

Л. А. Годовалова, Г. В. Ковалев

ВЛИЯНИЕ ГЛИЦИНА НА ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ВЕГЕТАТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

Экспериментальные данные и клинические наблюдения последних лет свидетельствуют о целесообразности дальнейшего всестороннего фармакологического изучения некоторых метаболитов нервных тканей как возможных лекарственных регуляторов нарушений вегетативных функций. В этом плане заслуживает интерес недостаточно изученная в физиологическом и фармакологическом отношении нейроактивная аминокислота глицин. Получены фактические доказательства его медиаторной роли в различных отделах нервной системы. Есть данные об эффективности глицина при лечении спастичности людей, страдающих болезнью Литтля [12]. Экспериментально установлена способность глицина уменьшать агрессивность крыс, вызванную лишением воды или разрушением перекрестков мозга [13]. В нашей лаборатории в последние годы получены данные об активном влиянии глицина на спинальные, бульбарные и гипоталамические механизмы вазомоторной регуляции [4, 5, 6, 8].

Наличие небольших количеств глицина в автономных ганглиях и в тканях некоторых органов предполагает возможность его участия в периферических регуляторных механизмах, однако сведения об этом весьма немногочисленны.

Мы изучали влияние глицина на периферические механизмы регуляции вегетативных функций.

Методика исследований

Проведены острые опыты на 63 наркотизированных (уретан и хлоралоза 400 и 70 мг/кг соответственно) кошках обоего пола массой от 2,5 до 4,5 кг. Осуществляли одновременную регистрацию реакций сосудов тонкого кишечника (СТК), моторной активности тонкого кишечника (МАТК) и системного артериального давления (САД), которые воспроизводили эфферентной стимуляцией чревных и брыжеечных нервов. Фармакологическим опытам были предпосланы физиологические эксперименты, в которых изучали указанные вегетативные реакции.

В серии физиологических экспериментов исследовали регионарные сосудистые реакции и моторные ответы тонкого кишечника (ТК), а также сдвиги САД, вызываемые стимуляцией периферического конца левого большого чревного нерва электрическими прямоугольными импульсами постоянной амплитуды и различной частоты (200 мкА, 8, 20, 50 имп/с, 1 мс, 10 с), а также влияние адреналэктомии, денервации верхней брыжеечной артерии (ВБА) и ТК на эффекты эфферентной стимуляции большого чревного нерва. В этих экспериментах были подобраны оптимальные параметры стимуляции нервных образований. В серии фармакологических наблюдений исследовали влияние глицина на вегетативные реакции, возникающие при эфферентной стимуляции большого чревного нерва, а также влияние глицина на вегетативные реакции, вызванные стимуляцией периферических концов брыжеечных нервов. Для анализа механизма действия глицина опыты осуществляли на кошках с интактными надпочечниками и сохраненными нервами, адреналэктомизированных кошках и на животных с денервированными ВБА и проксимальным отделом ТК. Для стимуляции нервных образований использовали электростимулятор ЭСУ-1. Регионарные сосудистые реакции ТК изучали методом резистрографии [10]. Моторную активность ТК изучали баллоногеннографическим методом [3].

В опытах *in vitro* изучали действие глицина на спонтанные сокращения изолированных отрезков ТК кошек и крыс. Отрезки ТК сразу после забоя животных помещали в ванночки с аэрируемым раствором Локка (температура 37 °C). Спонтанные сокращения изолированных отрезков ТК наблюдались до и после добавления в ванночки глицина до получения 0,0001—0,1 М растворов. В отдельных опытах для фармакологического анализа эффектов глицина в среду с изолированными органами до введения глицина добавляли адренолитики (дигидроэрготоксин и индерал). Регистрацию САД, перфузионного давления сосудов ТК, МАТК и спонтанных сокращений изолированных отрезков ТК осуществляли тензометрическим методом с помощью изготовленных нами специальных датчиков на шлейфном осциллографе НО ИИ-У4.

На половозрелых котах флуориметрическим методом [7] было изучено влияние глицина (500 мг/кг внутривенно) на содержание адреналина и норадреналина в ганглиях солнечного сплетения, надпочечниках, в тканях стенок ВБА и ТК (проксимальный отдел). Количество катехоламинов выражали в мкг/г сырой ткани.

В подавляющем большинстве случаев в чревном нерве наблюдались изменения в сосудах ТК и реакциях

При анализе кривых надпочечниками обращается к торможению МАТК. Повышения системного артериального давления тонкого кишечника фазы реакций САД и МАТК

У кошек с удаленными надпочечниками реакция САД и однофазные реакции

У животных с денервацией надпочечников торможения МАТК, вызванное с момента стимуляции 10—15 с после начала стимуляции

В 31 опыте на кошках вегетативные реакции при эфферентной стимуляции 100, 300 и 500 мВ вызвали усиление вегетативных реакций, САД

Глицин в дозе 500 мг/кг (табл. 1). Усиление глициновой стимуляции преангионального действия аминокислоты на брыжеечные нервы и на ганглии

Влияние 500 мг/кг глицина на вегетативные реакции при стимуляции чревных нервов

Исследуемые реакции	Направленность сдвига
Сосудов ТК	Усиление
МАТК	Подавление
САД	Отсутствие влияния
Торможения МАТК	Усиление
САД	Подавление
САД	Отсутствие влияния
САД	Усиление
САД	Подавление
САД	Отсутствие влияния
Всего опытов	Всего опытов

Примечание. М, м — различия достоверны. МАТК — в процентах к исходному значению.

Результаты исследований

В подавляющем большинстве случаев при эфферентной стимуляции большого чревного нерва наблюдались прессорные реакции САД, повышение перфузионного давления в сосудах ТК и реакции торможения МАТК.

При анализе кривых изучаемых вегетативных реакций у кошек с сохраненными надпочечниками обращает на себя внимание двухфазность в повышении САД и в реакциях торможения МАТК. У животных с интактными нервами и надпочечниками I фаза повышения системного артериального давления и I фаза реакции торможения моторной активности тонкого кишечника начинаются с момента стимуляции чревного нерва, а II фазы реакций САД и МАТК начинаются спустя 10—15 с после начала стимуляции.

У кошек с удаленными надпочечниками наблюдались только однофазные повышения САД и однофазные реакции торможения МАТК.

У животных с денервированными ВБА и ТК прессорные реакции СТК и реакции торможения МАТК, вызываемые эфферентной стимуляцией чревного нерва, начинаются не с момента стимуляции чревных нервов, как у кошек с интактными нервами, а спустя 10—15 с после начала стимуляции.

В 31 опыте на кошках с интактными нервами и надпочечниками изучали вегетативные реакции при эфферентной стимуляции чревного нерва до и после внутривенного введения 100, 300 и 500 мг/кг глицина, которое вызывало как усиление, так и угнетение вегетативных реакций, либо вообще не изменяло их.

Глицин в дозе 500 мг/кг наиболее часто вызывал усиление вегетативных реакций (табл. 1). Усиление глицином вегетативных реакций, возникающих при эфферентной стимуляции преганглионарного отрезка чревного нерва, может быть обусловлено воздействием аминокислоты на выброс катехоламинов из надпочечников, окончаний брыжеечных нервов и на ганглионарную передачу.

Таблица 1

Влияние 500 мг/кг глицина на вегетативные реакции, вызванные эфферентной стимуляцией чревного нерва интактных, адреналэктомированных и денервированных кошек

Исследуемые реакции	Направленность сдвигов	Статистические показатели	Интактные	Адреналэктомированные	Денервированные
Сосудов ТК	Усиление	$M \pm m$ $M_1 \pm m_1$ n	$30 \pm 3,1^*$ $50,7 \pm 4,2$ 7		$19 \pm 1,4^*$ $33,8 \pm 2,5$ 9
	Подавление	$M \pm m$ $M_1 \pm m_1$ n		$37 \pm 2,9$ $20,1 \pm 2,5$ 11	
	Отсутствие влияния		3		2
Торможения МАТК	Усиление	$M \pm m$ $M_1 \pm m_1$ n	$-164 \pm 50,96$ $528 \pm 231,1$ 3		$131,9 \pm 7,6^*$ $-174,1 \pm 15,9$ 7
	Подавление	$M \pm m$ $M_1 \pm m_1$ n	$-402,1 \pm 140,5$ $-199,8 \pm 34,9$ 3	$-156,8 \pm 25,2^*$ $-41,7 \pm 10,1$ 7	
	Отсутствие влияния		4	4	4
САД	Усиление	$M \pm m$ $M_1 \pm m_1$ n	$24,5 \pm 2,5^*$ $38,45 \pm 3,5$ 5		$16,9 \pm 2,4^*$ $27,5 \pm 2,5$ 8
	Подавление	$M \pm m$ $M_1 \pm m_1$ n		$20,3 \pm 1,5^*$ $13,5 \pm 1,5$ 9	
	Отсутствие влияния		5	2	3
Всего опытов			10	11	11

Примечание. M, m — исходные реакции; M_1, m_1 — после введения глицина; * — различия достоверны. Реакции САД и СТК выражены в мм рт. ст. Реакции МАТК — в процентах к исходному уровню.

Для выявления влияния вещества на выброс катехоламинов из надпочечников были проведены опыты с денервированными сосудами и мускулатурой ТК, в которых прессорные реакции СТК и реакции торможения МАТК вызывались выбросом катехоламинов из надпочечников в ответ на стимуляцию чревного нерва. У кошек с денервированными ВБА и проксимальным отделом ТК (11 опытов) глицин в дозе 500 мг/кг усиливал реакции СТК в 9 опытах (в среднем на 77,7 %), реакции САД в 8 опытах (в среднем на 62,7 %), реакции торможения МАТК в 7 опытах, а в отдельных случаях существенно не изменял их. Результаты опытов свидетельствуют об увеличенном выбросе катехоламинов из надпочечников при стимуляции чревного нерва под влиянием глицина.

Таблица 2
Влияние глицина (500 мг/кг внутривенно) на содержание катехоламинов (мкг/г сырой ткани) в различных органах кошек

Условия опытов	Статистические показатели	Ганглии	Надпочечник	Стенка ВБА	Стенка ТК
Концентрация адреналина					
Контроль	$M \pm m$ n	$1,9 \pm 0,16$ 13	$451,8 \pm 18$ 8	$1,3 \pm 0,08$ 8	$0,075 \pm 0,0086$ 19
Глицин	$M \pm m$ n	$4,75 \pm 1,1^*$ 15	$978,9 \pm 221,5^*$ 7	$3,7 \pm 1,1^*$ 8	$0,15 \pm 0,02^*$ 15
Концентрация норадреналина					
Контроль	$M \pm m$ n	$10,9 \pm 0,8$ 13	$288,8 \pm 11,5$ 8	$8,3 \pm 1,1$ 8	$0,4 \pm 0,11$ 19
Глицин	$M \pm m$ n	$5,7 \pm 1,8^*$ 15	$195,2 \pm 22,3^*$ 7	$1,5 \pm 1,08$ 8	$0,3 \pm 0,1$ 15

Примечание. * — различия достоверны.

О ганглионарном действии глицина мы судили по вызываемым им изменениям реакций СТК и МАТК, возникающих при эфферентной стимуляции преганглионарных отрезков чревного нерва у адреналэктомированных кошек и при эфферентной стимуляции постганглионарных (брыжеечных) нервов. У адреналэктомированных животных (11 опытов) глицин преимущественно подавлял вегетативные реакции, возникающие при раздражении преганглионарных отрезков чревных нервов.

Введение 500 мг/кг глицина усиливало прессорные реакции СТК, вызванные эфферентной стимуляцией постганглионарных брыжеечных нервов (10 опытов), во всех опытах в среднем с $17,2 \pm 1,7$ до $27,6 \pm 1,8$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Реакции торможения МАТК, возникающие при раздражении постганглионарных брыжеечных нервов, усиливались глицином в 7 опытах из 10 в среднем с $-88,1 \pm 16,2$ до $-117,6 \pm 16,4$ %, а в остальных опытах существенно не изменялись. Усиление эффектов эфферентной стимуляции брыжеечных нервов, видимо, связано с его воздействием на высвобождение медиатора из окончаний брыжеечных нервов. Фармакологический анализ этих эффектов глицина подтвердил это предположение. Скополамин (0,25 мг/кг) подавлял реакции торможения МАТК, не уменьшая при этом усиливающего действия глицина на констрикторные реакции сосудов тонкого кишечника. Дигидроэрготоксин (1 мг/кг) полностью устранял облегчающее действие глицина на прессорные реакции сосудов ТК.

Глицин во всех концентрациях (0,0001—0,1 М растворы) вызывал подавление спонтанных сокращений изолированных отрезков ТК. Индерал (0,0001 % раствор) и дигидроэрготамин (0,001 % раствор), введенные на фоне угнетающего действия глицина, восстанавливали амплитуду спонтанных сокращений изолированных отрезков ТК.

Таким образом, физиологический и фармакологический анализ эффектов глицина свидетельствует о его вмешательстве в процессы высвобождения катехоламинов из надпочечников и терминалей адренергических нервов. Эти результаты подтверждаются нашими биохимическими исследованиями, в которых установлено, что глицин изменяет содержание адреналина и норадреналина в органах, имеющих адренергическую иннервацию. Результаты опытов в суммарном виде приведены в табл. 2. Анализ этих дан-

ных показывает, что глицин повышает концентрацию адреналина в стенках ВБА и ТК.

Обсуждение

Проведенные опыты на животных с сохраненными и денервированными фазными (прессорно-прессорными) и фазными (прессорно-прессорными) У кошек с удаленными надпочечниками (реакции САД и однофазные реакции отсутствовали). В опытах с прессорными реакциями сосудов ТК в 15 с после начала стимуляции чревного нерва стимуляция чревных нервов усиливала реакции торможения МАТК обусловленные сокращениями нервов, а вторые фазы — вазодилаторные эффекты глицина, передачу и на процессы высвобождения катехоламинов. При изучении глицин подавляет вегетативные реакции чревных нервов у адреналэктомированных животных.

Установленное в биохимических исследованиях снижение содержания норадреналина под влиянием глицина по ганглионарную передачу в симпатической и нейрохимической глии [1, 2], центральные ганглии содержат холинергические нейроны симпатической системы холинергическими волокнами [2], оказывает модулирующее действие на электрическую активность сплетения в опытах на кошках модулирующее, в основном подавление глицином вегетативных нервов у адреналэктомированных животных. Таким образом, глицин под его влиянием снижает содержание адреналина в ганглиях солнечного сплетения эфферентной стимуляцией брыжеечных нервов на процесс высвобождения адреналина в тканях стенки желудка.

Усиление глицином сокращений чревного нерва мускулатурой тонкого кишечника усиливает выброс катехоламинов из надпочечников.

Предупреждение угнетающего действия глицина на адренергические структуры тонкого кишечника.

Таким образом, наши исследования подтверждают, что глицин оказывает модулирующее действие на вегетативные структуры, реализуется благодаря медиации.

ных показывает, что глицин уменьшает содержание норадреналина и увеличивает концентрацию адреналина в надпочечниках, в ганглиях солнечного сплетения, в тканях стенок ВБА и ТК.

Обсуждение результатов исследований

Проведенные опыты показали, что при эфферентной стимуляции большого чревного нерва наблюдаются прессорные реакции САД и реакции торможения МАТК. У животных с сохраненными иннервацией и надпочечниками были зарегистрированы двухфазные (прессорно-прессорные) ответы САД и двухфазные реакции торможения МАТК. У кошек с удаленными надпочечниками регистрировались однофазные прессорные реакции САД и однофазные реакции торможения МАТК (вторые фазы вегетативных реакций отсутствовали). В опытах на кошках с перерезанными брыжеечными нервами прессорные реакции сосудов ТК и реакции торможения МАТК начинались спустя 10—15 с после начала стимуляции чревного нерва. Опыты свидетельствуют о том, что при стимуляции чревных нервов первые прессорные фазы САД и первая фаза реакции торможения МАТК обусловлены выделением норадреналина из окончаний брыжеечных нервов, а вторые фазы — выбросом катехоламинов надпочечниками. Оценивая периферические эффекты глицина, мы исходили из возможности его действия на ганглионарную передачу и на процессы высвобождения медиаторов из надпочечников и окончаний брыжеечных нервов. При изучении ганглионарного действия аминокислоты оказалось, что глицин подавляет вегетативные реакции, вызванные стимуляцией преганглионарных отрезков чревных нервов у адреналэктомированных животных.

Установленное в биохимических опытах повышение содержания адреналина и понижение содержания норадреналина в симпатических ганглиях солнечного сплетения под влиянием глицина позволяет предположительно объяснить его действие на ганглионарную передачу в соответствии с современными представлениями о морфо-функциональной и нейрхимической организации вегетативных ганглиев. По данным Булыгина [1, 2], центральные и периферические входы в превертебральные симпатические ганглии содержат холинергические и адренергические волокна. Адренергические эффекторные нейроны симпатических ганглиев возбуждаются ацетилхолином, выделяемым холинергическими волокнами. Возбуждение адренергических волокон, по мнению Булыгина [2], оказывает модулирующее влияние на ганглионарную передачу. Анализ эфферентной электрической активности постганглионарных нервов в узлах солнечного сплетения в опытах на кошках привел к выводу о том [9], что катехоламины оказывают модулирующее, в основном тормозное действие на ганглионарную проводимость. Подавление глицином вегетативных реакций, вызванных эфферентной стимуляцией чревных нервов у адреналэктомированных животных, видимо, можно объяснить увеличением под его влиянием содержания адреналина и уменьшением содержания норадреналина в ганглиях солнечного сплетения. Усиление вегетативных реакций, вызванных эфферентной стимуляцией брыжеечных нервов, видимо, вызвано влиянием аминокислоты на процесс высвобождения норадреналина из окончаний брыжеечных нервов, что подтверждается биохимическими опытами, в которых глицин уменьшает содержание норадреналина в тканях стенки ВБА.

Усиление глицином сосудистых и моторных реакций ТК, вызванных эфферентной стимуляцией чревного нерва, в опытах на животных с денервированными сосудами и мускулатурой тонкого кишечника, видимо, обусловлено его усиливающим влиянием на выброс катехоламинов из надпочечников.

Предупреждение угнетающего действия глицина на спонтанные сокращения изолированных отрезков ТК α - и β -адренолитиками свидетельствует о действии глицина на адренергические структуры ТК.

Таким образом, наши эксперименты и литературные данные убеждают в том, что воздействие глицина на вегетативные реакции, вызванные активацией периферических структур, реализуется благодаря его вмешательству в процессы адренергической медиации.