с этим, или по другим причинам изменения тех циклов обменных процессов, которые происходят под влиянием ганглерона и арпенала и в конечном итоге приводят к торможению активности ХЭ, имеют разную скорость, в результате чего и продолжительность латентных периодов действия этих препаратов является неодинаковой.

Арпенал уже через 5 минут после введения оказывает тормозящее влияние на активность ХЭ в изучавшихся образованиях мозга. В этом отношении действие его сходно с действием эзерина; однако, в отличие от эзерина, влияние арпенала сказывается дольше (в течение 5—60 минут), хотя по выраженности эффект арпенала несколько меньше. Это отличие является, по-видимому, показателем того, что арпенал вызывает стойкие изменения процессов, приводящих к торможению активности ХЭ (если предположить его опосредованное влияние на фермент, а не прямую инактивацию) [2]. С другой стороны, разница во времени действия этих препаратов может быть связана с их различиями в способности к гидролизу в организме, растворимости в липоидах, диффузии и проницаемости в клетки и пр. О связи между степенью торможения активности ХЭ мозга эзеринном и продолжительностью времени, прошедшего после его введения, указывали и другие исследователи [13, 14]. Согласно этим данным внутривенное введение кролику эзерина в дозе 0,25—0,75 мг/кг вызывало через 5 минут снижение активности ХЭ в больших полушариях и в стволе в пределах 50% от исходного уровня; через 49 минут активность фермента восстанавливалась до нормы.

Соответствующих материалов в отношении ганглерона и арпенала в доступной нам литературе не удалось обнаружить.

Антихолинэстеразная активность веществ служит одним из критериев при выборе лекарственных средств для лечения заболеваний нервной системы [4]. При гиперкинезах, экстрапирамидной ригидности, синдроме паркинсонизма антихолинэстеразные вещества обычно не эффективны, но ганглерон и арпенал оказывают благотворное влияние [5]. Существует мнение о том, что способность угнетать активность ХЭ холинолитиками, в отличие от антихолинэстеразных веществ, не имеет существенного значения в механизме их фармакологического действия [11]. Однако при применении ганглерона и арпенала приходится учитывать эту способность их действия, поскольку степень угнетения этими препаратами активности ХЭ является значительной и может обусловить существенные сдвиги нервных процессов [1, 8, 12].

В ы в о д ы

Методом Хестрина [15] в модификации Бонтинга [13] изучали влияние ганглерона, арпенала и эзерина на уровень активности ХЭ в отдельных образованиях кожно-двигательного анализатора и гипоталамуса— в межпозвоночных узлах, ядрах Голля и Бурдаха, вентролатеральных ядрах зрительного бугра, корковом конце анализатора, в переднем и

заднем отделе гипоталамуса—в зависимости от времени после внутривенного введения этих препаратов.

1. При введении ганглерона и арпенала в дозе 2 мг/кг и эзерина в дозе 0,05 мг/кг наблюдалось избирательное снижение активности ХЭ в отдельных клеточных образованиях кожно-двигательного анализатора и гипоталамуса кролика.

2. Сроки тормозящего действия исследованных препаратов на активность ХЭ являются различными. Влияние арпенала и эзерина проявляется уже через 5 минут, а ганглерона только через 30 минут после введения. Наиболее длительное влияние с постоянной степенью торможения оказывает арпенал (5—45 минут). Эффект эзерина является максимальным через 5 минут; он постепенно уменьшается через 15 и 30 минут и прекращается через 45 минут. Влияние ганглерона через 30 и 45 минут выражено почти в равной степени и прекращается к 60-й минуте.

3. Наиболее сильное антихолинэстеразное влияние в использованных дозах из исследованных препаратов оказывал эзерин.

Институт мозга АМН СССР
и Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 3.1. 1964 г.

Մ. Գ. ԱՄԱԴՅԱՆ

ԳԱՆԳԼԵՐՈՆԻ ԵՎ ԱՐՓԵՆԱԼԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԽՈՒՐՆԷՍԹԵՐԱԶԱՅԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ՝ ՃԱԳԱՐԻ ՄԱՇԿԱՅԻՆ ՈՒ ՇԱՐԺԻՉ ԱՆԱԼԻԶԱՏՈՐՆԵՐԻ ԵՎ ՀԻՊՈԹԱԼԱՄՈՒՍԻ ԱՌԱՆՁԻՆ ԲԶԶԱՅԻՆ ԶԱՆԳՎԱԾՆԵՐՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հետազոտվել է գանգլերոնի, արփենալի 2 մգ/կգ և էզերինի 0,05 մգ/կգ դոզաների ազդեցությունը խոլինէսթերազայի (խէ) ակտիվության վրա՝ ճագարի մաշկային ու շարժիչ անալիզատորների և հիպոթալամուսի առանձին բջջային զանգվածներում, կախված պրեպարատների ներարկման ժամկետից:

Ցույց է տրված, որ նշված պրեպարատները միմյանցից տարբերվում են ազդեցության լատենտ շրջանով, ինչ արգելակման տևողությամբ և ուժով: Ֆերմենտի ակտիվության մակարդակն իջնում է գանգլերոնից և արփենալից համարյա հավասար աստիճանի, իսկ էզերինից՝ ավելի շատ: Արփենալի արգելակող հատկությունը տևում է 5—60 րոպե, էզերինի դեպքում՝ 5—45, իսկ գանգլերոնը արգելակում է ինչ ակտիվությունը 30—60 րոպեում:

Հիպոթալամուսի առաջնային մասում, տեսողական թմրի բջիջներում և մաշկային ու շարժիչ անալիզատորների կեղևային բաժնում ֆերմենտի ակտիվությունն արգելակվում է ավելի, քան հարողնաշարային հանգույցներում, Գոլի և Բուրղախի բջիջներում և հիպոթալամուսի հետին մասում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Альперн Д. Е. В кн.: О роли высших отделов центральной нервной системы в защитно-физиологических реакциях больного организма, Киев, 1955.

2. Амадян М. Г. Известия АН АрмССР (биол. науки), т. 16, 10, 1963.
3. Аничков С. В., Беленький М. Л. Фармакология и токсикология, т. 16, вып. 1, 1953.
4. Аносов Н. Н., Розин М. А. В кн.: Прозерин, эзерин, дибазол и их применение в невропатологии, М., Медгиз, 1956.
5. Аносов Н. Н. В кн.: Ганглерон и опыт его клинического применения, Ереван, 1959.
6. Вейс Р. А., Карасик В. М. Физиологический журнал СССР, т. 33, вып. 2, 1947.
7. Грузова И. К., Магазаник Л. Г., Михельсон М. Я. IX съезд Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов, т. 2, Москва—Минск, 1959.
8. Михельсон М. Я. В кн.: Действие наркотиков на холинэстеразу. Л., 1948.
9. Рожкова Е. К. Антагонистическое действие холинолитических и антихолинэстеразных веществ на высшую нервную деятельность животных. Автореферат докторской диссертации, Л., 1958.
10. Русанов А. М. Физиологический журнал СССР, т. 34, вып. 2, 1948.
11. Руководство по фармакологии. Под редакцией Лазарева Н. В. Т. 1, М., 1961.
12. Смирнов Г. Д. Электрические явления в центральной нервной системе и их изменения. Автореферат докторской диссертации, М., 1957.
13. Bonting S. L., Featherstone R. M., Arch. Biochem. biophys. vol. 61, p. 89. 1956.
14. Cortell R., Feldman J., Getlorn E., Amer. Physiol., vol. 132, № 3, p. 588. 1941.
15. Hestrin Sh., J. Biol. chem., vol. 180, p. 219, 1949.
16. Nachmanson D., Comp. Rend. Soc. Biol., vol. 129, № 33. p. 941, 1938.