

Из кафедры биохимии

Зав. профессор Ф. Я. БЕРЕНШТЕЙН

**К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ КАРБОХОЛИНА НА СОДЕРЖАНИЕ
САХАРА В КРОВИ ПРИ НОРМЕ, А ТАКЖЕ ПРИ
АДРЕНАЛИНОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ И ИНСУЛИНОВОЙ
ГИПОГЛИКЕМИИ**

Ф. Я. БЕРЕНШТЕЙН

Исследованиями Сеченова, Павлова, Быкова, Сперанского и мн. др. установлена ведущая роль нервной системы во всех физиологических и патологических процессах, происходящих в организме высших животных и человека.

Исходя из того общепризнанного факта, что в основе жизнедеятельности организма лежат процессы обмена веществ, уже а priori можно утверждать, что функциональное состояние нервной системы является основным фактором, регулирующим обмен веществ в животном организме.

И действительно, многочисленные экспериментальные исследования подтверждают это положение.

Объем журнальной статьи не позволяет нам детально остановиться на вопросе о роли нервной системы в регуляции обмена веществ, а заставляет нас только кратко коснуться литературы, имеющей непосредственное отношение к нашим исследованиям, а именно, привести некоторые материалы о влиянии изменения тонуса парасимпатической нервной системы на обмен углеводов.

Так, согласно Лондону и Ловцкому, блуждающий нерв оказывает влияние на углеводный обмен, передавая возбуждение от центра к поджелудочной железе и стимулируя продукцию инсулина островковой частью железы.

Как показали эксперименты Астанина, Рубеля, Каваццани и др., раздражение блуждающего нерва имеет определенное значение в углеводном обмене: в результате раздражения блуждающего нерва наблюдалось ослабление превращения гликогена печени в глюкозу.

Ряд авторов посвятили свои исследования вопросу о влиянии ваготропных веществ на обмен углеводов.

Так, Городецкий наблюдал, что введение кроликам ацетилхолина в дозе 0,1 мг pro kilo вызывает уменьшение сахара в крови. Этот же автор утверждает, что ацетилхолин, введенный кроликам одновременно с инсулином, резко усиливает гипогликемическое действие инсулина, а атропин, наоборот, ослабляет его действие.

Согласно Лангу, пилокарпин, физостигмин, ацетилхолин и некоторые другие ваготропные вещества в малых дозах влекут за собой гипогликемию, а в больших вызывают увеличение сахара в крови.

Хрубетц в опытах на крысах установил, что введение пилокарпина в дозе 5 мг pro kilo повышает содержание сахара в крови. Атропин в дозе 20 мг pro kilo снижает содержание сахара в крови. Автор наб-

людал гипогликемический эффект после введения крысам ацетилхолина в дозе 6 мг pro kilo.

Согласно материалам, приведенным у Малыкина, атропин задерживает появление инсулиновой гипогликемии.

Как утверждают Леви, Фрейд и др. исследователи, вещества, повышающие тонус парасимпатической нервной системы, усиливают гликолитические процессы в крови.

Среди ваготропных веществ большой интерес заслуживает препарат карбохолин, синтезированный в Московском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте в 1937 г. Карбохолин является веществом значительно более активным, чем другие ваготропные вещества и в ветеринарной практике может заменить такие вещества, как пилокарпин, ареколин и физостигмин (Некрасов, Преображенский, Петрова).

Исходя из указанного, всестороннее изучение вопроса о влиянии карбохолина на физиологические и биохимические процессы в организме имеет не только теоретическое значение, но также и играет значительную практическую роль.

В этом сообщении мы приводим результаты наших исследований по вопросу о влиянии карбохолина на содержание сахара в крови кроликов и собак, а также на течение адреналиновой гипергликемии и инсулиновой гипогликемии.

В литературе по указанному вопросу почти не имеется никаких данных.

Так, Преображенский в обзорной статье, опубликованной в 1940 году, указал, что по данным Кретмеера, дорил и лентин (заграничные препараты карбохолина) вызывают у кролика гипергликемию. Когда экспериментальная часть нашей работы была закончена, было опубликовано сообщение Фрейда (1949 г.), в котором автор указывает, что подкожные введения кроликам 35 микрограмм карбохолина pro kilo влекут за собой увеличение сахара в крови.

Наши опыты по вопросу влияния карбохолина на содержание сахара в крови были проведены путем подкожных инъекций различных доз указанного фармакологического средства (от 5 до 50 микрограмм pro kilo). На шести кроликах нами было поставлено 22 опыта и на 4 собаках 23 опыта. Кровь у опытных животных исследовалась натощак до инъекции карбохолина и через 1, 2 и 3 часа после введения. Определение сахара проводилось по методу Хагедорна.

Результаты наших исследований представляем в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Влияние карбохолина на содержание сахара в крови кроликов (Количество сахара в мг. проц.)

№№ опытов	Норма	Время после инъекций			Доза карбохолина
		1 час	2 часа	3 часа	
4	110	115	106	110	5 микрограмм pro kilo
5	115	112	117	119	
16	95	100	109	98	10 микрограмм pro kilo
17	100	98	109	105	
31	76	89	106	87	
32	96	102	122	130	
8	105	134	131	134	20 микрограмм pro kilo
9	119	133	130	122	
39	77	95	85	73	
40	81	94	94	85	
12	73	85	85	82	30 микрограмм pro kilo
13	80	98	92	85	
35	108	116	126	121	
36	105	124	135	117	

Продолжение таблицы 1

№№ опытов	Норма	Время после инъекции			Доза карбохолина
		1 час	2 часа	3 часа	
19	78	97	95	107	40 микрограмм pro kilo
20	76	100	99	91	
43	96	125	122	96	
44	93	177	163	152	
23	83	111	113	83	50 микрограмм pro kilo
24	97	120	145	107	
27	82	105	114	117	
28	95	110	124	119	

Таблица 2. Влияние карбохолина на содержание сахара в крови собак (количество сахара в мг проц.)

№№ опытов	Норма	Время после инъекции			Доза карбохолина
		1 час	2 часа	3 часа	
1	72	70	79	70	5 микрограмм pro kilo
2	78	82	73	84	
3	89	91	83	85	
14	80	84	72	78	10 микрограмм pro kilo
15	91	87	98	98	
29	78	96	114	115	
30	90	89	94	90	
6	81	136	129	125	20 микрограмм pro kilo
7	106	131	123	129	
37	73	78	77	84	
38	80	87	77	82	
10	67	83	87	73	30 микрограмм pro kilo
18 а	75	78	87	87	
33	86	95	107	92	
34	93	95	128	130	
18	62	80	75	86	40 микрограмм pro kilo
41	75	105	89	75	
42	87	95	84	84	
21	79	91	105	78	50 микрограмм pro kilo
22	83	97	99	79	
25	74	93	105	94	
26	70	101	105	107	

Приведенные в таблицах №№ 1—2 материалы позволяют сделать следующие заключения:

1. Подкожные инъекции кроликам и собакам карбохолина в дозе 5 микрограмм pro kilo, не оказывают какого-либо заметного влияния на содержание сахара в крови.

2. В результате подкожных введений кроликам 10 микрограмм карбохолина pro kilo во всех опытах наблюдалась более или менее выраженная гипергликемия; у собак указанная доза дала увеличение сахара в крови только в одном опыте, в остальных опытах заметного изменения в количестве сахара в крови не наблюдалось.

3. При введении экспериментальным животным карбохолина в дозах 20—50 микрограмм pro kilo во всех случаях наблюдалось увеличение сахара в крови. В большинстве опытов максимальный подъем сахара в крови падает на первые 2 часа после подкожных инъекций карбохолина.

4. Следует отметить, что во всех опытах, в которых мы вводили собакам и кроликам карбохолин в дозах не ниже 10 микрограмм pro kilo, у

экспериментальных животных происходила значительная саливация; после подкожных инъекций 30 микрограмм карбохолина и выше, у кроликов и собак наблюдалась дефекация. После подкожных инъекций собакам 40—50 микрограмм карбохолина в отдельных опытах наблюдалась рвота.

Установив влияние карбохолина на содержание сахара в крови, мы задались целью выяснить, как влияет карбохалин на течение адреналиновой гипергликемии. Этот вопрос представлял довольно значительный интерес в связи с тем, что адреналин возбуждает симпатическую нервную систему, а карбохалин является ваготропным веществом. Для этих опытов мы использовали 3-х кроликов. В ряде опытов экспериментальным животным вводился только адреналин и устанавливался характер гипергликемической кривой; в остальных опытах гипергликемическая кривая устанавливалась после одновременного подкожного введения адреналина и карбохолина, причем адреналин и карбохалин инъецировались отдельно в различные места тела животного.

В таблице 3 и 4 мы помещаем результаты опытов, проведенных на двух кроликах по вопросу о влиянии карбохолина на адреналиновую гипергликемию.

Таблица 3. Влияние карбохолина на течение адреналиновой гипергликемии
Кролик № 1

Дата исследований	Количество сахара в мг проц.				Примечание
	Норма	Время после инъекц.			
		1 час	2 часа	3 часа	
23 II 1948 г.	124	268	349	349	Введено под кожу 0,5 мгр. адреналина рго kilo
8 III .	97	330	365	375	
2 IV .	108	328	318	328	
среднее	110	309	344	351	
среднее в проц.	100	281	313	319	
5 V 1948 г.	77	217	322	338	Введено под кожу 0,5 мгр адреналина +0,05 мгр карбохолина рго kilo
10 V .	79	214	384	402	
12 V .	75	170	224	262	
14 V .	104	236	268	258	
среднее	84	209	300	290	
среднее в проц.	100	249	357	338	
7 V 1948 г.	89	262	474	462	Введен о под кожу 0,5мгр адреналина+0,1 мгр карбохолина рго kilo
18 V .	89	170	210	264	
21 V .	87	238	286	318	
26 V .	102	224	282	282	
среднее	92	224	313	332	
среднее в проц.	100	243	340	361	

Приведенный в таблицах № № 3 и 4 материал показывает, что при одновременном подкожном введении кроликам адреналина и карбохолина каких либо определенных изменений в кривой адреналиновой гипергликемии не наблюдается: в одних опытах при совместном введении упомянутых веществ наблюдается незначительное повышение гипергликемического эффекта, в других, наоборот, снижение. Даже при применении субтоксических доз карбохолина мы считаем, что доза 0,1 мг рго kilo карбохолина для кролика является субтоксической; так

кролик № 4 погиб после инъекции 0,5 мг адреналина + 0,1 мг карбохолина), адреналиновая гипергликемия заметных изменений не претерпевает.

Таблица 4. Влияние карбохолина на течение адреналиновой гипергликемии Кролик № 3.

Дата исследования	Количество сахара в мг проц.				Примечание
	Норма	Время после инъекц.			
		1 час	2 часа	3 часа	
24 II 1948	95	287	306	249	Введено под кожу 0,5 мгр адреналина про kilo
5 III .	130	235	240	220	
16 III .	101	252	382	358	
2 IV .	81	212	282	292	
среднее	102	247	303	287	
среднее в проц.	100	242	297	211	
5 V 1948	85	281	339	—	Введено под кожу 0,5 мгр адреналина + 0,05 мгр карбохолина про kilo
10 V .	107	310	356	342	
12 V .	106	282	356	338	
14 V .	104	136	268	258	
среднее	101	252	330	313	
среднее в проц.	100	249	327	310	
7 V 1948	113	406	402	366	Введено под кожу 0,5 мгр адреналина + 0,1 мгр карбохолина про kilo
18 V .	95	272	250	210	
21 V .	85	188	214	214	
26 V .	105	234	322	304	
среднее	100	225	297	274	
среднее в проц.	100	225	297	274	

На основании этого можно сделать заключение об отсутствии антагонистического действия на углеводный обмен между адреналином, возбуждающим симпатическую нервную систему, и карбохолином, являющимся ваготропным веществом.

Затем мы задались целью изучить влияние карбохолина на течение инсулиновой гипогликемии. Для этих опытов мы использовали 4 кролика, которым в ряде опытов вводили подкожно только инсулин, а в остальных—инсулин одновременно с карбохолином. В таблицах № № 5 и 6 мы приводим результаты опытов на двух кроликах.

Таблица 5. Влияние карбохолина на течение инсулиновой гипогликемии Кролик б.

Дата исследования	Количество сахара в мгр в проц.				Примечание
	Норма	Время после инъекц.			
		1 час	2 часа	3 часа	
3 II 1949	103	50	43	40	Кролику введено под кожу 0,5 М. Е. инсулина про kilo
17 II .	117	77	66	42	
24 II .	104	69	50	45	
17 III .	102	49	49	35	
30 III .	98	55	48	40	
среднее	105	60	51	40	
среднее в проц.	100	57	49	38	

Продолжение таблицы 5

Дата исследования	Количество сахара в мгр проц.				Примечание
	Норма	Время после инъекц.			
		1 час	2 часа	3 часа	
10/II 1949 г.	96	61	49	51	Кролику введено под кожу 0,5 М. Е. инсулина + 25 мгр. карбохолина про kilo
21/II .	99	76	55	56	
2/III .	93	76	39	41	
21/III .	87	59	42	36	
9/IV .	88	45	43	31	
среднее	93	63	46	43	
среднее в проц.	100	68	50	46	
14/III 1949 г.	96	59	54	60	Кролику введено под кожу 0,5 М. Е. инсулина + 50 мгр. карбохолина про kilo
9/III .	86	58	45	40	
14/III .	115	86	61	51	
25/III .	100	62	43	40	
4/IV .	95	52	33	31	
среднее	98	63	48	44	
среднее в проц.	100	64	49	45	

Таблица 6. Влияние карбохолина на течение инсулиновой гипогликемии

Кролик b

Дата исследования	Количество сахара в мгр проц.				Примечание
	Норма	Время после инъекц.			
		1 час	2 часа	3 часа	
17/II 1949 г.	102	89	78	67	Кролику введено под кожу 0,5 М. Е. инсулина про kilo
24/II .	103	78	55	50	
9/III .	92	81	56	58	
17/III .	96	54	50	74	
30/III .	102	51	51	53	
среднее	99	71	58	60	
среднее в проц.	100	72	59	61	
10/II 1949 г.	96	70	60	52	Кролику введено под кожу 0,5 М. Е. инсулина + 25 мгр карбохолина про kilo
21/II .	91	74	67	82	
2/III .	100	—	74	70	
21/III .	83	53	59	62	
9/IV .	112	71	67	42	
среднее	96	67	65	62	
среднее в проц.	100	70	68	65	
14/II 1949 г.	89	65	51	54	Кролику введено под кожу 0,5 М. Е. инсулина + 50 мгр карбохолина про kilo
14/III .	105	91	81	74	
25/III .	89	65	54	54	
4/IV .	102	61	52	52	
среднее	96	71	60	59	
среднее в проц.	96	74	62	61	

Приведенные в таблицах № № 5 и 6 данные свидетельствуют о том, что при одновременном введении кроликам инсулина и карбохолина

понижение сахара в крови заметным образом не отличается от характера гипогликемии, наблюдавшемся при введении одного инсулина.

Приведенные в статье материалы позволяют нам сделать следующие выводы:

1. Подкожные инъекции кроликам и собакам карбохолина в минимальных дозах не оказывают заметного влияния на содержание сахара в крови; средние и большие дозы вызывают более или менее выраженную гипергликемию.

2. Инъекции карбохолина в дозе 50—100 мг рго кіло совместно с адреналином не оказывают заметного влияния на гипергликемическое действие адреналина.

3. Гипогликемическое действие инсулина не изменяется под влиянием карбохолина, введенного в организм кролика в дозе 25—50 мг рго кіло.

4. Полученные нами материалы, а также литературные данные свидетельствуют о том, что в отношении влияния на углеводный обмен, отсутствует антагонизм между ваготропными и симпатикотропными веществами, что вполне соответствует высказываниям академика Быкова на павловской сессии Академии Наук СССР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лондон и Ловицкий. Обмен веществ в организме животных и человека, 1938 г.
2. Астанин. Биохимия. Сельхозгиз, 1947 г.
3. Городецкий. Проблемы эндокринологии, т. II, № 1, 1937 г.
4. Хрубетц. Американский физиологический журнал, т. 114 стр. 551, 1936 г.
5. Малькин. Вопросы биохимии в невропатологии. Биомедгиз, 1935 г.
6. Фрейд. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины № 12, стр. 429, 1949 г.
7. Некрасов. Фармакология и токсикология, т. 4, в. 2, стр. 73, 1941 г.
8. Преображенский. Фармакология и токсикология, т. 3, в. 5, стр. 73, 1940 г.
9. Преображенский. Советская ветеринария № 12, стр. 47, 1939 г.
10. Петрова. Е. В. Действие карбохолина на аппарат кровообращения теплокровных животных. Кандидатская диссертация, Казань, 1941 г.