

А. Г. ЧИЛИНГАРЯН

ВЛИЯНИЕ МОЛИБДЕНА НА ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ХОЛИНО- И АДРЕНОРЕАКТИВНЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА*

Молибден относится к микроэлементам с широким спектром биологического действия, оказывая существенное влияние на процессы роста и развития как растительного [9], так и животного организма [20, 14]. Известно, что молибден входит в состав ферментов ксантиноксидазы и альдегидоксидазы [25, 17]. Молибден оказывает влияние также на активность щелочной фосфатазы [24], сульфидоксидазы [18] и т. д.

Повышенное содержание молибдена в почве и в кормах растительного происхождения вызывает эндемический токсикоз рогатого скота, известный под названием *teartness* или молибденоз. Это заболевание встречается в Англии [16], в Новой-Зеландии [12], во Флориде [13] и т. д.

Хронический молибденовый токсикоз—молибденоз характеризуется расстройством желудочно-кишечного тракта, огрубением и выпадением шерсти, остеопорозом, поражением суставов, исхуданием и т. д. В возникновении молибденоза большое значение имеет медно-молибденовое соотношение, содержание сульфатов и наличие растворимых форм молибдена в почве. Почвы некоторых районов АрмССР—Анкаван, Каджаран и Дастакерт обогащены молибденом. Установлено, что $\frac{1}{3}$ местного населения этих биогеохимических провинций страдает подагрой. Болезнь является следствием повышения активности ксантиноксидазы, приводящей к нарушению пуринового обмена и накоплению мочевой кислоты в организме [5].

Первые работы относительно влияния молибдена на местный рогатый скот, выполненные на кафедре патологической физиологии Ереванского зооветеринарного института, были направлены на изучение динамики изменения системы ацетилхолин-холинэстеразы, гликогенообразовательной функции печени, динамики изменения кальция, калия, содержания сахара в крови, количества SH-групп и глутатиона при экспериментальном молибденозе овец [3, 4].

Полученные данные и клинические наблюдения позволили авторам заключить, что в патогенезе молибденоза существенную роль играют нарушения, происходящие в вегетативной нервной системе.

Настоящая работа предпринята с целью изучения влияния молибдата натрия $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ на периферические холино- и адренореактивные системы организма. В последующем изложении будем называть—молибденом.

* Сообщение 2-ое.

Материал и метод исследований

Опыты (28) ставились на кошках, наркотизированных гексеналом из расчета 100 мг на 1 кг живого веса, внутривенно. Гепарин для предупреждения свертывания крови вводился из расчета 500 ед. на кг живого веса. Кровяное давление записывали в сонной артерии ртутным манометром, дыхание—трахеотомической трубкой, соединенной с капсулой Маррея. Сокращения 3 века регистрировали посредством рычажка Энгельмана.

В качестве стимулятора М-холинореактивных систем использовали ацетилхолин (0,3—0,4 μ г) и раздражение n. vagus (3v. 1 сек). Для стимуляции Н-холинореактивных систем симпатических ганглиев использовались субехолином (корконию, Д₆)—30 μ г — синтезированным в ИТОХ АН АрмССР А. Л. Мнджояном и др. [6]. Для стимуляции β -адренореактивных систем применяли изадрин—20 μ г. Стимуляцию α -адренореактивных систем производили норадреналином (4—30 μ г) и раздражением преганглионарных волокон шейного симпатического нерва 0,5v 1 сек., или 0,5v 0,5 сек.

Все испытуемые средства готовились на дистиллированной воде и вводились в бедренную вену посредством канюли. В опытах изучалось влияние молибдена на М-Н-холинореактивные системы и на α - β -адренореактивные системы организма. В части опытов (11) изучалось влияние молибдена на изолированное сердце лягушки по Штраубу. С целью получения одинаковой концентрации испытуемых препаратов, в канюлю добавлялся раствор Рингера с тем расчетом, чтобы его объем в канюле во время систолы сердца равнялся 0,5 мл.

Способ введения испытуемых средств во всех опытах был одинаковым: 0,1 мл соответствующего раствора вводился в канюлю в период диастолы. После регистрации соответствующей реакции производилось двух-трехкратное промывание сердца свежим раствором Рингера.

Результаты

В опытах на кошках изучалось влияние молибдена на периферические М-Н-холинореактивные [1] и α - β -адренореактивные [8] системы организма. Введение молибдена в дозах 50 мг/кг и выше вызывало выраженное и продолжительное уменьшение прессорного действия норадреналина.

Реакция на Д₆ (субехолин), изадрин и раздражение n. vagus со стороны кровяного давления, а также сокращение 3 века в ответ на раздражение преганглионарных волокон шейного симпатического нерва, не подвергались существенным изменениям. Но в последующем, по ходу опыта наблюдалось резкое уменьшение величины сокращения 3-го века в ответ на раздражение преганглионарных волокон шейного симпатического нерва.

Если норадреналин до введения молибдена вызывал повышение кровяного давления до 120 мм ртутного столба, то после введения молибдена в дозе 50 мг/кг—прессорный эффект норадреналина составлял около 50% от исходной величины и не восстанавливался в течение 20 мин. На 120 мин., после введения молибдена, наблюдалось резкое уменьшение сокращения 3 века в ответ на раздражение преганглионарных волокон шейного симпатического нерва (рис. 1).

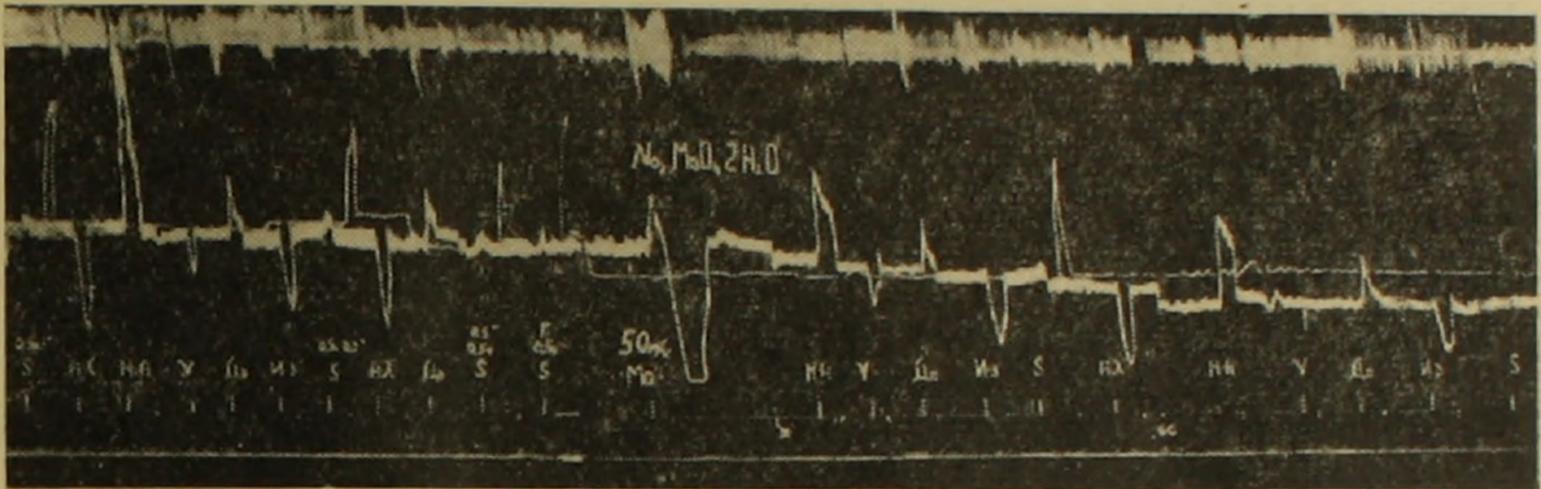


Рис. 1. Опыт на наркотизированной кошке. Сверху вниз: запись дыхания, кровяного давления, тонуса 3-го века, отметки внутривенных введений препаратов, раздражение нервов, остановки и отметки времени (5 сек.). Н-А — норадреналин в дозе — 5 μ г, Д₆ — субехолин в дозе — 30 μ г, ИЗ — изадрин в дозе — 20 μ г, v — раздражение — 4v; 1,5 сек., s — раздражение преганглионарных волокон шейного симпатического нерва.

Введение молибдена в дозе 25 мг/кг сопровождалось не гипотензией, а небольшим повышением кровяного давления. При этом в опытах отмечено некоторое усиление прессорного действия норадреналина, сопровождающееся усилением сердечных сокращений. Представляет значительный интерес наблюдаемое в опытах стойкое повышение тонуса 3-го века. Кроме того, введение молибдена в дозе 25 мг/кг вызывало увеличение гипотензивного действия ацетилхолина. Нередко, вслед за ацетилхолиновой гипотензией наблюдалось значительное повышение кровяного давления, чего не отмечалось в опытах до введения молибдена (рис. 2).

В опытах на изолированном сердце лягушки изучалось влияние молибдена на положительный инотропный эффект норадреналина. Введение молибдена в концентрации $5 \cdot 10^{-2}$ (0,1 мл) вызывало аритмию и в течение 180 мин. весьма значительное уменьшение положительного инотропного действия норадреналина на изолированное сердце лягушки (рис. 3).

Введение молибдена в концентрации $5 \cdot 10^{-3}$ (0,1 мл) вызывало в течение 20 мин. стойкое увеличение амплитуды сердечных сокращений и усиление положительного инотропного действия норадреналина (примерно на 20%), (рис. 4).

Обсуждение полученных результатов

Изучая влияние молибдена на периферические М-Н-холинореактивные и α - β -адренореактивные системы кошек, мы установили, что вве-

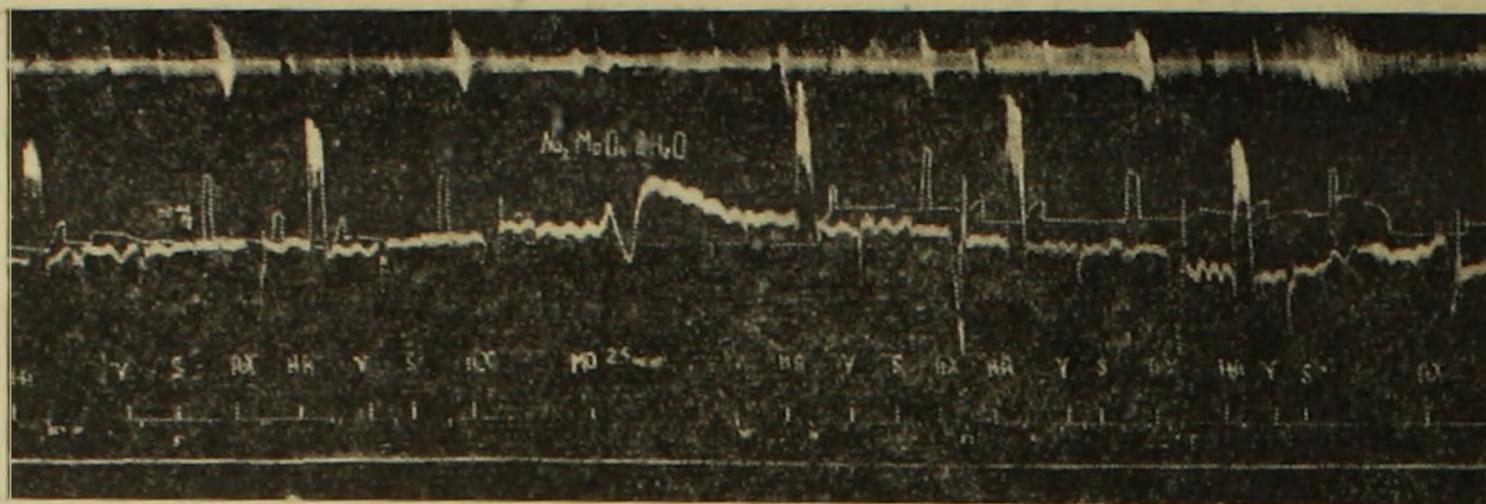


Рис. 2. Опыт на наркотизированной кошке. Сверху вниз: запись дыхания, кровяного давления, тонуса 3-го века, отметки внутривенных введений препаратов, раздражение нервов, остановки и отметки времени (5 сек.). Н-А — норадреналин в дозе — 4 μ г, А-Х — ацетилхолин в дозе — 4 μ г, s — раздражение преганглионарных волокон шейного симпатического нерва — 0,5v, 1 сек. v — раздражение n. vagus — 3v, 1 сек.

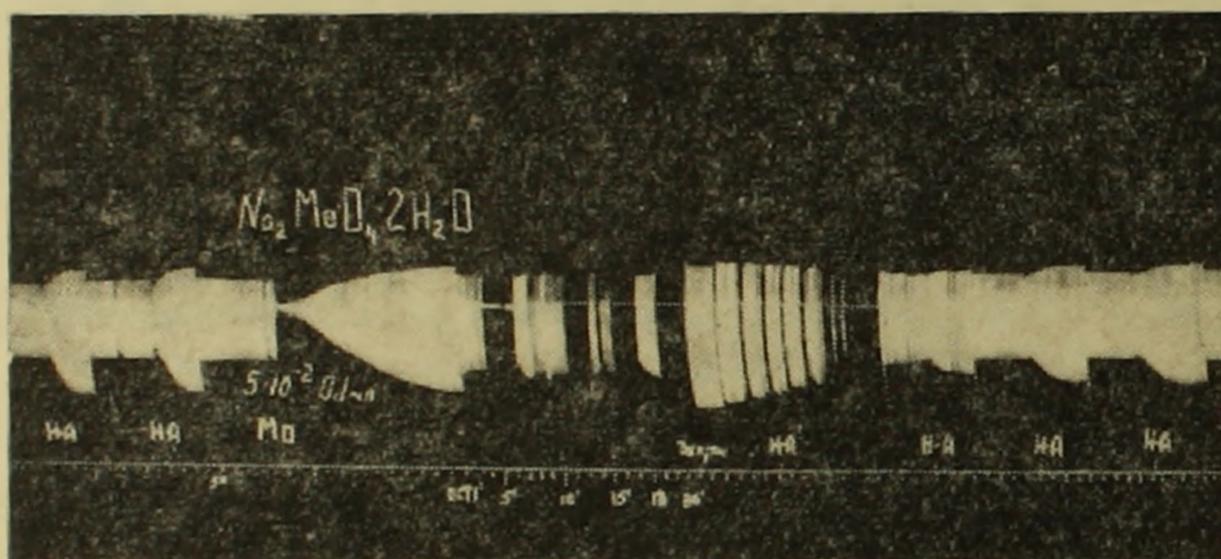


Рис. 3. Опыт на изолированном сердце лягушки. Сверху вниз: запись изолированного сердца лягушки, отметки введений препаратов и остановки в минутах. Н-А — норадреналин в концентрации $1 \cdot 10^{-11}$, 0,1 мл, Мо — молибдат натрия в концентрации $5 \cdot 10^{-2}$, 0,1 мл.

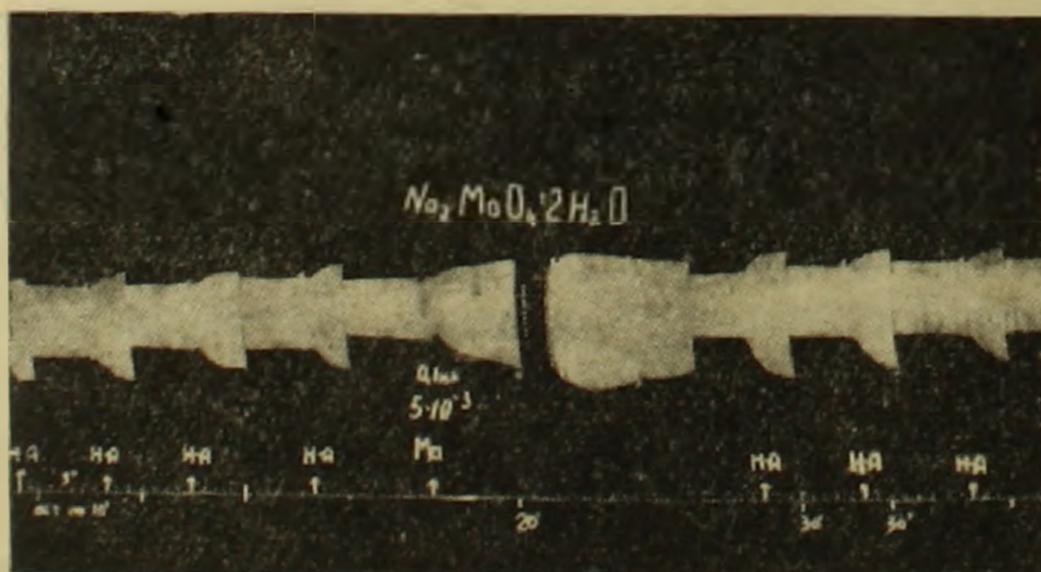


Рис. 4. Опыт на изолированном сердце лягушки. Сверху вниз: запись изолированного сердца лягушки, отметки введений препаратов и остановки в минутах. Н-А — норадреналин в концентрации $1 \cdot 10^{-11}$ 0,1 мл, Мо — молибдат натрия в концентрации $5 \cdot 10^{-2}$ 0,1 мл.

дение молибдена в дозе 25 мг/кг приводит к некоторому повышению кровяного давления. Кроме того, наблюдалось усиление прессорного действия норадреналина, стойкое и продолжительное повышение тонуса 3-го века, а также усиление гипотензии, вызываемой введением ацетилхолина.

Еще в 1937 г. Кенон и Розенблют [11] писали на примере 3-го века, что ответ является функцией концентрации медиатора. В наших опытах адренопотенцирующее, а равно и вегетопотенцирующее действие молибдена можно объяснить двояко: возможно, что малые дозы молибдена в какой-то мере, либо увеличивают выход медиаторов вегетативной нервной системы, в частности, симпатина из соответствующих депо, либо тормозят активность ферментов аминоксидазы и холинэстеразы. Кроме того, можно предполагать, что молибден обладает способностью повышать чувствительность периферических адрено- и холинореактивных систем.

Следует отметить, что после введения молибдена в дозе 25 мг/кг, вслед за ацетилхолиновой гипотензией, наступало обратное повышение кровяного давления, вероятно, вследствие включения механизмов, способствующих выделению норадреналина [15]. В опытах на изолированном сердце лягушки было установлено, что молибден в концентрации $5 \cdot 10^{-3}$ 0,1 мл оказывает не только положительное инотропное действие, но и усиливает действие норадреналина. Если молибден в дозе 25 мг/кг потенцирует эффекты норадреналина и раздражения симпатического нерва, то введение его в дозах 50 мг/кг и выше, наоборот, приводят к выраженной гипотензии и на продолжительное время подавляют прессорное действие норадреналина; сокращение 3-го века при раздражении преганглионарных волокон шейного симпатического нерва, а также гипотензивное действие раздражения n. vagus. При этом реакция века снимается значительно позже, чем прессорные эффекты норадреналина.

В этих же опытах нами было установлено, что введение молибдена в вышеприведенных дозах не подавляет Н-холинореактивные системы симпатических ганглиев и не оказывает β -адренолитического действия.

Способность молибдена в дозах 50 мг/кг и выше уменьшать прессорное действие норадреналина и сокращения 3-го века в ответ на раздражение преганглионарных волокон шейного симпатического нерва свидетельствуют об умеренном, но продолжительном α -адренолитическом действии молибдена. α -адренолитическое действие указанных доз молибдена, как и большинства известных α -адренолитиков, вероятно, объясняется их способностью конкурировать с медиатором в области рецепторов концевой пластинки мышечных клеток [10]. Кроме того, возможно, что молибден в дозах 50 мг/кг и выше подавляет интенсивность обменных процессов в самих адренореактивных системах, уменьшая тем самым его чувствительность к экзо- и эндогенному норадреналину.

Опыты на изолированном сердце лягушки показали, что молибден в концентрации $5 \cdot 10^{-2}$ 0,1 мл не только угнетает сердечную деятельность, но и подавляет положительное инотропное действие норадрена-

лина. Способность подавлять положительное инотропное действие норадреналина на изолированном сердце лягушки является одним из характерных черт аденолитиков: алкалоидов спорыньи [19], производных бензодиазепина [22], дибенамина и тропифена [2] и др.

Результаты проведенных опытов полностью совпадают с данными полученными сотрудниками нашей лаборатории [3, 4]. Ими установлено что при экспериментальном молибденозе овец происходит значительное изменение в гликогенообразовательной функции печени, в содержании сахара и в динамике кальция крови. Дача молибдена (*per os*) в количестве 300 мг характеризуется увеличением процентного содержания сахара в крови и, наоборот, в больших количествах порядка 1 г и выше молибден приводит к снижению содержания сахара крови.

Заслуживают внимания результаты, полученные М. И. Митюшовым [7], показавшие влияние глюкозы как на освобождение медиаторов, так и на чувствительность тканей к этим медиаторам и данные ряда авторов [21, 23] относительно способности аденолитиков снижать уровень сахара в крови и резко подавлять гипергликемическое действие адреналина.

В ы в о д ы

1. Введение молибдата натрия в дозе 25 мг/кг сопровождается умеренным повышением кровяного давления.
2. Молибдат натрия в дозе 25 мг/кг приводит к стойкому и продолжительному повышению тонуса 3-го века, усилению прессорного действия норадреналина и гипотензии, вызываемой введением ацетилхолина.
3. Молибдат натрия в дозе 50 мг/кг и выше вызывает значительное уменьшение прессорного действия норадреналина и сокращения 3-го века в ответ на раздражение преганглионарных волокон шейного симпатического нерва.
4. Молибдат натрия в концентрации $5 \cdot 10^{-3}$ оказывает положительное инотропное действие, а также усиление положительного инотропного действия норадреналина на изолированное сердце лягушки.
5. Молибдат натрия в концентрации $5 \cdot 10^{-2}$ приводит к аритмии и к значительному уменьшению положительного инотропного действия норадреналина на изолированном сердце лягушки.
6. Молибдат натрия в дозе 25 мг/кг повышает чувствительность и возбуждает периферические образования вегетативной нервной системы, в особенности α -адренореактивные системы организма, а в дозах 50 мг/кг и выше оказывает умеренное, но продолжительное α -адренолитическое действие.

Ա. Հ. ՉԻԼԻՆԴԱՐՅԱՆ

ՄՈԼԻԲԴԵՆԻ ԱԶԿԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿԵՆԴԱՆԻ ՕՐԳԱՆԻԶՄԻ ՊԵՐԻՖԵՐԻԿ ԽՈԼԻՆՈ-ԵՎ ԱԴՐԵՆՈՒՅԱԿՏԻՎ ՍԻՍՏԵՄՆԵՐԻ ՎՐԱ

(Հաղորդում II)

Ա մ փ ո փ ու մ

Գրական տվյալներից հայտնի է, որ մոլիբդենը ակտիվ մասնակցություն ունի կենդանի օրգանիզմի նյութափոխանակության մի շարք ֆունկցիաներում: Այսպես, բազմաթիվ հետազոտություններում ապացուցված է, որ մոլիբդենը ակտիվացնում է ֆերմենտատիվ պրոցեսները՝ ազդելով քսանտինօքսիդազայի, ալդեհիդ օքսիդազայի, հիմնային ֆոսֆոսուազայի, սուլֆիդօքսիդազայի ակտիվության վրա:

Հայտնի է, որ Հայկական ՍՍՌ-ի մի շարք շրջաններում (Հրազդանի, Ղափանի, Սիսիանի) գտնվում են մոլիբդենով հարուստ բիոգեոքիմիական վայրեր:

Ուսումնասիրությունները ցույց են սովել, որ նշված շրջանների տեղամասերի (Հանքավան, Քաջարան, Դաստակերտ) բնակչության մոտավորապես 30%-ի մոտ նկատվում են նյութափոխանակության խանգարումներ, որոնք, մասնավորապես, արտահայտվում են պոդագրայի երևույթներով:

Մոլիբդենի մեծ քանակները յուրահատուկ ազդեցություն են թողնում նաև եղջերավոր կենդանիների վրա, առաջացնելով մոլիբդենային թունավորում՝ մոլիբդենախտ, որը արտահայտվում է, գլխավորապես, նրանց ստամոքսաաղիքային տրակտի ֆունկցիայի խանգարումով և մթերատվության իջեցումով: Ելնելով վերոհիշյալից, վերջին տարիներս Երևանի անասնաբուժական-անասնաբուժական ինստիտուտի ախտաբանական ֆիզիոլոգիայի ամբիոնը, պրոֆ. Մ. Ս. Գրիգորյանի գլխավորությամբ, կատարում է մի շարք գիտահետազոտական աշխատանքներ՝ եղջերավոր կենդանիների մոլիբդենախտի ախտածնությունը պարզաբանելու ուղղությամբ:

Այդ ամբիոնի լաբորատորիայում ապացուցված է, որ մոլիբդենախտի ախտածնության մեջ մեծ տեղ են դրավում կենդանու վեգետատիվ նյարդային համակարգության խանգարումները:

Ներկա աշխատությունը հանդիսանում է նշված ամբիոնի ուսումնասիրությունների մի մասը և ընդգրկում է մոլիբդատ նատրիումի ազդեցությունը օրգանիզմի պերիֆերիկ խոլինո- և ադրենոռեակտիվ համակարգերի վրա:

Այդ նպատակով փորձերը դրվել են նարկոզի ենթարկված կատուների և գորտերի մեկուսացված սրտերի վրա:

Մեր հետազոտությունների հիման վրա կարելի է անել հետևյալ հիմնական եզրակացությունները.

1. Մոլիբդատ նատրիումը 25 մգ/կգ ներերակային ներարկման դեպքում առաջ է բերում կատուների արյան ճնշման շափավոր բարձրացում, 3-րդ կուպի տոնուսի ուժեղացում, նորադրենալինիպրեսոր և ացետիլխոլինի դեպրեսոր ազդեցությունների ուժեղացում և ընդհակառակը, 50 մգ/կգ ներերակային ներարկման ժամանակ նկատվում է վերոհիշյալ էֆեկտների թուլացում:

2. Գորտի մեկուսացված սրտի վրա մոլիբդատ նատրիումի $5 \cdot 10^{-3}$ լուծույթը առաջացնում է դրական ինոտրոպ ազդեցություն, իսկ $5 \cdot 10^{-2}$ լուծույթը

առաջացնում է գորտի սրտի աշխատանքի առիթմի և զգալիորեն նվազեցնում է նորադրենալինի դրական ինոտրոպ ազդեցությունը:

3. Մեր հետազոտությունները ցույց են տվել, որ մոլիբդատ նատրիումի 25 մգ/կգ զոզան բարձրացնում է վեգետատիվ նյարդային համակարգության պերիֆերիկ հատվածների զգայությունը, իսկ 50 մգ/կգ և ավելի մեծ զոզանները, ընդհակառակ, առաջ են բերում ոչ լրիվ, բայց երկարատև ադրենոլիտիկ ազդեցություն:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Анничков С. В., Гребенкина М. А. Бюл. эксп. биол. и мед. 22, 3, 9, 28, 1946.
2. Авакян В. М., Чилингарян А. Г. Изв. АН АрмССР, XVI (хим. науки), 12, 3, 1963.
3. Григорян М. С., Брутян А. С. Материалы докладов Всесоюзной научно-исследовательской конференции, посвященной 90-летию Казанского вет. ин-та, 370, Казань, 1963.
4. Григорян М. С., Брутян А. С. Журнал Изв. Мин. производства и заготовок с/х продуктов АрмССР, 10, 109, 1963.
5. Ковальский В. В., Яровая Г. А., Шмавонян Д. М. Жур. общ. биол. 22, 3, 179, 1961.
6. Мнджоян А. Л., Мнджоян О. Л., Гаспарян О. Е. Доклады АН Арм. ССР, 19, 5, 143, 1954.
7. Матюшов М. И. Бюл. эксп. биол. и мед. 33, 6, 3, 1952.
8. Ahlquist R. P. Am. J. Physiol. 153, 586, 1948.
9. Arnon D. Y., Stout P. R. Plant. Physiol. 14, 599, 1939.
10. Burn J. H., Robinson J. Brit. J. Pharmacol. 6, 110, 1951.
11. Connon W. a., Rosenblueth A. Am. J. Physiol. 119, 221, 1937.
12. Cunningham Y. J. Sumposium on Copper Metabolism, 246, 1950.
13. Davis Y. K. in Mc Elroy W. D. a. Glass B. цит. по E. C. De Renzo, E. Kaleita, P. G. Heytler, J. J. Oleson, B. L. Hutchings a. J. H. Williams. Arch. Biochem. Bioph. 45, 247, 1953.
14. Ellis W. C., Pfander W. H., Muhrer M. E. a. Pickett E. E. J. Anim. Sci 17, 180, 1958.
15. Euler U. S. Ann. Yntern. Med. 41, 14, 699, 1954.
16. Ferguson W. S., Lewis A., Watson S. J. Agr. Sci, 33, 44, 1943.
17. Mahler H. R., Mackler B., Green D. E., Bock R. M. J. Biol. Chem. 210, 465, 1954.
18. Mills C. F., Monty K. J., Ychihara A., Pearson P. B. in preparation. цит. по Насон А. Микроэлементы 350, М., 1962.
19. Nickerson M. J. Pharm. Exp. Therop. 95, 4, 1949.
20. Reid R. L., Kurnick A. A., Svacha R. L. a., Couch G. R. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 93, 245, 1956.
21. Rothlin E. Klin. Wschr. 4, 1437, 1925.
22. Shen T. C. C. R. Soc. Biol. 124, 274, 1936.
23. Spühler O. Schweiz. med. Wschr. 77, 28, 1947.
24. Van Reen R. Arch. Biochem. Biophys. 53, 77, 1954.
25. Westerfeld W. W., Richert D. A. J. Biol. Chem. 184, 163, 1950.