

УДК 615.217.1.015.621.32.015.347.547.781.5

ФАРМАКОЛОГИЯ

А. Т. Татевосян, Ж. С. Геворкян,
член корреспондент АН Армянской ССР С. А. Мирзоян,
А. С. Оганесян, Г. А. Геворкян

Противоязвенные эффекты некоторых физиологически активных
веществ и механизм их действия

(Представлено 12/VI 1980)

Исследованиями (1,2) обнаружено, что снижение энергетического баланса, в частности, уменьшение содержания АТФ в почечной ткани сопровождается усилением дефосфорилирования почечных белков и угнетением активности ферментов, осуществляющих деаминирование ряда L-аминокислот. При этом отмечается заметное активирование протеолитических процессов, ведущее к необратимым структурным изменениям в тканях. Наоборот, при наличии высокого уровня АТФ в почечной ткани наблюдается обратное. Допустимо было предположить, что снижение каталитической активности ферментов, принимающих участие в процессах деаминирования L-аминокислот в почечной ткани, находится в зависимости от интенсивности протекающих протеолитических процессов. Полученные результаты (3,4) позволили обнаружить, что тканевые белки, в том числе и ферменты, менее устойчивы к действию протеолитических ферментов в дефосфорилированном состоянии и, наоборот, при их фосфорилировании они проявляют заметно высокую устойчивость по отношению к действию протеаз.

В связи с этим чрезвычайно важным представляется вопрос изучения этих звеньев в цепи биохимических процессов, лежащих в основе возникновения и развития экспериментальной язвы желудка.

Опыты проведены на белых крысах весом 150—200 г. Экспериментальные язвы желудка вызывали с помощью зажатия пилородуоденальной области в течение 10 мин с соблюдением стерильных условий.

В первой серии опытов у животных с экспериментальной рефлехторной язвой с целью повышения защитных сил животных (усиление фосфорилирования белков и др) изучали влияние АТФ на развитие экспериментальной язвы желудка. Одновременно в этой серии опытов изучали количественные сдвиги АТФ в слизистой желудка под влия-

нием гаммааминомасляной (ГАМК), гаммаоксимасляной (ГОМК) кислот, АТФ и ганглерона. Животных разделили на 6 групп. Первую группу составляли интактные животные, вторую—контрольные (с экспериментальной язвой), подопытным животным третьей группы с экспериментальной язвой вводили ГАМК по 40 мг на 1 кг веса, четвертой группе—ГОМК по 100 мг, пятой группе АТФ по 50 мг, а шестой группе для сравнения вводили ганглерон по 10 мг на 1 кг веса. Вышеуказанные препараты применяли внутримышечно, за 30 мин до нанесения травмы и 2 раза после травмы через каждые 3 ч.

Животных декапитировали через 24 ч, вскрывали их желудки и подсчитывали количество деструктивных изменений в слизистой оболочке и в навесках, взятых из желудочной ткани, определяли содержание АТФ по UV тесту, с использованием набора реактивов для определения АТФ (Boehringer).

Во второй серии опытов изучали влияние АТФ на интенсивность синтеза белка. Животных разделили на 3 группы. Первую группу составляли интактные животные, вторую—контрольные с экспериментальной язвой, подопытные животные третьей группы, с экспериментальной язвой, получили АТФ по 50 мг на 1 кг веса 3-кратно, за 30 мин до нанесения травмы и после травмы 2 раза, через каждые 3 ч. На вторые сутки животным всех групп вводили по 50 мк кюри C^{14} (U) лейцина с удельной радиоактивностью 240 мк кюри мкМ и спустя 3 ч декапитировали их; затем вскрывали брюшную полость, брали навески из слизистой желудка, гомогенизировали, белки осаждали 10%-ной трихлоруксусной кислотой и центрифугировали, осадок промывали 5%-ной трихлоруксусной кислотой 2 раза. После центрифугирования полученный белок растворяли в 0,5 мл протозола (New England Nuclear Corp. USA) добавляли 10 мл сцинтилляционной жидкости и определяли количество радиоактивного лейцина, включенного в белки стенки желудка.

В третьей серии опытов изучали сравнительное распределение введенного меченого фосфора из γ - P^{32} -АТФ, связанного с белками тканей желудка, печени и гипоталамуса. Животных разделили на 2 группы: интактные и подопытные с экспериментальной язвой. Через 3 ч после введения меченой γ - P^{32} -АТФ (внутрибрюшинно 30 мк кюри) крысы были декапитированы. Содержание меченого фосфора в белках различных тканей определяли по вышеописанному методу. Данные выражали в имп/мин/г ткани.

Результаты исследований первой серии опытов показали, что в условиях экспериментальной язвы желудка изучаемые препараты обнаруживают способность в значительной мере предотвращать возникновение и развитие экспериментальных язв желудка. ГАМК на 60% случаев предупреждает поражаемость животных и на 74,6% уменьшает количество язв и эрозий в слизистой оболочке желудка. ГОМК—соответственно на 50 и 70%, АТФ—на 60 и 75%, ганглерон на 60 и 78%. Интересно отметить, что сочетанное введение ГАМК и АТФ в указанных дозах дает более эффективный результат—на 80%

предупреждает поражаемость животных и на 90% уменьшает количество деструктивных изменений слизистой желудка.

Наряду с этим следует отметить, что под влиянием упомянутых препаратов отмечается значительное повышение содержания АТФ в стенке желудка по сравнению с контролем (экспериментальная язва). Как видно из таблицы, в условиях экспериментальной язвы в стенке желудка на 74,5% снижается содержание АТФ. Под влиянием

Количественные сдвиги АТФ в желудочной ткани.

Средние данные из 4-х опытов

Состояние экспериментальных животных	Количество деструктивных изменений на одно животное	Количество АТФ в μM^2 ткани
Интактные	—	0.33 ± 0.27
С экспериментальной язвой	4.5	0.08 ± 0.02
С экспериментальной язвой, получившие ГАМК	1.15	0.17 ± 0.02
С экспериментальной язвой, получившие ГОМК	1.35	0.29 ± 0.07
С экспериментальной язвой, получившие АТФ	1.1	0.43 ± 0.015
С экспериментальной язвой, получившие ганглерон	1.0	0.29 ± 0.12

ГАМК содержание АТФ возрастает на 50%. ГОМК, ганглерон и АТФ также способствуют повышению содержания АТФ в стенке желудка соответственно на 247, 248 и 400%.

Таким образом, полученные результаты показывают, что существует определенная связь между энергетическим состоянием стенки желудка и образованием язвы в ней. Эти данные согласуются с результатами исследований (5, 6), по данным которых дистрофия стенки желудка сопровождается нарушениями энергетического обмена в ней.

Результаты опытов по изучению действия АТФ на синтез белков показали, что при парентеральном введении АТФ животным с экспериментальной язвой наблюдается значительное усиление включения C^{14} -лейцина в белки слизистой желудка. У интактных крыс степень включения C^{14} -лейцина составляет $1,707 \times 10^6$, у контрольной группы (с экспериментальной язвой) $1,407 \times 10^6$ (наблюдается понижение на 18%), а у животных с экспериментальной язвой, получивших АТФ, она достигает $2,220 \times 10^6$ имп./мин (т. е. возрастает на 57,7%)

В опытах с изучением распределения меченого P^{32} фосфора в белках тканей различных органов обнаружены ясно выраженные различия в степени их фосфорилирования. У интактных животных наибольшее количество меченого фосфора обнаруживается в белках печени и гипоталамуса ($5,4 \cdot 10^6$ и $2,14 \cdot 10^5$ имп./мин, соответственно), в белках слизистой оболочки желудка его сравнительно меньше ($7,2 \cdot 10^4$

имп./мин). В условиях экспериментальной язвы фосфорилирование белков слизистой оболочки желудка возрастает более чем в два раза и составляет $15,3 \cdot 10^4$ имп./мин, в то время как в печени и гипоталамусе оно снижается и составляет соответственно $2,46 \cdot 10^5$ и $9,96 \cdot 10^4$ имп./мин.

Обобщая данные, можно допустить, что одним из возможных механизмов противоязвенного действия вышеупомянутых препаратов является улучшение энергетического состояния стенки желудка (повышение содержания АТФ) и усиление фосфорилирования белков стенки желудка, которые в фосфорилированном состоянии проявляют довольно высокую устойчивость по отношению к действию протеолитических ферментов. Становится очевидным, что физиологическая роль ГАМК и продукта ее превращения—ГОМК, а также АТФ не исчерпывается хорошо установленными их свойствами и намечаются новые подходы для их дальнейших исследований. Не исключена возможность, что их сочетанное применение окажет благотворное действие при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ереванский медицинский институт
Институт биохимии мозга
Академия наук Армянской ССР

Ա. Բ. ԽԱԳԵՎՈՍՅԱՆ, Ժ. Ս. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ, ՀՈՍԷ ԳԱ ՐԳՐԱԿԻԳ-ՎԵՂՈՎ Ս. Հ. ՄԻՐԶՈՅԱՆ, Ա. Ա. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Գ. Ա. ԳԵՎՈՐԳՅԱՆ

Այի շարժ ֆիզիոլոգիական սկտիվ նյութերի հակախոցային էֆեկտներն ու նրանց ազդեցության մեխանիզմը

Ներկա հաղորդումը նվիրված է մի շարք ֆիզիոլոգիական սկտիվ նյութերի հակախոցային էֆեկտներին և նրանց ազդեցության մեխանիզմների որոշ կողմերի ուսումնասիրությանը: Փորձերը կատարվել են սպիտակ առնետների վրա: էքսպերիմենտալ ռեֆլեկտոր խոցի պայմաններում:

Փորձերի արդյունքները ցույց են տվել, որ գամմաամին-սկարազաթթվի (ԳԱԿԹ), գամմաօքսիկարազաթթվի (ԳՕԿԹ), ադենոզինտրիֆոսֆատի (ԱՏՖ) և գանգլերոնի հակախոցային ազդեցությունը որոշակիորեն պայմանավորված է ստամոքսի պատում ԱՏՖ-ի քանակի բարձրացմամբ: Միաժամանակ ցույց է տրված, որ ԱՏՖ-ի ներարկման դեպքում էքսպերիմենտալ խոցի պայմաններում սպիտակուցի սինթեզը ստամոքսի լորձաթաղանթում արագանում է: Նշված ֆոսֆորի (Գ — Բ¹⁵-ԱՏՖ) ներարկման դեպքում պարզվել է, որ տարբեր օրգանների սպիտակուցները անհավասարաչափ են ենթարկվում ֆոսֆորացման, որն ավելի արտահայտված կերպով նկատվում է առողջ կենդանիների մոտ լյարդի և հիպոթալամուսի սպիտակուցների նկատմամբ, մինչդեռ ստամոքսի լորձաթաղանթի սպիտակուցների հետ նշված ֆոսֆորը համեմատաբար փոքր չափով է կապվում: էքսպերիմենտալ խոցի ժամանակ նկատվում է ճիշտ հակառակ պատկեր, ստամոքսի լորձաթաղանթի սպիտակուցների ֆոսֆորացումը 2,5 անգամ ուժեղանում է, իսկ լյարդում և հիպոթալամուսում, ընդհակառակը նվազում:

ЛИТЕРАТУРА — ՉՐԱՇԵԼՆԵՐԶՈՐՆ

1 А. Лайла и др., ДАН АрмССР, т. 68, № 1 (1979). 2 Ж. С. Геворкян, ДАН Армянской ССР, т. 69, № 5 (1979). 3 Ж. С. Геворкян, А. С. Оганесян, Г. А. Геворкян и др., ДАН Армянской ССР, т. 69, № 5 (1979). 4 J. T. Casper, R. J. Weupel, P. Kay, et al., Biochem J, vol 175, № 1 (1978). 5 С. В. Амичков, И. С. Заводская, О. Н. Забрядим и др., Клиническая медицина, т. 52 (9), (1974). 6 И. С. Заводская, Е. В. Моденова, В. В. Коржова, Достижения современной фармакологии, Л., 1976