

Н. Г. ХУМАРЯН

О ВЛИЯНИИ АТРОПИНА НА ИНСУЛИНОВУЮ КРИВУЮ
САХАРА КРОВИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Реактивность организма к инсулину обуславливается целым рядом факторов. Особое значение принадлежит состоянию различных отделов нервной системы.

В исследованиях Г. Х. Бунятына было установлено влияние на инсулиновый эффект высших отделов центральной нервной системы. На фоне внутреннего — коркового торможения, вызванного угашением условноинсулиновой гипогликемии, действие инсулина претерпевало значительные изменения — оно сильно подавлялось или отсутствовало, а в некоторых случаях наблюдался парадоксальный эффект [1, 2, 8]. Значение высших отделов центральной нервной системы в реактивности организма к инсулину показано и другими авторами [4, 5, 11, 13, 19]. Многие авторы подчеркивают значение в проявлении инсулинового эффекта измененного состояния вегетативной нервной системы. При смещении тонуса последней в сторону симпатикотонии, вызванной новокаиновой блокадой обоих каротидных синусов, введение инсулина вызывает гипергликемический эффект [28]. При перерезке правого блуждающего нерва отмечается понижение чувствительности к инсулину [3]. В соответствии с этим введение симпатолитических препаратов повышает чувствительность к инсулину у собак с экспериментальным диабетом [19]. Аналогичный эффект наблюдается при введении ганглиоблокирующих веществ [7].

Целый ряд фактов свидетельствует о том, что деятельность инсулярного аппарата регулируется блуждающими нервами. При раздражении блуждающих нервов наблюдается понижение содержания сахара в крови [18, 27]. Гипергликемия, вызванная введением глюкозы, у ваготомированных животных длится значительно дольше, чем у нормальных животных [22, 24]. В пользу парасимпатической иннервации островков Лангерганса говорит также понижение сахара крови, отмеченное при введении ацетилхолина непосредственно в поджелудочную железу, введенную под кожу без нарушения кровообращения [25]. Наряду с этим удаление поджелудочной железы приводит к функциональным расстройствам парасимпатической иннервации, что ставится в связь с нарушением в организме ацетилхолинообразовательных процессов [9, 10] и изотераза [15]. Систематическим введением инсулина оперированным животным удается добиться частичного восстановления нарушенных функций парасимпатических нервов. В еще большей степени это восстано-

ление обнаруживается при введении метионина, а полное—ацетилхолина. Нарушения парасимпатической иннервации, вызванные панкреатэктомией, авторы объясняют удалением вместе с поджелудочной железой липотропных веществ, необходимых для нормального протекания обмена фосфолипидов в печени. А последние обеспечивают одну из ранних фаз синтеза ацетилхолина. Кроме того, из поджелудочной железы выделен ваготонин—вещество, обладающее способностью повышать возбудимость парасимпатической нервной системы. Расстройства парасимпатической иннервации, вызванные панкреатэктомией, частично могут быть обусловлены также удалением вместе с железой этого вещества.

Таким образом, с одной стороны, вегетативная нервная система регулирует деятельность поджелудочной железы, с другой—нормальная инкреторная деятельность поджелудочной железы обеспечивает нормальное функционирование вегетативной нервной системы. Приведенные данные показывают, что имеется определенная взаимосвязь между функциональными расстройствами вегетативной нервной системы и нормальной деятельностью поджелудочной железы.

Состояние вегетативной нервной системы при сахарном диабете является вопросом далеко нерешенным. Наиболее демонстративно выступают при указанном заболевании симпатические эффекты (гипергликемия, глюкозурия и др.). Однако не подлежит сомнению, что изменения, происходящие в вегетативной сфере, при такой сложной патологии обчена как сахарная болезнь не ограничиваются возбуждением симпатической нервной системы.

Задачей наших исследований являлось выяснение влияния состояния парасимпатического отдела иннервационного аппарата островков поджелудочной железы на чувствительность больных диабетом к инсулину. С этой целью мы применяли атропин. Как известно, атропин является одним из ядов, парализующих парасимпатические нервные волокна. Предполагается, что он находится в конкурентных отношениях с ацетилхолином, препятствуя его действию на М-холинореактивные периферические системы. Атропин обладает и непосредственным центральным действием. Различие эффектов действия атропина зависит от примененной дозы [29] и реактивных особенностей изучаемого органа [6]. При применении обычных терапевтических доз атропина его периферическое действие оказывается сильнее, чем центральное. Имитируя эффекты паралича парасимпатических нервов путем введения атропина, мы стремились выяснить роль их тонуса в чувствительности больных диабетом к инсулину.

Методика. Исследования были проведены на 20 больных сахарным диабетом разной тяжести и разных возрастных групп. Изучали:

1. Функциональное состояние инсулярного аппарата поджелудочной железы путем применения инсулин-глюкозной пробы Химсворта [23]. У больного брали кровь из пальца натошак 3 раза с интервалом в 10 мин., затем ему вводили внутривенно 8 ед. инсулина (применяли инсулин за- вода эндокринных препаратов г. Москвы, в 1 мл 40 Ме). Сразу же после этого давали (per os) 50 г глюкозы, растворенной в 200 мл воды. Через

каждые 10 мин. в течение первого часа и через каждые 15 мин. в течение последующего получаса брали кровь для анализа на сахар. Кривую инсулин-глюкозной пробы сравнивали с кривой алиментарной гипергликемии, полученной у того же больного при той же дозе глюкозы. Об эффективности действия инсулина судили по уменьшению гипергликемии, вызванной глюкозой.

2. Чувствительность к 4 и 12 ед. инсулина при его подкожном введении, определяемую по сдвигам в содержании сахара в крови.

3. Влияние на инсулиновую кривую сахара крови атропина. Атропин вводили под кожу в виде сернокислой соли в количестве 0,5 мл 0,1% раствора одновременно с 12 ед. инсулина. Содержание сахара в крови определяли по Хагедорну и Иенсену до введения препаратов и через каждые 60 мин. после их введения в течение 2 ч. Об интенсивности действия примененных препаратов на содержание сахара в крови судили по среднему понижению уровня гликемии.

4. Состояние вегетативной нервной системы больного, определяемое по совокупности ряда клинических признаков и лабораторных показателей (состояние сердечно-сосудистой системы и дыхательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, кожных покровов и глаз, а также различных трофических расстройств и общих неврологических симптомов). Из вегетативных рефлексов изучали глазо-сердечный Ашнера и ортоклиностатическую пробу.

Для того, чтобы получить четкие результаты в действии атропина на эффекты инсулина, исследования проводились на больных, более или менее значительно реагирующих на введение инсулина падением сахара крови. Это было продиктовано еще теми соображениями, что высокая чувствительность к инсулину может обуславливаться и возбуждением парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [16].

На сдвигах в содержании сахара в крови может отразиться и ряд внешних условий. Поэтому во время исследований последние сводились до минимума. В дни исследований и предшествующие им дни больные находились на определенном пищевом режиме соответственно потребности каждого больного. Соблюдались тождество условий при испытании как одного и того же больного в разные дни, так и разных больных.

Результаты и обсуждение. По результатам, полученным при изучении влияния на инсулиновую кривую сахара крови атропина, все испытуемые могут быть разделены на три группы. В I группу мы включили больных, у которых инсулиновая гипогликемия уменьшалась при введении инсулина совместно с атропином (7 чел.). Во II группу вошли больные, у которых введение такой же комбинации не приводило к меньшему понижению сахара крови, чем от одного инсулина (9 чел.). И, наконец, III небольшую группу составили 4 больных, у которых инсулиновая гипогликемия заметно увеличивалась при введении инсулина совместно с атропином.

Данные, приведенные в табл. 1, типичные для всех наблюдаемых больных соответствующих групп, иллюстрируют результаты, которые по-

Влияние атропина на инсулиновую гипогликемию у больных сахарным диабетом

Таблица 1

Больные	Возраст и длительность заболевания	Доза инсулина (в Me)	Содержание сахара в крови (в мг %)			Средняя интенсивность понижения сахара крови в течение 2 ч.	
			исходное	после введения препаратов		абсолютное число	%
				через 1 ч.	через 2 ч.		
Ш. Г. (I гр.)	58 (5 лет)	—	427	426	419	5	1,1
		4	325	289	219	71	21,8
		12	430	420	288	76	18
		12+атропин	421	402	340	50	12
Т—С. А. (II гр.)	18	—	328	310	315	16	4,7
		4	269	202	135	101	37,3
		12	267	160	107	136	50
		12+атропин	251	160	76	138	53
Дж. С. (III гр.)	43 (9 лет)	—	416	416	416	0	0
		4	405	330	233	124	30,5
		12	419	392	244	101	24,1
		12+атропин	387	295	184	148	38,2

лучаются у разных больных от совместного введения атропина с инсулином.

Заслуживает внимания обнаруженная нами связь между эффектом на инсулиновую гипогликемию атропина и результатами исследования у них инсулин-глюкозной пробы. У тех больных, у которых атропин заметно не изменял эффектов инсулина (II гр.), а также у тех, у которых он углублял инсулиновую гипогликемию (III гр.), при проведении инсулин-глюкозной пробы инсулин, введенный внутривенно, сильно тормозил развитие алиментарной гипергликемии, что, по данным ряда авторов [21, 23], свидетельствует о недостаточности функции β -клеток островков поджелудочной железы. У тех же больных, у которых атропин уменьшал инсулиновую гипогликемию (I гр.), вызванная введением глюкозы гипергликемия тормозилась инсулином не так сильно, а у 2 больных из 7 вообще не наблюдалось влияния инсулина на алиментарную гипергликемию. Эти данные говорят о сохранении в какой-то степени функции β -клеток инсулярного аппарата.

При клиническом обследовании больных также был выявлен ряд особенностей. Одной из них у больных I группы является их принадлежность к старшему возрасту (средний возраст—58 лет). В то время как больные II и III группы принадлежали к юношескому и молодому возрасту (18—30 лет). Двое больных из этих групп, обследованные в возрасте от 33 до 43 лет, страдали сахарным диабетом соответственно 12—9 лет. Другой характерной чертой является относительно легкая форма диабета у больных I группы (у 2 больных—тяжелая, у 4—средней тяжести и у 1—легкая форма диабета). У всех больных II и III групп клиническая картина соответствовала тяжелому панкреатическому диабету.

Отчетливые различия были обнаружены и в чувствительности к инсулину при его подкожном введении. Среди больных II и III групп часто обнаруживалась очень высокая чувствительность к инсулину. У них отмечалась гипогликемия при очень незначительной передозировке гормона. Такая чувствительность была отмечена у одного из 7 больных I группы, а у остальных 6—относительно высокая. Интересно отметить, что больные, чувствительные к инсулину, при его подкожном введении обычно оказывались чувствительными и при проведении инсулин-глюкозной пробы.

Наше внимание привлекло то обстоятельство, что у большинства больных I группы наряду с признаками активации симпатического отдела вегетативной нервной системы отмечается ряд признаков активирования парасимпатического отдела ее. У больных II и III групп явно преобладали признаки повышенной активности симпатической нервной системы. При исследовании щитовидной железы (путем определения основного обмена, поглощения радиоактивного йода и общего холестерина сыворотки) была отмечена относительная гиперактивность ее у больных II и III групп по сравнению с больными I группы. В соответствии с этими данными у больных II и III групп наблюдался относительно частый пульс, пониженная потливость, широкие зрачки, экспансивность, раздражительность, плохой сон и ряд других признаков симпатотонии. Результаты исследования вегетативных рефлексов подтвердили вышеприведенные наблюдения. Симптом Ашнера был резко выражен у 5 больных I группы, причем у 3 из них клинико-электрокардиографических данных, указывающих на недостаточность сердца, не было обнаружено, что может указывать на повышенную возбудимость сердечных ядер блуждающего нерва; у 2 больных были выявлены выраженные изменения в сердце и сосудах. Выраженный симптом Ашнера у них мог зависеть от недостаточности сердца. У одного из остальных 2 больных рассматриваемой группы рефлекс Ашнера был извращенным, у другого—нормальным. Во II и III группах рефлекс Ашнера чаще свидетельствовал о повышенной возбудимости симпатических нервов сердца, реже оказывался нормальным, но не был положительным ни в одном из 13 случаев. Аналогичные соотношения наблюдались при проведении ортоклинопробы. У большинства больных I группы (5 чел.) было отмечено клиностатическое замедление пульса, в части же случаев (2 чел.)—ортостатическое ускорение его. Среди больных II и III групп, напротив, значительно чаще (11 чел.) наблюдалось ортостатическое ускорение пульса, и лишь у 2 больных—клиностатическое замедление его.

Таким образом, обнаружена определенная взаимосвязь между влиянием атропина на эффекты инсулина, результатами инсулин-глюкозной пробы, возрастом больных и клиническими проявлениями состояния его вегетативной нервной системы.

Чем может быть обусловлено различие в действии атропина на инсулиновую кривую сахара крови при разных формах диабета? Само собой разумеется, что как инсулин, так и атропин вносят в регуляцию гли-

кемии настолько сложные изменения, что сводить все последствия, вызванные их введением, к одному фактору нельзя. Между тем мы попытаемся высказать некоторые соображения по этому поводу.

Из литературы известно, что для проявления действия атропина большое значение имеют функциональное состояние органа, на который он оказывает свое действие, и исходный тонус его иннервационного аппарата [6]. Так, например, при понижении лабильности сердечной мышцы путем охлаждения раздражение блуждающего нерва, несмотря на образование ацетилхолина, не вызывает торможения сердца. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что в поджелудочной железе у больных, умерших от сахарного диабета в возрасте моложе 20 лет, обнаруживается выраженная недостаточность функции β -клеток островков поджелудочной железы и уменьшение в них количества инсулина, в то время как такие изменения с возрастом обнаруживаются все меньше [20, 26, 32]. Результаты наших исследований совпадают с этими данными.

Учитывая все сказанное, можно допустить, что у больных пожилого возраста (I гр.) блуждающий нерв был тонизирован и под влиянием атропина его тонус был значительно заторможен, в результате чего инсулиновая гипогликемия уменьшалась. Гипогликемия, наблюдаемая у них после введения инсулина, по-видимому, частично обуславливалась раздражением блуждающего нерва и выделением эндогенного инсулина. Ряд исследователей показал, что инсулиновая гипогликемия возбуждает блуждающие нервы через центральную нервную систему [14, 17]. У больных II группы высокая чувствительность к инсулину обуславливалась не активацией ветвей блуждающего нерва, иннервирующих функцию инсулярного аппарата, а резким уменьшением количества инсулина [30, 31], почему и атропин значительно не изменял инсулинового эффекта. При аналогичном состоянии функции инсулярного аппарата у больных III группы атропин резко углублял инсулиновую гипогликемию. Можно допустить, что определенное значение в подобном эффекте атропина у этих больных имело длительное страдание тяжелым панкреатическим диабетом и большие нарушения в нервно-эндокринной системе, обнаруженные при их исследовании.

Мы знаем, что число обследованных больных недостаточно для окончательных выводов по затронутым вопросам, однако считаем нужным опубликовать полученные результаты, так как не удалось обнаружить в литературе сведений по рассматриваемой проблеме.

В заключение следует отметить, что дальнейшие исследования состояния вегетативной нервной системы более тонкими методическими приемами могут быть весьма полезны для раскрытия сложных механизмов расстройств вегетативной нервной системы в патогенезе различных форм диабета.

Выводы

1. Влияние атропина на инсулиновую кривую сахара крови у больных сахарным диабетом обуславливается состоянием инкреторной функции инсулярного аппарата поджелудочной железы и ее вегетативной иннервации, а также возрастом больных.

2. Повышенная чувствительность к инсулину у больных диабетом пожилого возраста частично обуславливается активированием у них парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Институт биохимии АН АрмССР,
Кафедра факультетской терапии
Ереванского медицинского института

Поступило 11/XII 1964 г.

Ն. 2. ԽՈՒՄԱՐՅԱՆ

ԱՏՐՈՊԻՆԻ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՐՅԱՆ ՇԱՔԱՐԻ ԻՆՍՈՒԼԻՆԱՅԻՆ ԿՈՐԻ ՎՐԱ ՇԱՔԱՐԱՅԻՆ ԴԻԱԲԵՏՈՎ ՏԱՌԱՊՈՂ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ա մ փ ո փ ու մ

Սույն աշխատանքով խնդիր է դրված պարզաբանելու շաքարախտով տառապող հիվանդների մոտ ինսուլինի նկատմամբ հայտնաբերված զգայնությունը, կախված ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակների իններվացիոն ապարատի դրուժյան հետ:

Հետազոտվել են տարբեր աստիճանի և տարբեր հասակային խմբերի շաքարախտով տառապող 20 հիվանդներ, որոնք հայտնաբերել են տարբեր չափով արտահայտված ուժեղ սեական ինսուլինի հանդեպ:

Ուսումնասիրվել է. 1) ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակների ապարատի β -բջջերի ֆունկցիան խիմսվորտի ինսուլին-զլյուկոզային փորձի միջոցով, 2) ինսուլինի 4 և 12 միավորների նկատմամբ հայտնաբերած զգայնությունը ենթամաշկային ներարկումից հետո, որը որոշվել է արյան մեջ շաքարի քանակության փոփոխությունների հիման վրա, 3) ատրոպինի ազդեցությունը արյան շաքարի ինսուլինային կորի վրա, ինչպես նաև հիվանդի վեգետատիվ ներվային սխեմայի դրուժյունը, որը որոշված է եղել լաբորատոր և կլինիկական մի շարք ցուցանիշներով:

Հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տվել, որ մի շարք հիվանդների մոտ ատրոպինը նվազեցնում է ինսուլինային հիպոգլիկեմիան (I խումբ, 7 մարդ), մինչդեռ մյուսների մոտ նա չի առաջացնում նշանակալից փոփոխություններ (II խումբ, 9 մարդ): Հիվանդների որոշ խմբի վրա ատրոպինի ազդեցության տակ նկատվում է ինսուլինի հիպոգլիկեմիկ էֆեկտի խորացում (III խումբ, 4 մարդ): Ինսուլին-զլյուկոզային փորձի տվյալները ցույց են տալիս, որ II և III խմբերի հիվանդների մոտ β -բջջերի ֆունկցիան նշանակալից և զած մյուս տարբերություններից կարելի է նշել նաև այն, որ II և III երիտասարդներ, որոնք հայտնաբերել են բարձր զգայնություն ինսուլինի հան-

դեպ, I խմբի մեջ մտել են դիաբետի ավելի թույլ նշաններով և ինսուլինի հանդեպ ավելի ցածր զգայնություն ունեցող միջին հասակի հիվանդներ:

Հիվանդների կլինիկո-լաբորատոր մեթոդներով կատարված հետազոտությունները ինչպես նաև մի քանի վեզետատիվ ռեֆլեքսների ուսումնասիրությունը (Աշների ռեֆլեքսը և որտոկլինո փորձ) ցույց են տվել, որ I խմբի հիվանդների մեծամասնության մոտ սիմպատիկ ներվային սխտեմի գրգռման նշանների հետ նկատվում են նաև վեզետատիվ ներվային սխտեմի պարասիմպատիկ բաժնի ակտիվացման նշաններ: 2-րդ և III խմբերի հիվանդների մոտ նշանակալիորեն զերակշռում են սիմպատիկ էֆեկտները: Շաքարախտով տառապող հիվանդների արյան շաքարի ինսուլինային կորի վրա ատրոպինի ազդեցությունը պայմանավորված է ենթաստամոքսային գեղձի ինսուլյար ապարատի ֆունկցիոնալ վիճակով և նրա վեզետատիվ իններվացիայի գրությունը, ինչպես նաև հիվանդների հասակով: Միջին հասակի շաքարախտով տառապող հիվանդների մոտ ինսուլինի նկատմամբ ցուցաբերած բարձր զգայնությունը մասնակիորեն պայմանավորված է պարասիմպատիկ ներվային սխտեմի ակտիվությամբ:

Նշված հիվանդության տարբեր ձևերի պաթոգենեզի պարզաբանման համար կարևոր նշանակություն կունենա ավելի կատարելագործված մեթոդներով վեզետատիվ ներվային սխտեմի գրության ուսումնասիրությունը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бунятян Г. Х. Тезисы докладов совещания по проблемам азотистого обмена и нервной регуляции обмена веществ. Ереван, 1954, стр. 16.
2. Бунятян Г. Х. и сотр. Тезисы докладов VIII Всесоюзного съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. Киев, 1955, стр. 94.
3. Бунятян Г. Х. Вопросы биохимии (сборник), Ереван, 1960, т. 1, стр. 63.
4. Веллер и сотр. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1955, 1, 1, стр. 777.
5. Генес С. Г. и сотр. Тезисы докладов VIII Всесоюзного съезда физиологов, биохимиков и фармакологов. Киев, 1955, стр. 162.
6. Даниелополу Д., Джурджеа К. и Дрокон Ж. Физиологический журнал, 1955, 41, 5, стр. 601.
7. Држевецкая И. А. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, 5, 1, стр. 8.
8. Егян В. Б. Диссертация, Ереван, 1955.
9. Кибяков А. В. и Узбеков А. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1950, 29, 3, стр. 202.
10. Кибяков А. В., Пенькина З. И. и Порховников Р. Г. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1952, 34, 8, стр. 24.
11. Лейбсон Л. Г. Труды института физиологии им. И. П. Павлова, М.—Л., 1956, т. 5, стр. 248.
12. Лейтес С. М. и Якушева Т. С. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1955, 4, 3, стр. 41.
13. Лейтес С. М. Врачебное дело, 1956, 1, стр. 27.
14. Лесной Н. Г. Диссертация, Харьков, 1948.
15. Малкина Д. И. и Хамитов Х. С. Физиологический журнал, 1960, 46, 5, стр. 565.
16. Розовская Э. И. Врачебное дело, 1947, 6, стр. 485.
17. Савенко В. А. Хирургия, 1948, 7, стр. 16.
18. Щербаков С. А., Бахромеев И. Р., Знаменский Д. В. и Тер-Осипова Н. А. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1932, 11, стр. 292.
19. Янкелевич Д. Е. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1955, 1, 3, стр. 75.

20. Bell E. T. Diabetes, 1953, 2, 125.
21. Darnaud C. et al. Presse Medicale, 1956, 64, 58, 1353.
22. Etcheverry A. O. Compt. rend. Soc. Biol., 1937, 126, 147.
23. Himsworth H. P. Lancet, 1936, 1, 3, 127.
24. Hoet I. P. a. Ernould H. J. Physiol., 1930, 70, 2.
25. Jung A., Scheer R., Martin R. Ann. endocrinol., 1957, 18, 6, 897.
26. Levine R. a. Duncan G. G. Metabolism (Clin. and Exptl.), 1956, 5, 6, 721.
27. La Barre J. et Vesselowsky O. Arch. internat. physiol., 1933, 37, 188.
28. Steigervald H. Acta neurovegetativa, 1954, 9, 310.
29. Sollman T. Manual of pharmacology. Philadelphia a. London, 1948.
30. Soskin S. a. Levine R. Amer. J. Physiol., 1937, 120, 761.
31. Soskin S., a. Levine R. Carbohydrate metabolism. Correlation of physiological biochemical and clinical aspects. Chicago-Illinois, 1946.
32. Wreushal G. A., Collins-Williams J., Hartroft W. S. Amer J. Physiol., 1949, 156, 1, 100.