

73-50(п. 2) 16

М. Г. АМАДЯН 2

ВЛИЯНИЕ АМИЗИЛА, КВАТЕРОНА И НОВОКАИНА НА АКТИВНОСТЬ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ В ОТДЕЛЬНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ОБРАЗОВАНИЯХ КОЖНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА И ГИПОТАЛАМУСА КРОЛИКОВ*

1

В предыдущих сообщениях [5, 6] нами было показано, что ганглерон и арпенал в дозе 2 мг/кг и эзерин в дозе 0,05 мг/кг при внутривенном введении проявляют избирательное тормозящее действие на активность холинэстеразы (ХЭ) в различных отделах кожно-двигательного анализатора и гипоталамуса кроликов. Снижение активности ХЭ проявляется в разной степени в отдельных исследуемых образованиях мозга. Сроки и сила тормозящего влияния каждого из исследованных препаратов на активность ХЭ являются различными в зависимости от свойств препарата и времени, прошедшего после его введения.

В настоящей работе была поставлена задача изучить влияние амизила, кватерона и новокаина, в разные сроки после их введения, на активность ХЭ в отдельных клеточных образованиях кожно-двигательного анализатора и гипоталамуса кроликов.

Изучение антихолинэстеразных свойств указанных веществ представляется нам важным для выяснения ранее полученных данных в отношении действия ганглерона и арпенала на ХЭ.

В доступной биохимической литературе мы не нашли данных о действии амизила на активность ХЭ нервной ткани. Кватерон, по данным Г. Х. Бунятына и Ц. М. Суджян [15], в дозах 1—3 мг/кг вызывает резкое повышение содержания ацетилхолина в мозгу крыс.

Амизил (хлоргидрат диэтиламиноэтилового эфира бензиловой кислоты), в отличие от ганглерона и арпенала, обладает, в основном, выраженными центральными М-холинолитическими свойствами и успешно применяется как транквилизатор в психиатрии [10, 20]. В Советском Союзе синтезирован в ВНИХФИ.

Кватерон (йодэтилат α , β диметил- γ -диэтиламинопропилового эфира *n*-бутоксibenзойной кислоты) является четвертичным амином, аналогом ганглерона. Он имеет выраженные периферические Н-холинолитические свойства. Применяется в терапии внутренних заболеваний [2]. Синтезирован в Институте тонкой органической химии АН Армянской ССР под руководством акад. АН АрмССР А. Л. Мнджояна.

Новокаин (хлоргидрат диэтиламиноэтилового эфира парааминобензойной кислоты) широко применяется как местноанестезирующий пре-

* Сообщение третье.

парат. Он имеет химическую структуру близкую к ганглерону [1], но отличается от последнего менее выраженными Н-холинолитическими свойствами [17]. В опытах *in vivo* новокаин обнаруживает антихолинэстеразное действие.

Материал и метод исследования в настоящей работе были теми же, что и в предыдущих сообщениях [5, 6]. Работа проведена на половозрелых кроликах самцах и самках весом 2,8—5,0 кг. Препараты применяли в терапевтических дозах: амизил 1 мг/кг, кватерон 2 мг/кг, новокаин 10 мг/кг.

После введения указанных препаратов в ушную вену, поведение кроликов не изменялось. Амизил и новокаин вызывали умеренно выраженное учащение дыхания; при введении кватерона дыхание не изменялось.

Животных забивали через 5, 15, 30, 45 и 60 мин. после введения кватерона и новокаина и через 5, 30, 60 мин., 3, 24 и 72 часа после введения амизила. Выбор таких сроков исследований был продиктован литературными данными о продолжительном тормозящем влиянии амизила на активность моноаминоксидазы мозга кошек (2—24 часа) [11, 14, 31].

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

Результаты исследований. Результаты исследований в виде средних величин из соответствующих серий (по 4—5 опытов) представлены на рис. 1, 2, 3.

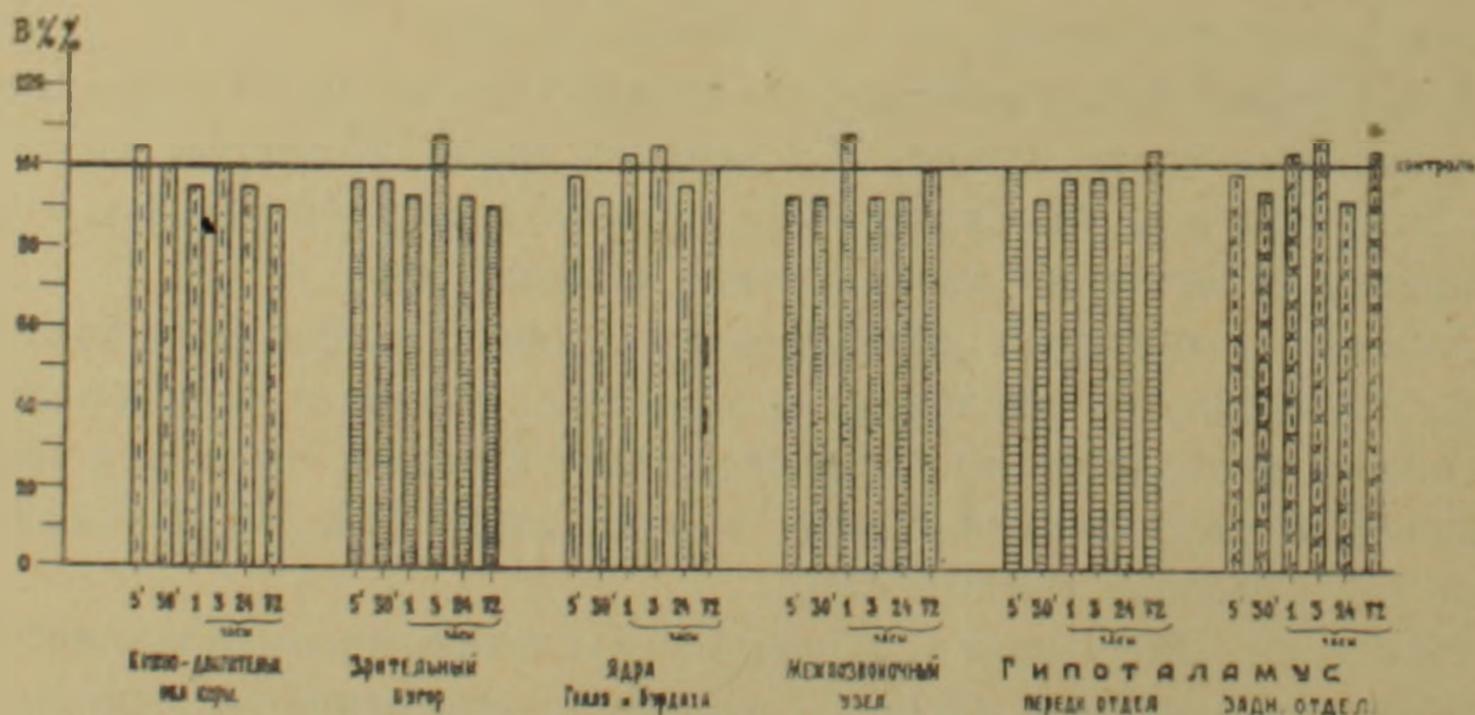


Рис. 1. Активность холинэстеразы в отдельных звеньях кожно-двигательного анализатора и в гипоталамусе кролика после внутривенного введения амизила в дозе 1 мг/кг. По оси абсцисс активность в процентах от контрольного уровня. По оси ординат — время забоя животного после введения препарата (5, 30 м, 1, 3, 24, 72 час.). Группы столбцов слева направо: кожно-двигательная обл. коры (— · — ·); зрительный бугор (· · · · ·); ядра Голля и Бурдаха (— · · · —); межпозвоночный узел (— — — —); гипоталамус, передний отдел (— — —); задний отдел (— х —).

Из данных рис. 1 видно, что после внутривенного введения амизила в дозе 1 мг/кг в течение 72 часов активность ХЭ в исследуемых образованиях мозга находится в пределах контрольного уровня. Из данных рис. 2 следует, что внутривенное введение кватерона в дозе 2 мг/кг не

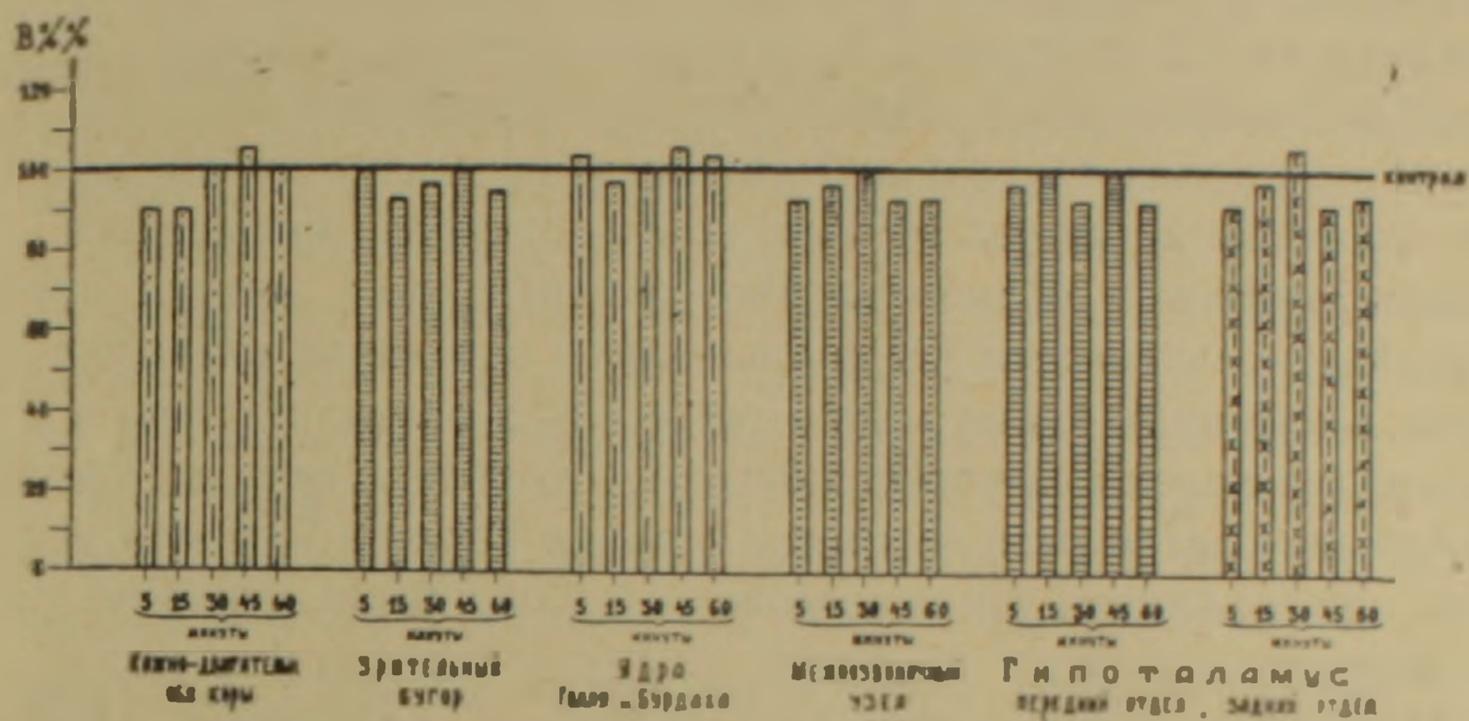


Рис. 2. Активность холинэстеразы в отдельных звеньях кожно-двигательного анализатора и гипоталамуса кролика после внутривенного введения кватерона в дозе 2 мг/кг. Обозначения те же, что на рис. 1.

оказывает влияния на активность ХЭ исследуемых образований мозга (в период 5—60 мин.). Рассмотрение кривых рис. 3 показывает, что новокаин уже через 5 мин. после внутривенного введения оказывает изби-

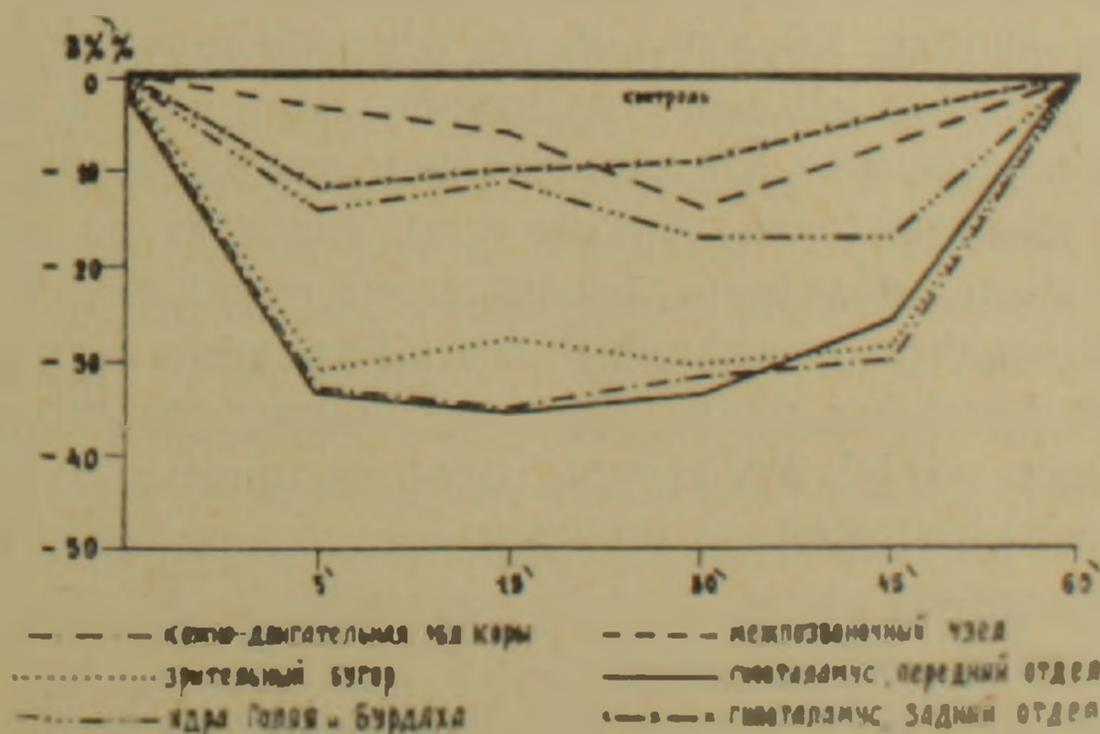


Рис. 3. Влияние новокаина на активность холинэстеразы в отдельных звеньях кожно-двигательного анализатора и в гипоталамусе кролика в зависимости от времени после внутривенного введения в дозе 10 мг/кг. Обозначения те же, что на рис. 1.

рательное тормозящее влияние на активность ХЭ в изучавшихся образованиях мозга. В это время наибольшее снижение активности ХЭ об-

наруживается в корковом конце двигательного анализатора, в переднем отделе гипоталамуса и в вентролатеральных ядрах зрительного бугра (соответственно на 33%, 33% и 31% от нормального уровня). В ядрах Голля и Бурдаха и в заднем отделе гипоталамуса активность фермента снижается в меньшей степени (соответственно на 14 и 12% от нормы). В межпозвоночных узлах активность ХЭ практически не изменяется (снижение на 3% от нормы). Тормозящее действие новокаина на активность ХЭ продолжается в течение 45 мин. В сроки от 5 до 30 мин. в межпозвоночных узлах тормозящий эффект усиливается (снижение активности фермента достигает 14%), а затем начинает уменьшаться.

Статистическая обработка экспериментальных данных показала, что снижение активности ХЭ под влиянием новокаина оказалось достоверным в корковом конце кожно-двигательного анализатора, в вентролатеральных ядрах зрительного бугра и в переднем отделе гипоталамуса. Снижение активности фермента в ядрах Голля и Бурдаха, в заднем отделе гипоталамуса и в межпозвоночных узлах было не во всех случаях достоверным.

Обсуждение результатов. Приведенные в настоящем сообщении данные показывают, что новокаин в отличие от амизила и кватерона оказывает избирательный тормозящий эффект на активность ХЭ в исследуемых образованиях мозга.

Из литературных источников известно, что действие новокаина в организме непродолжительно, через 30 мин. после введения он гидролизует [9]. Результаты этих исследований соответствуют нашим. Латентный период и длительность действия новокаина оказались подобными таковым арпенала, но не ганглерона, как это можно было ожидать, исходя из сходства их строения. Характер избирательности в действии новокаина на активность ХЭ в отдельных исследованных образованиях мозга оказался таким же, как у ганглерона, арпенала и эзерина [5, 6]. Как правило, торможение ХЭ под влиянием новокаина было более значительным в вышележащих образованиях анализатора, коре больших полушарий и зрительном бугре, относительно меньшим в нижележащих образованиях анализатора, ядрах Голля и Бурдаха и почти не проявлялось в межпозвоночных узлах. Сходные результаты получили Вайда, Гроб с сотрудниками [4]. Эти авторы после внутривенного введения крысам диизопропилфторфосфата обнаружили, что активность ХЭ в спинном и продолговатом мозгу снижается в меньшей степени, чем в вышележащем отделе—среднем мозгу.

Возможно, что избирательность действия новокаина, как и ранее испытывавшихся нами препаратов—ганглерона и арпенала—связана с особенностями локализации ХЭ в мозгу. Известно, что ХЭ в мозгу может располагаться как на наружной поверхности клеточных структур, главным образом, в зоне синаптических приборов [22], так и интрацеллюлярно [30].

По данным электронной микроскопии, строение синапсов коры больших полушарий головного мозга наиболее сложно, число их на единицу

площади, по-видимому, больше, по сравнению с синапсами подкорковых образований (кора мозжечка, продолговатого мозга) [24, 25, 28, 29].

В клетках межпозвоночного узла синапсы отсутствуют вовсе и ХЭ, как показывают гистохимические данные [23], локализована в телах нервных клеток. В связи с этим можно предположить, что сильное торможение ХЭ в коре больших полушарий, в основном, обусловлено инактивацией поверхностно расположенного фермента и в первую очередь связанного со структурами синапсов, в то время как мало выраженное торможение ХЭ в межпозвоночных узлах происходит только за счет фермента, локализованного в цитоплазме тел нейронов.

Из литературы известно, что амизил, в отличие от новокаина, ганглерона и арпенала, оказывает незначительный эффект на вегетативные центры. Он вызывает изменения биоэлектрической активности подкорковых структур мозга, по-видимому, блокируя холинергические системы синапсов ретикулярной формации среднего мозга. В то же время Н-холинолитики влияют, в основном, на биоэлектрическую активность коры головного мозга [8]. Полученные нами факты свидетельствуют в пользу того, что холинореактивные системы различных образований головного мозга обладают избирательной чувствительностью к определенным фармакологическим агентам. Предполагается, что в коре головного мозга преобладают никотиночувствительные холинореактивные системы, в то время как в подкорковых образованиях и, в частности, в ретикулярной системе среднего мозга находятся, главным образом, М-холиночувствительные холинергические синапсы [8, 18].

Исходя из изложенного, следовало ожидать, что амизил вызовет торможение ХЭ лишь в переключательных звеньях анализатора, однако по нашим данным под влиянием терапевтических доз амизила активность ХЭ в подкорковых образованиях кожно-двигательного анализатора не изменялась. Это дает основание считать, что амизил действует не на все подкорковые образования мозга в равной степени, в частности он, по-видимому, не эффективен в отношении исследуемых нами специфических ядер двигательного анализатора мозга. Возможно, это связано с тем, что амизил имеет большее влияние на обмен серотонина или какого-либо другого вещества, выполняющего функцию медиатора.

Касаясь результатов исследования действия кватерона, необходимо отметить, что вопрос о центральном влиянии холинолитиков—производных четвертичных аммониевых оснований, до настоящего времени не разрешен. По мнению ряда авторов [12, 13, 16, 23], при превращении третичных аминов в соответствующие четвертичные аммониевые соли, их центральное холинолитическое действие значительно ослабевает. Четвертичные амины плохо проникают через гематоэнцефалический барьер [12, 22]. Показано, что кватерон не изменяет биоэлектрическую активность мозга, не подавляет ареколиновые и никотиновые судороги. По данным Ц. М. Суджян при интраперитонеальном введении кватерона в малых дозах (1 мг/кг) обнаруживается повышенное содержание глюкозы (кора больших полушарий) и ацетилхолина в мозгу крыс [15].

Приведенные литературные данные показывают, что отсутствие влияния кватерона на активность ХЭ исследованных образований мозга кролика в значительной мере следует отнести за счет особенностей молекулярного строения (наличие четвертичного азота). Наши результаты, как нам кажется, не противоречат данным Ц. М. Суджян, поскольку употребляемая нами доза 2 мг/кг (внутривенно) могла превысить дозу, необходимую для проявления антихолинэстеразного действия кватерона. Кроме того возможно, что нарушение ацетилхолинового обмена происходит избирательно, в частности в ретикулярной формации или в других структурах, не исследованных нами, что и было установлено в опытах Ц. М. Суджян при анализе мозга целиком.

Таким образом, полученные нами данные говорят о том, что вещества, проявляющие себя в той или иной мере как Н-холинолитики (ганглерон, арпеназ, новокаин), обладают и выраженными антихолинэстеразными свойствами. Они способны в малых дозах при внутривенном введении вызывать торможение активности холинэстеразы в разной степени и в различных клеточных образованиях кожно-двигательного анализатора и гипоталамуса кролика.

В ы в о д ы

1. Амизил в дозе 1 мг/кг при внутривенном введении не оказывает влияния на активность ХЭ в исследуемых образованиях мозга кролика.

2. Кватерон при внутривенном введении в дозе 2 мг/кг не оказывает влияния на активность ХЭ исследуемых образований мозга кролика.

3. При введении новокаина внутривенно в дозе 10 мг/кг наблюдается избирательное снижение активности ХЭ в исследуемых образованиях мозга. Наибольшее снижение активности фермента характерно для вышележащих отделов двигательного анализатора: коркового конца, вентрального ядра зрительного бугра. В нижележащих отделах — ядра Голля и Бурдаха, межпозвоночные узлы — активность фермента снижалась в малой степени. В переднем отделе гипоталамуса снижение активности ХЭ было выражено больше, чем в заднем отделе.

4. Тормозящее влияние новокаина на активность холинэстеразы в изучаемых образованиях мозга через 5 мин. после введения новокаина проявляется и сохраняется почти в одинаковой степени в течение 45 мин.

Институт мозга АМН СССР
и Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 13.V 1964 г.

Մ. Գ. ԱՄԱԴՅԱՆ

ԱՄԻՉԻԼԻ, ԿՎԱՏԵՐՈՆԻ ԵՎ ՆՈՎՈԿԱՅԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԽՈՒԼԻՆԷՍԹԵՐԱԶԱՅԻ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ՝ ՃԱԳԱՐԻ ՄԱՇԿԱՅԻՆ ԵՎ ՇԱՐԺԻՉ ԱՆԱԼԻԶԱՏՈՐՆԵՐԻ ԱՌԱՆՁԻՆ ԲՋՋԱՅԻՆ ԶԱՆԴՎԱԾՆԵՐՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հետազոտվել է ամիզիլի 1 մգ/կգ, կվատերոնի 2 մգ/կգ և նովոկայինի 10 մգ/կգ դոզաների ազդեցությունը խոլինէսթերազայի (հէ) ակտիվության մակարդակի վրա՝ ճագարի մաշկային և շարժիչ անալիզատորների առանձին բջջային զանգվածներում:

Ամիզիլը և կվատերոնը նշված դոզաներով չեն ազդում ուղեղի նշված բջջային զանգվածների հէ ակտիվության մակարդակի վրա:

Նովոկայինը օրինաչափորեն և բնտրողականորեն իջեցնում է հէ ակտիվության մակարդակը ճագարի մաշկային ու շարժիչ անալիզատորների և հիպոթալամուսի հետազոտված հատվածներում:

Ֆերմենտի ակտիվությունն արգելակվում է ավելի շատ անալիզատորի բարձրադիր հատվածներում, կեղևային բաժնում և տեսողական թմբի բջիջներում: Ուղեղի ցածրադիր հատվածներում՝ Գոլի ու Բուրդախի բջիջներում և հարողնաշարային հանգույցներում հէ արգելակվում է նվազ չափով:

Հիպոթալամուսի առաջնային մասում հէ ակտիվության մակարդակն իջնում է ավելի շատ, քան հիպոթալամուսի հետին մասում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авакян В. М. В кн.: Ганглерон и опыт его клинического применения, 96, Ереван, 1959.
2. Акопян Н. Е., Алексанян Р. А. Фармакология и токсикология, т. 23, 4, стр. 316, 1960.
3. Александрова А. Е. Фармакология и токсикология, т. 25, 6, стр. 672, 1962.
4. Альперн Д. Е. В кн.: Холинергические процессы в патологии, стр. 48, Медгиз, 1963.
5. Амадян М. Г. Изв. АН АрмССР (биол. науки), т. 16, 10, 1963.
6. Амадян М. Г. Изв. АН АрмССР (биол. науки), т. 17, 5, 1964.
7. Бабичев В. А. Фармакология и токсикология, т. 18, вып. 3, стр. 37, 1955.
8. Денисенко П. П. Фармакология и токсикология, т. 25, 1, стр. 8, 1962.
9. Закусов В. В. В кн.: Фармакология, стр. 148, Медгиз, 1960.
10. Лазарев Н. В. В кн.: Руководство по фармакологии, т. 1, стр. 597, Ленинград, 1961.
11. Лукшина Н. И. Вопросы медицинской химии, т. 8, 3, стр. 256, 1962.
12. Машковский М. Д., Альтшулер Р. А. Фармакология и токсикология, т. 25, 2, стр. 168, 1962.
13. Саватеев Н. В. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ, стр. 54, Ленинград, 1957.
14. Старых Н. Т. Бюл. exper. биол. и мед., 10, стр. 76, 1962.
15. Суджян Ц. М. Вопросы биохимии, изд. АН АрмССР, т. 3, стр. 41, 1963.
16. Тараховский М. Л. Фармакология и токсикология, т. 24, 1, стр. 3, 1961.
17. Федорчук Ю. Г. Фармакология и токсикология, т. 15, 6, стр. 55, 1952.
18. Хараузов Н. А. В кн.: Избирательное действие лекарственных веществ на центральную нервную систему, стр. 104, Медгиз, 1958.

19. Чайковская Е. В. Фармакология и токсикология, т. 23, 2, стр. 113, 1960.
20. Швец Ф. В кн.: Фармакодинамика лекарств, т. 1, стр. 422, Братислава, 1963.
21. Bontning S. L., Featherstone R. M. Arch. of Biochem. biophys. v. 61, 89, 1956.
22. Burgen A. S., Chipman L. M. Quart. J. of exper. physiol. and cogn. sciences, v. 37, 1, 61, 1952.
23. Fukuda T., Koelle G. The Journ. yorn. of biophys., bioch. cytol. v. 5, № 3, 33, 1959.
24. Gray E. G. J. of anatomy. v. 93, 4, 420, 1958.
25. Gray E. G. J. of physiol. 145, 2, 25, 1959.
26. Hestrin Sh. J. biol. chem. 180, 219, 1949.
27. Koelle G., Steiner E. C. J. of pharmac. and exper. therap. 18, 4, 420, 1956.
28. Palade G. E. Anatomical record 118, 2, 335, 1954.
29. Palay S. L. J. of biophys. and biochim. cytol. 2, 4, part 2, suppl. 193, 1956
30. Robertis D. E. J. of neurochemistry 9, 23, 1962.
31. Vitek V., Rysanek K. Nature, 186, № 4720, 244, 1960.