

Р. А. НАЗАРЕТЯН

ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ АЦЕТИЛХОЛИН—
ХОЛИНЭСТЕРАЗА И АТФ—АТФ-аза В СТЕНКЕ
ЖЕЛУДКА ПРИ ЕГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
ДИСТРОФИИ И В УСЛОВИЯХ ЕЕ ЛЕЧЕНИЯ
ГАНГЛИОБЛОКИРУЮЩИМИ СРЕДСТВАМИ

Многочисленными исследованиями [1, 2, 4, 20, 21 и др.] установлены отчетливые нарушения холинергической системы при язвенной болезни, выражающиеся в повышении содержания ацетилхолина и снижении активности холинэстеразы в крови, спинномозговой жидкости и содержимом желудка. Степень указанных количественных сдвигов прямо пропорциональна тяжести заболевания, которые постепенно нормализуются после проведения соответствующего (хирургического или терапевтического) лечения.

Предыдущие наши работы [10, 11] позволили выявить заметное возбуждение нервно-двигательного аппарата желудка при образовании экспериментальной язвы и в условиях воздействия небольших количеств ганглиоблокирующих средств. С другой стороны, исследованиями Х. С. Қоштоянца и сотрудников [7, 8 и др.] была вскрыта тесная связь между ацетилхолиновым, углеводным и минеральным обменами. При этом доказано, что ацетилхолин является тем первоначальным фактором, который включает главные энергетические процессы, обеспечивающие деятельность живых клеток.

Из литературных данных [12, 14 и др.] известно, что основным источником мышечного сокращения являются макроэргические соединения, особенно АТФ, причем эти же макроэрги участвуют в синтезе высокоактивных соединений, в том числе и ацетилхолина. В то же время имеются прямые доказательства [3, 5, 15, 19] важной роли АТФ—АТФ-азной системы в деле нормального протекания некоторых функций желудочно-кишечного тракта (повышение чувствительности мускулатуры желудка к ацетилхолину в результате снижения порога возбудимости, расход АТФ в процессе секреции соляной кислоты и всасывания из пищеварительного тракта).

Целью настоящей работы является изучение количественных сдвигов в ацетилхолин—холинэстеразной и АТФ—АТФ-азной системах стенки различных полей желудка при образовании его экспериментальной язвы и в условиях ее лечения ганглиоблокирующими препаратами.

Опыты проводились на белых крысах самцах весом 180—200 г, содержащихся на постоянном пищевом рационе. Экспериментальные ди-

строфические поражения стенки желудка вызывались зажатием дуоденальной области пепаном [6], причем в каждой серии опытов имелись подопытные и контрольные животные. Контрольным животным взамен препарата 6781—производного бензофурана или кватерона—внутримышечно вводилось такое же количество физиологического раствора. Через 24 ч. животные забивались, желудки извлекались, осматривалась слизистая оболочка, подсчитывались все видимые изменения (кровоизлияния, эрозии, язвы), определялись процент поражаемости животных и среднее число дистрофических поражений на одно животное. Одновременно брались навески тканей как из целого желудка, так и из области малой и большой кривизны для определения соответствующими известными методами [9, 13, 16, 18] содержания ацетилхолина и аденозинтрифосфорной кислоты, а также активности ферментов холинэстеразы и аденозинтрифосфатазы.

Исследуемые соединения, синтезированные в ИТОХ АН Арм. ССР, вводились группе подопытных животных внутримышечно (препарат 6781—25—30 мг/кг, кватерон—10—15 мг/кг) спустя 2 ч. после нанесения травмы на дуоденальную область и повторно через 6, 12 и 24 ч. Все полученные результаты подверглись статистической обработке.

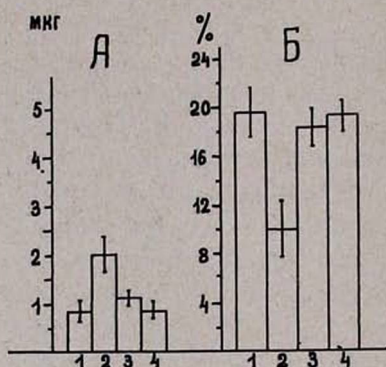


Рис. 1. Количество ацетилхолина (А) мкг/г свежей ткани и активность холинэстеразы (Б) в % в стенке желудка крыс с экспериментальной язвой и при лечении подопытных животных кватероном или препаратом 6781. Столбики обозначают показатели у животных: 1) интактных; 2) с экспериментальной язвой; 3) леченных кватероном; 4) леченных препаратом 6781.

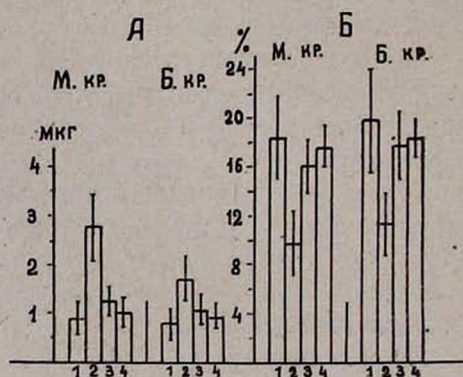


Рис. 2. Количество ацетилхолина (А, и активность холинэстеразы (Б) в стенке малой (м. кр.) и большой (б. кр.) кривизны желудка крыс экспериментальной язвой и при лечении подопытных животных кватероном или препаратом 6781. Обозначение столбиков то же.

Проведенные исследования показывают, что при образовании экспериментальной язвы желудка у крыс наблюдается заметное повышение содержания ацетилхолина в стенке желудка в среднем в 2,6 раза при одновременном снижении активности холинэстеразы на 50% (рис. 1).

Небезынтересно, что количественные сдвиги ацетилхолина явно превалируют над изменениями активности холинэстеразы. Из рис. 1 видно, что в условиях лечения ганглиоблокирующими препаратами наблюдается тенденция к нормализации как количества ацетилхолина, так и активности холинэстеразы. При этом сравнительно лучшие результаты проявляются во время лечения экспериментальной язвы препаратом 6781, когда количество ацетилхолина и активность холинэстеразы отличаются от исходного уровня соответственно на 5,5 и 2%. В то же время в условиях кватерона соответствующие показатели превосходят уровень контрольных животных на 28 и 8%.

Исследования содержания ацетилхолина и активности холинэстеразы в различных областях желудка (малая и большая кривизна) позволили выявить, что наиболее выраженные изменения наблюдаются в тканях малой кривизны как при образовании дистрофических поражений, так и в условиях лечебного применения исследуемых препаратов (рис. 2). В этом случае также препарат 6781 по своей активности эффективнее кватерона.

Сопоставление этих данных с процентом охвата животных дистро-

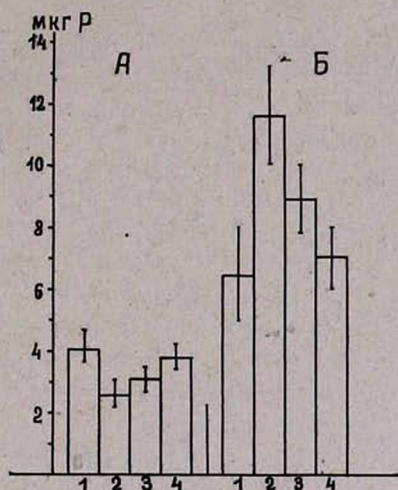


Рис. 3. Количество АТФ в мкг фосфора (100 мг свежей ткани (А) и активность АТФ-азы в мкг фосфора (1 мг ткани (Б) в стенке желудка крыс с экспериментальной язвой и при лечении опытных животных кватероном или препаратом 6781. Обозначение столбиков то же.

фическими поражениями стенки желудка (кровоизлияния, эрозии, поверхностные и глубокие язвы) и их интенсивностью (табл. 1) показывает, что изменения биохимических показателей обычно совпадают с морфологическими сдвигами, наблюдающимися как при экспериментальной язве, так и после ее лечения кватероном или препаратом 6781.

Полученные результаты были подкреплены специальной серией исследований, показывающих, что предварительное введение прозерина приводит к увеличению как процента охвата животных дистрофическими

поражениями стенки желудка, так и выраженному повышению их интенсивности. В этом случае животные поражаются в 100% случаев, а среднее число дистрофических изменений на каждое животное составляет 9,7 (табл. 1).

Таблица 1

Интенсивность образования дистрофических поражений слизистой оболочки желудка при экспериментальной язве и в условиях лечения ганглиоблокирующими средствами

Условия опытов	Число животных	Образование дистрофических поражений у крыс в %	Среднее число дистрофических поражений на одно животное
Образование экспериментальной язвы (контроль)	130	$92,6 \pm 1,8$	$6,4 \pm 0,58$
В условиях лечения кватероном	50	$49,7 \pm 2,2$	$1,2 \pm 0,44$
В условиях лечения препаратом 6781	50	$21,3 \pm 1,15$	$0,6 \pm 0,1$
В условиях введения прозерина	50	100	$9,7 \pm 0,8$

При образовании экспериментальной язвы заметные сдвиги наблюдаются и в системе АТФ—АТФ-аза. На рис. 3 представлены результаты исследования содержания АТФ и активности АТФ-азы в стенке желудка при возникновении дистрофических поражений желудочной стенки, а также в условиях лечения ганглиоблокаторами.

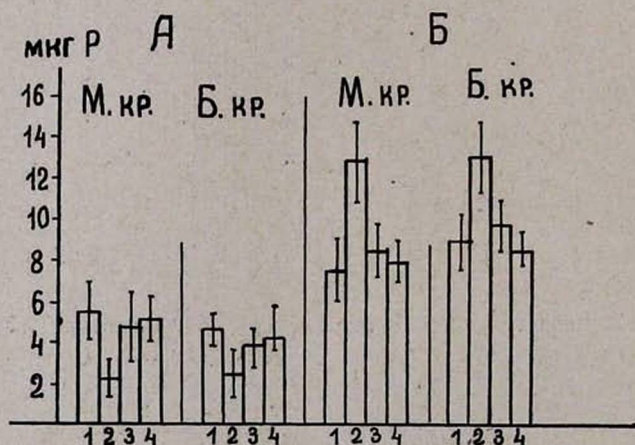


Рис. 4. Количество АТФ (А) и активность АТФ-азы (Б) в стенке малой и большой кривизны желудка крыс с экспериментальной язвой и при лечении подопытных животных кватероном или препаратом 6781. Обозначение столбиков то же.

Количество АТФ снижается приблизительно на 40% при одновременном повышении АТФ-азной активности на 78,4%. При использовании кватерона или препарата 6781 наблюдается приближение показателей АТФ и АТФ-азы к уровню таковых у интактных животных, причем в ус-

ловиях лечения кватероном содержание АТФ тем не менее превосходит уровень интактных животных на 24,4%, а активность АТФ-азы на 37% оказывается выше исходного. Препарат 6781 указанные показатели приводит почти к исходному уровню: АТФ на 7,3%, а АТФ-азная активность на 9,2% выше исходных величин.

Более заметные изменения АТФ—АТФ-азной системы были обнаружены в тканях малой кривизны, где содержание АТФ снижается на 60%, в то время как на большой кривизне оно достигает 47,9% (рис. 4). Полученные результаты позволяют установить нормализующее влияние изучаемых ганглиоблокирующих средств на обмен в системе АТФ—АТФ-аза при лечении экспериментальной язвы желудка у крыс. Наряду с большой эффективностью препарат 6781 в отличие от кватерона менее токсичен.

В ы в о д ы

1. Образование дистрофических поражений стенки желудка сопровождается заметным повышением содержания ацетилхолина в тканях желудка и одновременным снижением активности холинэстеразы, причем количественные сдвиги ацетилхолина превалируют над изменением активности холинэстеразы.

2. Повышение тонуса холинергической иннервации (посредством прозерина) способствует интенсификации процессов язвообразования.

3. Наряду с понижением содержания аденозинтрифосфорной кислоты при образовании экспериментальной язвы наблюдается усиление ферментной активности аденозинтрифосфатазы.

4. В механизмах лечебного применения ганглиоблокирующих средств немаловажную роль играет их нормализующее влияние на системы ацетилхолин—холинэстераза и АТФ—АТФ-аза.

5. Все указанные сдвиги более наглядно проявляются в тканях малой кривизны, где в подавляющем большинстве случаев проявляются выраженные дистрофические поражения.

6. Препарат 6781 по своему лечебному действию и влиянию на обменные процессы эффективнее кватерона и отличается меньшей токсичностью.

Кафедра фармакологии
Ереванского медицинского
института

Поступило 26/XII 1967 г.

Ռ. Ա. ՆԱԶԱՐԵՏՅԱՆ

ԱՅՆՏԻԼԻՈՒԽ-ԽՈՒԽԷՍԹԵՐԱԶԱ ԵՎ ԱՏՖ-ԱՏՖ-ԱԶԱ ՍԻՍՏԵՄՆԵՐԻ
ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՍՏԱՄՈՔՍԻ ՊԱՏՈՒՄ՝ ՆՐԱ ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԼ
ԴԻՍԿՐՈՑԻԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿ ԵՎ ԳԱՆԳԼԻՈՐԻՈԿԱՏՈՐՆԵՐՈՎ
ՎԵՐՋԻՆԻՍ ԲՈՒԺՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ա մ փ ռ փ ու մ

Հոգիվածում ցույց է տրվում, որ ստամոքսի պատի էքսպերիմենտալ դիստրոֆիայի առաջացման ժամանակ ացետիլխոլինի քանակությունը և ԱՏՖ-ազա ֆերմենտի ակտիվությունը զգալիորեն բարձրանում են, իսկ ԱՏՖ-ի քանակը և խոլինէսթերազայի ակտիվությունը համապատասխանաբար իջնում են: Նշված տեղաշարժերը առավելապես նկատվում են ստամոքսի փոքր կորույթյան շրջանում, որտեղ ավելի ինտենսիվ կերպով են արտահայտված նրա պատի դիստրոֆիկ փոփոխությունները:

Պարզվել է, որ այդ պայմաններում գանգլիոլոկատոր դեղանյութերը (քվատերոնը և պրեպարատ 6781-ը՝ բենզոֆորանի ածանցյալը) կանոնավորում են նշված տեղաշարժերը ացետիլխոլին-խոլինէսթերազա և ԱՏՖ-ԱՏՖ-ազա սխեմաներում՝ նրանց քանակները մոտեցնելով էլբային վիճակի պայմաններին:

Պրեպարատ 6781-ը իր բուժական ազդեցությամբ և նյութափոխանակության վրա ներգործելու հատկությամբ գերազանցում է քվատերոնին և ավելի պակաս թունավոր է:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Альперн Д. Е. Холинергические процессы в патологии. М., 1963, стр. 195.
2. Анищенко В. М. Врачебное дело, 1964, 5, стр. 75.
3. Бабский Е. Б. и Минаев П. Ф. Физиологический журнал СССР, 1947, 33, 6, стр. 773.
4. Довгань З. В. Научное совещание по проблеме физиологии и патологии пищеварения. Киев, 1954, стр. 58.
5. Дробинцева А. В. Материалы о механизме образования соляной кислоты, т. II. Л., 1945.
6. Заводская И. С. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1954, 37, 1, стр. 26.
7. Коштоянц Х. С. Доклады АН СССР, 1945, 57, 6, стр. 465.
8. Коштоянц Х. С., Смирнов Г. Д. и Ларичева К. А. Доклады АН СССР, 1946, 53, 3, стр. 282.
9. Мешкова Н. П., Северин С. Е. Практикум по биохимии животных. М., 1950, стр. 172.
10. Мирзоян С. А., Татевосян Т. С., Назаретян Р. А., Вирабян И. Л. В кн.: Кваторон и опыт его клинического применения. Ереван, 1966, стр. 233.
11. Назаретян Р. А. Материалы юбилейной сессии Ереванского медицинского института. 1963, стр. 45.
12. Нахманзон Д. В кн.: Проблемы эволюции функций и энзимохимических процессов возбуждения. М., 1961, стр. 215.
13. Правдяч-Неминская Т. В. Доклады АН СССР, 1949, 15, 3, стр. 405.
14. Banga J. and Szent-Gyorgi A. Studies Inst. M. ch. Szeded., 1941, 42, 1, 5.
15. Buethal F. and Kahlson G. Nature, 1944, 195, 178.
16. Chang H. C. and Gaddum J. H. J. Physiology, 1933, 79, 3, 255.
17. Consolo F., Barril L. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1959, 33, 21, 1433.
18. Dubois K. P., Potter V. P. J. Biol. Chem., 1943, 150, 185.
19. Fort J. G., Patricia H. A. and Robert E. D. Bloch. et biophys. acta, 1965, 104, 1, 25.
20. Freisinger F. Bicali M. Acta morphor. Acad. Sc. Hungar., 1954, 4, 2, 149.
21. Necheles N. Transact. Amer. Gastroenter. Assoc. N. J., 1938, 40, 15.