ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ԶԵԿՈՒՅՑՆԵՐ
ДОКЛАДЫ АКАДЕМИИ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР
XXXI 1960 5

ФАРМАКОЛОГИЯ

С. А. Мирзоян, чл.-корресп. АН Армянской ССР, и С. В. Довлатян

# Влияние ганглиолитиков на содержание тканевых сульфгидрильных групп

(Представлено 8. VII 1960)

Изучение метаболической природы действия лекарственных веществ в различных звеньях рефлекторной дуги, а также в эффекторных органах представляет собой одну из важных задач современной фармакологии.

В последнее время достигнут успех в изучении химического механизма действия некоторых холиномиметических и холинолитических средств. Значение тканевых сульфгидрильных групп в осуществлении действия ацетилхолина и блуждающего нерва показано работами Х. С. Коштоянца (1), Х. С. Коштоянца и Т. М. Турпаева (2), Т. М. Турпаева (3, 4, 5), Т. М. Турпаева и С. Н. Нистратовой (6), С. Н. Нистратовой (7).

Влияние аденозинтрифосфорной кислоты на передачу возбуждения в шейном ганглии в условиях действия ганглиолитиков и способность ганглиоблокаторов изменять содержание фосфорных фракций в верхнем шейном ганглии обнаружено в лаборатории В. В. Закусова и Н. Б. Высоцкой (8, 9).

В предыдущих исследованиях С. А. Мирзояном, С. В. Довлатяном и Т. Г. Мовсесян (10), С. А. Мирзояном и С. В. Довлатяном (11) были приведены данные о влиянии тиоловых групп на передачу возбуждения в межнейронных синапсах, об антагонизме между сульфгидрильными группами и ганглиоблокирующими веществами в их действии на симпатические ганглии и ганглии кишечных волокон блуждающего нерва. Изучалось действие ганглиолитиков на реактивность тканевых тиоловых групп.

В экспериментальной части настоящей работы приводятся результаты опытов влияния ганглиолитиков на содержание тканевых сульфгидрильных групп.

*Методика исследования.* Объектом для изучения в наших опытах служили верхний шейный ганглий и ганглии кишечных волокон блуждающего нерва кошек. Опыты проводились в условиях введения ганглиолитиков в общий кровоток. В серии экспериментов изучение действия ганглиоблокаторов проводилось при перфузии верхнего шейного ганглия и изолированной кишечной петли.

Состояние передачи в шейном ганглии контролировалось по реакции третьего века кошки, фарадизацией преганглионарного волокна симпатического нерва, а проведение возбуждения в парасимпатических ганглиях кишечной петли контролировалось по моторной реакции кишки в ответ на электрическое раздражение кишечных волокон блуждающего нерва.

Количественное определение тканевых сульфгидрильных групп производилось в гомогенизированных тканях из шейного ганглия и кишечной петли методом амперометрического титрования раствором двухлористой ртути, разработанным Кольтгофом, Стриксом и Морреном ([12]).

Изучению подвергались гексоний, ганглерон, пентамин, никотин, корконий.

Исследования проведены следующим образом.

Предварительно, до изучения действия ганглиолитиков на количественные колебания тканевых сульфгидрильных групп устанавливалось содержание свободных SH-групп в тканях левого и правого ганглиев и в нескольких навесках тканей из одной и той же части кишечной трубки в норме.

В опытах с регистрацией сокращения третьего века раздражением преганглионарного симпатического ствола получали исходные уровни моторной реакции мигательной перепонки. Затем контрольный ганглий вырезался. Вслед за этим в общий кровоток вводился ганглиолитик в дозах, вызывающих значительное затруднение или блокаду передачи возбуждения в ганглионарных синапсах, которые контролировались электрическим раздражением преганглионарного шейного симпатического нерва. Через 8—10 минут после введения препарата ганглий брался на исследование.

Аналогичным образом выполнялись экспериментальные исследования с регистрацией моторной функции кишечника у кошек в ответ на электрическое раздражение кишечных волокон блуждающего нерва.

В опытах с введением ганглиолитиков в ток перфузионной жидкости верхнего шейного ганглия контролем служили интактные противоположные симпатические узлы, а при изолировании кишечной петли опыты проводились в таком порядке: после изолирования кишечника от общего круга кровообращения и регистрации эффектов электрического раздражения кишечных волокон блуждающего нерва быстро вырезалась навеска тканей из кишечной трубки для контрольного определения свободных SH-групп. То же самое производилось после введения в ток перфузионной жидкости ганглиолитиков в концентрациях, вызывающих значительное затруднение или блокаду ганглионарной передачи и торможение ритмических сокращений кишечной петли.

*Собственные исследования.* Результаты исследований показывают, что введение в соответствующих дозах ганглиолитиков в общий кровоток и в ток перфузионной жидкости верхнего шейного ганглия и кишечной петли раньше всего прерывает проведение возбуждения в

вегетативных ганглиях, не оказывая в отношении кишечной петли заметного действия на функцию Ауэрбаховского сплетения, что находит выражение в устранении перистальтических сокращений и сохранении ритмики кишечника.

Введением ганглиоблокаторов в более высоких концентрациях наряду с блокированием ганглионарной передачи в верхнем шейном ганглии и ганглии кишечных волокон блуждающего нерва обнаруживается в большинстве случаев падение тонуса и подавление амплитуды ритмических сокращений. Обращает на себя внимание то, что в отдельных опытах под влиянием некоторых ганглиолитиков в момент введения их в кровеносные сосуды перфузируемой тонкой кишечной петли в начальной фазе наступает возбуждение с увеличением амплитуды волны ритмического сокращения и повышением тонуса, между тем, как выраженная фаза—угнетение с расслаблением гладкой мускулатуры является характерной особенностью действия ганглиолитиков.

Оценивая результаты исследования моторной реакции мигательной перепонки и кишечной петли с одновременным изучением содержания тканевых сульфгидрильных групп, в гомогенатах обнаруживается, что существует определенная зависимость между функциональным состоянием органов и их биохимической характеристикой.

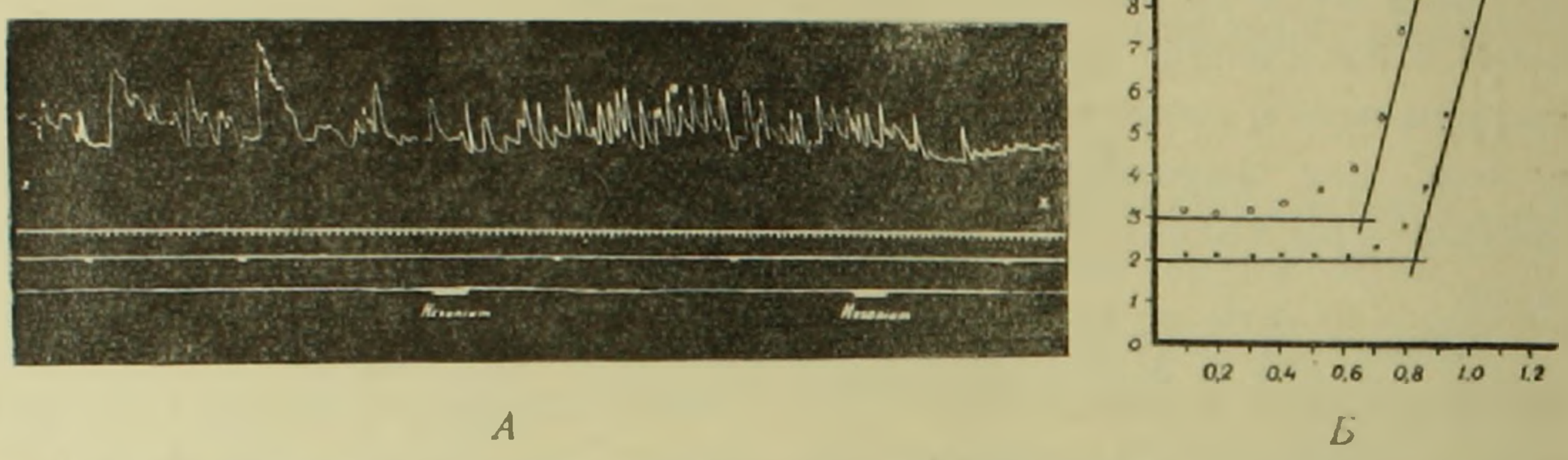
Оказывается, что ганглиоблокирующие вещества наряду с блокированием ганглионарной передачи в верхнем шейном узле и в парасимпатических узлах кишечника и подавлением амплитулы ритмических сокращений кишечной петли оказывают действие на содержание тканевых сульфгидрильных групп.

На фиг. 1*А* представлена кимограмма с записью ритмических сокращений кишечной петли и эффекты раздражения кишечных волокон блуждающего нерва до и после введения 1:100000 и 1:50000 гексония в кровеносные сосуды перфузируемой трубки. Вслед за латентным периодом в 30 секунд обнаруживается небольшое повышение тонуса и некоторое увеличение амплитуды волн ритмических сокращений и в ответ на раздражения волокон блуждающего нерва наблюдаются едва заметные тонические сокращения. Повторное введение гексония в ток перфузионной жидкости в концентрации 1:50000 оказывает подавляющее действие на функцию кишечника и совершенно исчезает моторная реакция петли на фарадизацию кишечных волокон блуждающего нерва.

На фиг. 1*Б* приведена кривая меркуриметрического титрования SH-групп в гомогенатах кишечного отрезка до и после введения гоксония в ток перфузионной жидкости. Кривая, состоящая из трех частей—горизонтальный отрезок соответствует полному связыванию ионов ртути с сульфгидрильными группами, когда прибавление ионов ртути не изменяет величины диффузионного потенциала. Второй отрезок кривой (начало подъема)—выражает частичное связывание ионов $Hg^{++}$ и, наконец, третий отрезок кривой титрования (прямая ли-

ния)—показывает прямую пропорциональную зависимость между количеством прибавленной ртути и величиной диффузного потенциала, когда полностью блокированы сульфгидрильные группы.

По данным Кольтгофа, Стрикса и Моррена точка пересечения продолжения линий первой и третьей части кривой соответствует




*А* *Б*

Фиг. 1. *А* —Сокращение кишечника при раздражении волокон блуждающего нерва до и после введения в ток перфузионной жидкости гексония 1:100000 и 1:50000.

Кривая сверху вниз: запись сокращения кишечника, отметчик электрического раздражения волокон блуждающего нерва, отметчик введения в ток перфузии фармакологических агентов, отметчик времени—один удар в 3 секунды. Х—моменты взятия пробы для количественного определения тканевых SH-групп. *Б*—Кривая меркуриметрического титрования тиоловых групп в кишечном гомогенате до и после введения гексония. *К*—Контрольный опыт. *О*—Опыт после введения гексония.

количеству сулемы, истраченной на титрование. При титровании гомогената кишечника до и после введения в ток перфузионной жидкости гексония получаются неодинаковые кривые. В гомогенате после действия гексония плато очень небольшое, подъем кривой начинается значительно раньше, чем в контрольном опыте, выражено увеличение диффузного тока и образование прямой линии, наклонной к оси абсцисс.

Все это свидетельствует о том, что в условиях взаимодействия гексония с тканевыми микроструктурами, SH-группы становятся менее реактивными для вступления в химическую связь с ионами ртути. Полученные данные в пересчете на 100 *мг* сырой ткани показывают, что в гемогенате контрольной пробы содержится 0,80 μ M монотиоловых соединений, а под влиянием гексония общее количество SH-групп уменьшается и достигает 0,66 μ M монотиоловых соединений, т. е. понижается на 14%.

В опытах с введением в ток перфузионной жидкости ганглерона обнаруживается последовательность блокирования парасимпатических, симпатических узлов и Ауербаховского сплетения. Установлено, что препарат в концентрациях 1:10000—1:20000 оказывает действие на пе-

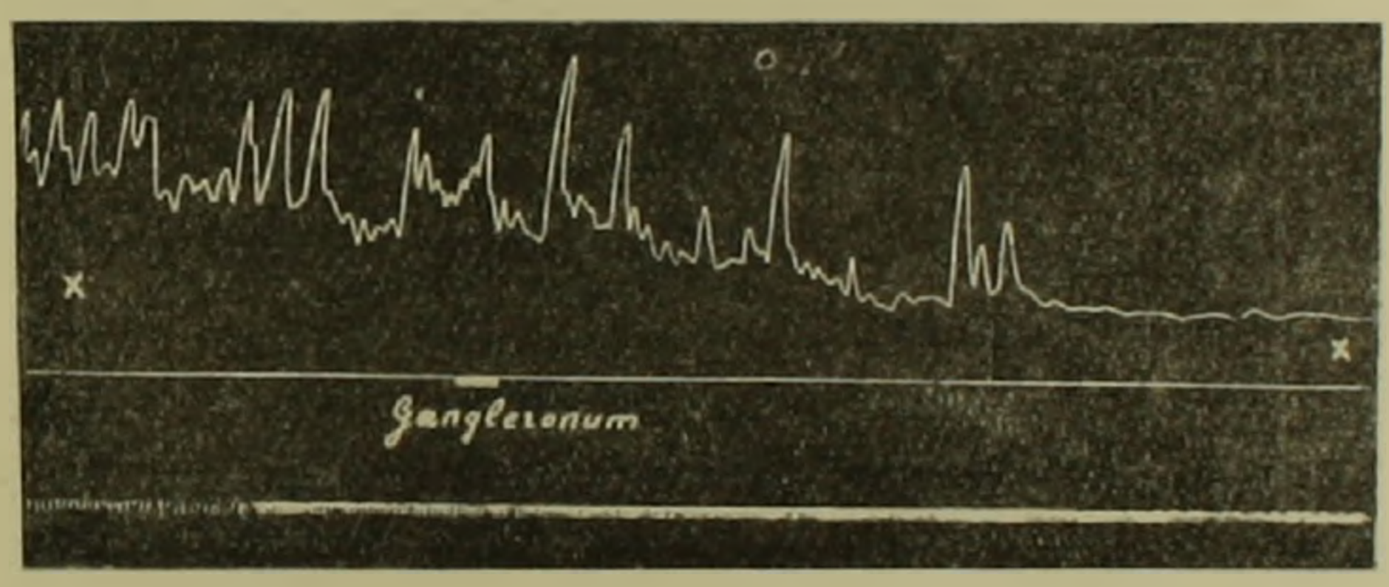
редачу возбуждения в межнейронных синапсах вегетативных ганглиев, почти не влияет на функцию Ауербаховского сплетения, и это находит выражение в устранении перистальтических сокращений и сохранении ритмики кишечного отрезка.

Перфузия ганглерона в концентрациях 1:5000—1:6000 вызывает подавление ритмических сокращений и расслабление мускулатуры.

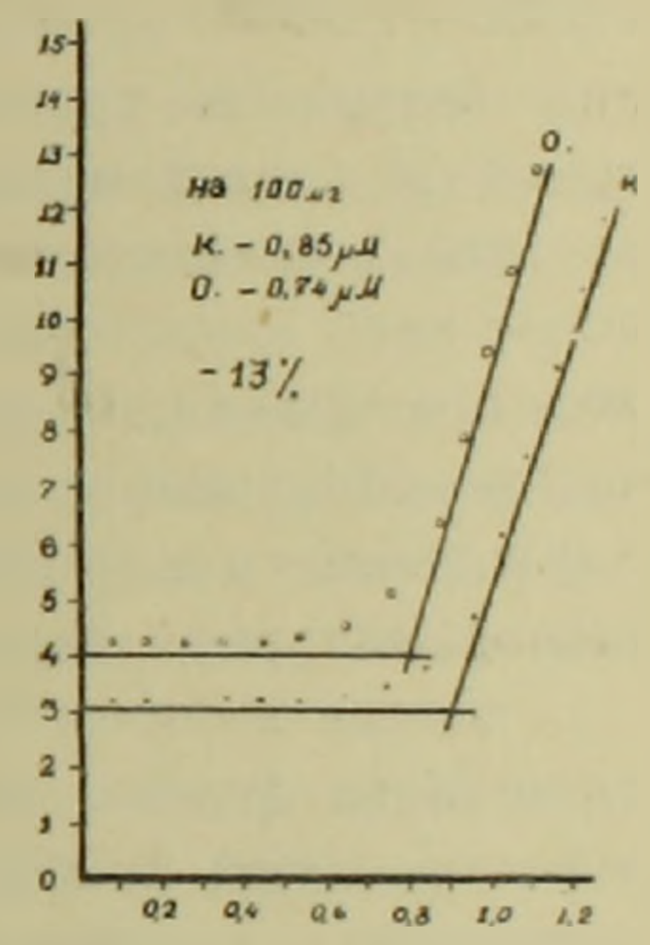
Сопоставляя эффекты ганглерона на моторную активность кишечного отрезка с изменением SH-групп, в тканях также отмечается зависимость между функциональным состоянием органа и его биохимической характеристикой.

На фиг. 2*А* представлен случай, когда подведение через сосудистое русло ганглерона в концентрации 1:6000 после латентного периода в 36 секунд ведет к резкому расслаблению мускулатуры и почти прекращению ритмических сокращений.

К фиг. 2*Б* представленная кривая меркуриметрического титрования тканевых сульфгидрильных групп в гомогенатах кишечного отрезка до и после введения ганглерона иллюстрирует заметное уменьшение




*А*




*Б*

Фиг. 2. *А*—Сокращение кишечника до и после введения в ток перфузии ганглерона 1:6000.

Кривая сверху вниз: запись сокращения кишечника, отметчик введения в ток перфузии фармакологических агентов, отметчик времени—один удар в 3 секунды. *Х*—моменты взятия пробы для количественного определения тканевых SH-групп.

*Б*—Кривая меркуриметрического титрования тиоловых групп в кишечном гомогенате до и после введения ганглерона.

*К*—контрольный опыт. О—опыт после введения ганглерона.

содержания SH-групп в пробах с ганглероном на 100 *мг* сырой ткани, в контрольной пробе содержится 0,85μ M монотиоловых соединений, а в пробе после действия препарата количество SH-групп уменьшается до 0,74μ M монотиоловых соединений, т. е. на 13%.

Аналогичные результаты получены в опытах с действием гексония 1—2*мг/кг* и ганглерона 5*мг/кг* на верхний шейный ганглий и в опытах с введением в ток перфузионной жидкости ганглия указанных веществ.

С наступлением блока проведения в ганглионарном синапсе под влиянием гексония отмечается уменьшение количества SH-групп в гомогенате шейного ганглия.

В контроле обнаружено 0,98μ M, а в опыте 0,87μ M монотиоловых соединений. Следовательно, под влиянием препарата содержание SH-групп в тканях уменьшается на 12%.

В опытах с регистрацией сокращения третьего века до и после введения ганглерона в общий кровоток и амперометрического титрования тканевых сульфгидрильных групп в левом и правом ганглиях обнаруживается также наряду с блокированием передачи возбуждения в межнейронных синапсах уменьшение количества SH-групп. На 100 *мг* сырой ткани в контроле содержится 0,92μ M, а в опыте 0,86μ M монотиоловых соединений.

Интересные результаты получены с ганглиомиметическими веществами в условиях введения их в общий кровоток и в кровеносные сосуды перфузируемых органов на содержание SH-групп.

Подведение через сосудистое русло никотина в концентрации 1:5000—1:10000 приводило к следующим изменениями в моторной реакции кишечной трубки и в содержании тканевых сульфгидрильных групп В начале обнаруживается повышение тонуса, вслед за которым наступает сильное, но быстро проходящее расслабление мускулатуры, после чего нарастающий тонус повышается и достигает не только исходного уровня, но и заметно превосходит его. Усиливаются ритмические сокращения и в ответ на электрическое раздражение волокон блуждающего и симпатического нервов наблюдается заметное повышение моторной реакции кишечного отрезка.

Давая количественную характеристику SH-групп в гомогенатах кишечного отрезка до и после воздействия никотина получается, что в контрольной пробе на 100 *мг* сырой ткани содержится 0,87μ M монотиоловых соединений, в пробе после действия никотина 0,98μ M монотиоловых соединений. Наблюдается увеличение количества SH-групп на 13%. Введение более высоких концентраций никотина 1:500—1:1000 в ток перфузионной жидкости вызывает резкое и стойкое падение и обнаруживается постепенное уменьшение амплитуды ритмических сокращений и в ответ на электрическое раздражение волокон блуждающего нерва никаких изменений в двигательной активности кишечника не отмечается. Титрование гомогената кишечника в период блока проведения нервных импульсов по вагусу, в условиях падения тонуса и ослабления ритмических сокращений показывает, что содержание тканевых сульфгидрильных групп заметно падает.

На 100 *мг* сырой ткани обнаруживается 0,8 μ M монотиоловых соединений, т. е. на 9% меньше, чем было найдено в фазу облегчения передачи в парасимпатических узлах и повышения моторной активности кишечного отрезка.

Сопоставление результатов, полученных с перфузией кишечного

отрезка с введением никотина в кровеносные сосуды перфузируемого шейного ганглия и введением его в общий кровоток, показывает, что эффекты никотина проявляются одновременно с количественными изменениями тканевых сульфгидрильных групп.

Оказывается, что никотин в дозах 0,05—0,1 *мг/кг*, повышая чувствительность ганглиозных клеток шейного ганглия к электрическим раздражениям преганглионарного симпатического нерва и облегчая передачу возбуждения в межнейронных синапсах, оказывает заметно действие на содержание SH-групп.

Средние данные из десяти опытов показывают, что в контрольной пробе содержится 0,67 μ M монотиоловых соединений, а после введения в общий кровоток никотина 0.1 *мг/кг* количество SH-групп увеличивается и достигает 0,79 μ M монотиоловых соединений, т. е. на 13%.

В больших дозах блокирующее действие никотина (1—1,5 *мг/кг*) на ганглионарную передачу в полной мере распространяется и на содержание SH-групп в ганглиях. Никотин уменьшает количество тканевых сульфгидрильных групп на 12%.

Факты, полученные с никотином, подтверждаются и в опытах с коркопием (дихолиновый эстер пробковой кислоты—новый советский ганглиомиметический препарат, созданный в Институте тонкой органической химии Академии наук АрмССР).

При перфузии коркония через кровеносные сосуды кишечной петли и введения его общий кровоток обнаруживается значительное возбуждение ганлиозных клеток парасимпатических узлов, это находит выражение в повышении тонуса и усилении амплитуды ритмических сокращений кишечника.

С осторожностью можно отметить, что указанные функциональные изменения, по-видимому, являются отражением обменных изменений в тканях.

Оказывается, с возбуждением нервно-двигательного аппарата ки-

*Таблица 1*

Влияние ганглиолитиков на содержание тканевых SH-групп в верхнем шейном ганглии. (В μ M монотиоловых соединений, на 100 *мг* сырой ткани). Средние данные

| Препараты | Введение в общий кровоток | В % от контроля | Перфузия ганглия | В % от контроля |
|---|---|---|---|---|
| Гексоний | контр. | 0,8 | 0,93 | |
| | опыт. | 0,67 —17 | 0,74 | —29 |
| Ганглерон | контр. | 0,64 | 0,58 | |
| | опыт. | 0,51 —20 | 0,5 | —14 |
| 0,1 *мг/кг* Никотин | контр. | 0,67 | 0,87 | |
| | опыт. | 0,79 +18 | 0,99 | +13 |
| 1,5 *мг/кг* | контр. | 0,84 | | |
| | опыт. | 0,74 —12 | | |

шечника под влиянием коркония увеличивается содержание тканевых сульфгидрильных групп.

В контрольной пробе гомогената кишечника содержится 0,98μ M, в пробе после действия коркония достигает до 1,2 μ M монотиоловых соединений. Увеличивается на 22%.

В табл. 1, 2 представлены средние данные из десяти опытов на каждый препарат при введении их в общий кровоток животным и в ток перфузионной жидкости ганглия и кишечной петли.

*Таблица 2*

Влияние ганглиолитиков на содержание тканевых SH-групп в кишечнике (В μ *M* монотиоловых соединений, на 100 *мг* сырой ткани). Средние данные.

| Препараты | Введение в общий кровоток | | В % от контроля | Перфузия изолированной кишечной петли | В % от контроля |
|---|---|---|---|---|---|
| Гексоний | контр. | 0,83 | | 0,84 | |
| | опыт. | 0,64 | −23 | 0,62 | −27 |
| Ганглерон | контр. | 0,73 | | 0,78 | |
| | опыт. | 0,59 | −19 | 0,59 | −25 |
| Пентамин | контр. | 0,69 | | 0,9 | |
| | опыт. | 0,58 | −18 | 0,8 | −10 |
| Корконий | контр. | 0,98 | | | |
| | опыт. | 1,25 | +17 | | |
| 0,1 *мг/кг* | контр. | 0,79 | | | |
| | опыт. | 0,94 | +20 | | |
| Никотин | контр. | 0,7 | | | |
| 1,5 *мг/кг* | опыт. | 0,63 | −10 | | |

Таким образом, резюмируя полученные данные, можно заключить что с наступлением блока проведения в ганглионарных синапсах под влиянием гексония, ганглерона, никотина отмечается уменьшение количества тканевых сульфгидрильных групп. Под влиянием фармакологических агентов, облегчающих передачу возбуждения в межнейронных синапсах (никотин в малых дозах, корконий), обнаруживается обратный эффект — увеличение содержания SH-групп в тканях.

Ереванский медицинский институт
Институт курортологии и физических
методов лечения

Ս. Շ. ՄԻՐԶՈՅԱՆ ԵՎ Ս. Վ. ԴՈՎԼԱԹՅԱՆ

**Գանգլիոլիտիկների ներգործությունը հյուսվածքային սուլֆհիդրիլային խմբերի պարունակության վրա**

*Ժամանակակից ֆարմակոլոգիայի կարևորագույն խնդիրներից մեկը հանդիսանում է անթելիտոր շղթայի տարրեր օգտագործում, ինչպես նաև էֆեկտոր օրգաններում գեղանյութերի ազդեցության մեխանիկ բնույթի ուսումնասիրությունները:*

Մեր նախկին հետազոտություններում բերված են տվյալներ, որոնք ցույց են տալիս քիթային խմորների ազդեցությունը միջնեյրոնային սինապսներում գրգիռների հաղորդականության վրա, սուլֆհիդրիլային խմբերի և հանգույցները բլոկադայի ենթարկող նյութերի միջև անտագոնիզմը պարանոցային վերին սիմպատիկ և ողնուղեղի հանգույցներում:

Ներկա աշխատանքի էքսպերիմենտալ մասում բերում ենք տվյալներ, գանգլիոլիտիկ նյութերի ներգործություն հյուսվածքային քիթային խմորների վրա:

Մեր փորձերում ուսումնասիրության օբյեկտներ են հանդիսացել կատվի պարանոցային վերին սիմպատիկ և թափառող ներվի ապիրային թելի հանգույցները: Փորձերը տարվել են գանգլիոլիտիկ դեղանյութերի ներերակային ներմուծմամբ և սիմպատիկ հանգույցի ու ապիրի անջատված հատվածի սերֆուզիայի պայմաններում:

Ինահատելով երրորդ կոպի և ապիրի հատվածի մոտոր ռեակցիայի և միաժամանակ հոմոգենատներում հյուսվածքային քիթային խմորների պարունակության ուսումնասիրություններից ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ առկա է որոշակի կախվածություն օրգանների ֆունկցիոնալ վիճակի և նրանց քիմորիմիական բնույթի միջև: Ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ գանգլիոլիտիկ նյութերը վերին սիմպատիկ և ապիրի պարասիմպատիկ հանգույցներում բլոկադայի ենթարկելով գրգիռների հաղորդականությունը, ապիրի հատվածի կծկումների ընկճման հետ մեկտեղ ազդում են նաև հյուսվածքային քիթային խմբերի քանակի վրա. նկ. (1, 2):

Ի մի բերելով բազմաթիվ փորձերից ստացված տվյալները (աղյուսակ № 1, 2) կարելի է եզրափակել, որ հնարավոր է, գանգլերոնի, նիկոտինի ազդեցության տակ հաղորդիչ սինապսներում հաղորդականության բլոկադայի հետ մեկտեղ նկատվում է հյուսվածքային քիթային խմբերի պակասում: Իսկ այն ֆարմակոլոգիական ազդակները, որոնք օժտված են գրգիռների հաղորդականությունը հնշտացնող ազդեցությամբ (նիկոտինի, կորկոնի փոքր դոզանները) նկատվում է հակառակ էֆեկտ՝ հյուսվածքում SH-խմբերի քանակի ավելացում:

## ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ


[1] *Х. С. Коштоянц*, Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция, М. 1951. [2] *Х. С. Коштоянц* и *Т. М. Турпаев*, ДАН СССР, 54 181 (1946). [3] *Т. М. Турпаев*, Труды института морфологии животных АН СССР 6, 19, 1952. [4] *Т. М. Турпаев*, „Биохимия" 20, 456, 1955. [5] *Т. М. Турпаев*, „Биохимия", 23, 71, 1958. [6] *Т. М. Турпаев* и *С. Н. Нистратова*, „Биохимия", 24, 171, 1959. [7] *С. Н. Нистратова*, Автореферат диссертации, М. 1959. [8] *Н. Б. Высоцкая*, „Фармакология и токсикология", 20, 3, 1957. [9] *Н. Б. Высоцкая*, Фармакология и токсикология 20, 12, 1957. [10] *С. А. Мирзоян*, *С. В. Довлатян* и *Т. Г. Мовсесян*, Материалы VII Всесоюзной конференции фармакологов, Харьков, 1958. [11] *С. А. Мирзоян* и *С. В. Довлатян*, IXсъезд Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов 2, 1959. [12] *Кольтгоф*, *Стрикс Моррен*, Analyt. chem.26, 366, 1954.