

УДК 612.53+612.59

Р. А. НАЗАРЕТЯН, Л. Г. АРУТЮНЯН, С. П. АРУТЮНЯН, И. М. СИМОНЯН

НАРУШЕНИЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ МЕДИАЦИИ В УСЛОВИЯХ
ГИПЕРТЕРМИИ И ИХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ
ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Представлены результаты однократного и многократного влияния высокой температуры внешней среды на содержание ацетилхолина и активность холинэстеразы в тканях и крови белых крыс. Установлено двухфазное изменение количества ацетилхолина и подавление активности холинэстеразы в различные периоды воздействия гипертермии. Фармакотерапия дибазолом способствует как предотвращению этих изменений, так и быстрому восстановлению нарушенных взаимоотношений медиатора и фермента.

Известно, что изменения различных функций и биохимических процессов в организме обусловлены количеством и активностью ряда биологически активных веществ, изучение динамики которых в условиях гипертермии даст возможность раскрыть еще одну сторону механизма реакции организма на тепловое раздражение. В литературе имеются как экспериментальные работы [3, 6], так и наблюдения, проведенные на рабочих [9, 10], связанные с влиянием высокой температуры на уровень серотонина и гистамина.

Ранее выявленные изменения ряда физиологических и обменных процессов в организме рабочих горячих цехов [2], а также данные о значении системы ацетилхолин (АХ)—холинэстераза (ХЭ) в возникновении и течении ряда патологических состояний [1, 5] послужили основанием для проведения данной работы, поскольку и до настоящего времени нет четкого представления о механизмах действия гипертермии на наиболее легко уязвимые образования центральной нервной системы и метаболизм ряда медиаторов и других эндогенно активных веществ.

Материал и методы исследований

Опыты проводились на белых крысах весом 150—200 г в условиях воздействия высокой температуры в специальных камерах объемом 700 л со следующими параметрами: температура в камере $34 \pm 2^\circ$, скорость движения воздуха $1,76 \pm 0,063$ м/сек, относительная влажность $48 \pm 3,26\%$. Экспозиция воздействия составляла 3 часа ежедневно.

Содержание АХ в тканевых гомогенатах коры мозга, гипоталамуса, сердца, желудка, печени (в мкг/г) и крови (в мкг/мл) определялось

по методу Хестрина [8], активность ХЭ в тканях (в %) — по Бонтингу и соавт. [7], а в крови (в мг разрушенного АХ) — по Э. Ш. Матлиной и В. М. Прихожан [4], причем в последней определялась активность ацетилхолинэстеразы и псевдохолинэстеразы. Указанные показатели определялись у животных сразу же после воздействия высокой температуры (I группа), спустя 1 час (II группа), через 15 дней (III группа), 1 месяц (IV группа), 3 месяца (V группа) и спустя 15 дней после трехмесячной экспозиции (VI группа) гипертермии. Отдельную группу составляли интактные животные (контрольная), у которых количество АХ и активность ХЭ определялись по ходу соответствующих сроков, указанных для подопытных. Животные IV, V, VI групп подразделялись на две параллельные подгруппы (а, б), причем животным одной подгруппы (б) в течение последних 12 дней данного срока проводилось двукратное введение дибазола (внутримышечно в количестве 2,5 мг на 1 кг веса), который в указанных дозах проявляет способность регулировать нарушенные функции нервной системы и обладает адаптогенными свойствами, усиливая адаптационные процессы и защитно-приспособительные механизмы организма.

Все животные содержались в условиях постоянного пищевого рациона и брались в опыт спустя 18 часов после последнего кормления.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты показывают, что после трехчасового воздействия высокой температуры наблюдается статистически достоверное повышение содержания АХ во всех тканях примерно в 3 раза, за исключением печени, а спустя 1 час количество АХ продолжает оставаться на сравнительно высоком уровне, несмотря на некоторую тенденцию к снижению, в то время как в гипоталамусе оно повышается еще больше (в 4,5 раза), а в печени его увеличение уже является статистически значимым. Одновременно наблюдается снижение активности фермента ХЭ во всех тканевых гомогенатах, причем в печени оно становится статистически значимым лишь спустя 1 час после воздействия гипертермии (табл. 1).

Иная картина представляется в группах подопытных животных, подвергшихся более длительному воздействию гипертермии (две недели, 1 и 3 месяца), когда во всех исследуемых тканях наступает резкое снижение количества АХ при одновременном заметном понижении ферментной активности ХЭ в коре и гипоталамусе, двухфазном изменении в миокарде и повышении в стенке желудка и печени. Указанные изменения представлены в табл. 2.

Обращает на себя внимание то, что содержание АХ в крови значительно увеличивается лишь в тот период (15 дней), когда уже развивается заметное обеднение тканей (особенно мозга и сердца) холинергическим медиатором, причем активность ХЭ в крови в это же время почти не изменяется. В дальнейшем, несмотря на снижение активности

Таблица 1
Изменение содержания АХ и активности ХЭ у белых крыс в условиях
однократного воздействия гипертермии ($M \pm m$)

Ткань	Показатели	Группы животных		
		интактная	I	II
Кора мозга	АХ	6,45±1,08	21,6±1,44	14,5±1,98
	ХЭ	35,5±0,6	26,9±0,69	23,8±0,71
Гипоталамус	АХ	5,8±1,1	15,7±2,8	21,3±3,1
	ХЭ	45,4±0,49	29,6±1,08	28,3±1,11
Сердце	АХ	4,85±1,35	13,08±2,38	12,3±2,3
	ХЭ	29,9±0,93	20,9±0,74	21,4±0,51
Желудок	АХ	2,3±0,68	6,37±1,53	5,14±1,3
	ХЭ	18,7±0,87	14,6±0,55	14,7±0,56
Печень	АХ	1,2±0,2	1,8±0,48*	5,0±1,1
	ХЭ	11,42±0,26	10,26±0,55*	8,8±0,49

* $P > 0,05$.

ХЭ в крови, количество АХ в ней понижается и держится на низких цифрах, поскольку из тканей уже нет поступления новых порций медиатора в кровь, возможно, в результате снижения его синтеза. Аналогичные явления наблюдаются и у животных VI группы в восстановительном периоде, у которых, несмотря на некоторую тенденцию к нормализации нарушенных показателей, как содержание АХ, так и активность ХЭ продолжает отставать от таковых интактных животных.

Таким образом, продолжительное влияние гипертермии на организм подопытных животных приводит к определенному нарушению взаимосвязи между содержанием медиатора и активностью разрушающего его фермента, что свидетельствует о значительном нарушении компенсаторных и защитно-приспособительных механизмов организма.

Весьма примечательно, что проведение фармакотерапии дибазолом у части животных в соответствующие периоды эксперимента (графы б в табл. 2) приводит почти к полному восстановлению количества АХ и активности ХЭ, т. к. даже небольшие отклонения их от уровня интактных животных не представляются статистически значимыми ($P > 0,05$), в то время как сопоставление данных этих групп с таковыми подопытных животных, не получавших дибазол, показывает их статистическую достоверность ($P_1 < 0,05$).

Выводы

1. При воздействии высокой температуры наблюдается двухфазное изменение содержания АХ в тканях и крови (повышение с последующим снижением), причем в крови оно носит вторичный характер.

2. Многократное влияние гипертермии приводит к подавлению защитно-приспособительных и восстановительных механизмов нейрогуморальной регуляции организма.

Таблица 2

Содержание АХ и активность ХЭ в тканях и крови белых крыс в условиях многократного влияния гипертермии и фармакотерапии ($M \pm m$)

Ткань	Показатели	Группы животных							
		интактная	III	IV		V		VI	
				а	б	а	б	а	б
Кора мозга	АХ	4,6±0,7	2,1±0,17	1,4±0,1	3,8 ±0,49	1,45±0,32	3,65±0,4	2,98±0,3	4,23±0,9
	ХЭ	31,4±1,98	28,7±1,1	27,8±1,8	31,5±2,44	37,5±1,2	29,7±1,05	41,2±1,8	32,6±0,98
Гипоталамус	АХ	5,16±0,76	1,4±0,36	1,45±0,05	4,98±0,66	0,74±0,08	3,41±0,7	2,14±0,6	4,42±0,8
	ХЭ	43,1±1,78	39,6±2,6*	27,5±1,1	42,3±2,8	27,5±1,1	40,6±1,5	29,8±1,13	36,6±1,2
Сердце	АХ	4,85±0,61	1,96±0,2	2,26±0,37	4,3 ±0,4	1,68±0,3	2,93±0,36	2,12±0,46	3,68±0,49
	ХЭ	30,7±1,12	32,2±2,4	18,1±1,2	24,1±1,25	24,5±0,7	31,6±0,9	23,4±0,8	29,5±0,73
Желудок	АХ	2,78±0,28	1,1±0,2	0,94±0,09	2,54±0,18	0,69±0,08	2,13±0,15	1,68±0,13	2,87±0,28
	ХЭ	20,05±0,79	20,6±0,83*	25,5±1,1	18,6±0,71	32,8±1,1	17,9±0,8	29,3±0,7	18,8±0,24
Печень	АХ	2,14±0,23	0,73±0,02	0,56±0,06	1,74±0,15	0,31±0,03	1,93±0,4	1,44±0,2	2,27±0,26
	ХЭ	15,8±0,7	24,0±0,93	21,5±1,38	14,7±1,1	29,3±0,9	19,4±0,5	27,4±0,9	12,2±0,12
Кровь	АХ	0,13±0,02	0,24±0,04	0,027±0,005	0,097±0,05	0,023±0,006	0,1 ±0,035	0,08±0,01	0,12±0,022
	АХЭ	1,3±0,06	1,33±0,07*	1,46±0,043	1,38±0,045	0,91±0,048	1,08±0,07	0,81±0,06	1,28±0,035
	ХЭ	0,51±0,022	0,5 ±0,06*	0,38±0,037	0,49±0,03	0,41±0,021	0,48±0,033	0,34±0,017	0,46±0,02
				P<0,05	P>0,05 P ₁ <0,05	P<0,05	P>0,05 P ₁ <0,05	P<0,05	P>0,05 P ₁ <0,05

*P> 0,05
P< 0,05

3. Назначение дибазола способствует как предотвращению истощения запасов холинергического медиатора и нарушения нормальных взаимоотношений в системе АХ—ХЭ, так и усилению восстановления функций этой системы, что наступает в более ранние сроки, чем в группе животных, не подвергшихся фармакотерапии.

НИИ общей гигиены и профессиональных заболеваний

им. Н. Б. Аюбяна МЗ Армянской ССР

Поступила 8/1 1976 г.

Բ. Ա. ՆԱԶԱՐԵՏՅԱՆ, Լ. Գ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Ս. Պ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ,
Ի. Մ. ՍԻՄՈՆՅԱՆ

ԲԱՐՁՐ ՋԵՐՄԱՍՏԻՃԱՆԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ ԽՈՒԼԻՆԵՐԳԻԿ
ՄԵԴԻԱՑԻՍՏԻ ԽԱՆԳԱՐՈՒՄՆԵՐԸ ԵՎ ՆՐԱ ՓՈՐՁԱՐԱՐԱԿԱՆ
ԴԵՂԱՐՈՒԺՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա Վ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Բարձր ջերմաստիճանի երկարատև ազդեցությունը (1—3 ամիս) նպաստում է ացետիլխոլինի պարունակության զգալի իջեցմանը սպիտակ առնետների հյուսվածքներում և արյան մեջ: Միաժամանակ տեղի է ունենում խոլինեստերազա ֆերմենտի ակտիվության իջեցում հիպոթալամուսում, ուղեղի կեղևում, սրտում, արյան մեջ և բարձրացում՝ ստամոքսում ու լյարդում:

Բարձր ջերմության ազդեցությունը դադարեցնելուց հետո տեղաշարժերը պահպանվում են նաև վերականգնման շրջանում:

Բարձր ջերմության ազդեցության ընթացքում դիրբազոլի նշանակումը կանխում է փորձարկվող կենդանիների օրգանիզմի խոլիներգիկ համակարգում տեղաշարժերի առաջացումը և արագացնում է ազդեցությունից հետո դրանց վերականգնումը ավելի վաղ ժամանակաշրջանում, քան այդ տեղի է ունենում այն կենդանիների մոտ, որոնց չեն նշանակվել դիրբազոլ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Альперн Д. Е. Холинергические процессы в патологии. М., 1963, стр. 195.
2. Арутюнян Л. Г. Докт. дисс. Ереван, 1971.
3. Ковшарова С. И., Султанов Ф. Ф., Попененкова З. А. Изв. АН Туркменской ССР (серия биолог. наук), 1972, 4, стр. 49.
4. Матлина Э. Ш., Прихожан В. М. Лабораторное дело, 1961, 6, стр. 10.
5. Назаретян Р. А. Журнал экспер. и клинич. мед. АН Арм. ССР, 1968, т. VIII, 3, стр. 21.
6. Султанов Ф. Ф., Ковшарова С. И. Изв. АН Туркменской ССР (серия биолог. наук), 1970, 3, стр. 37.
7. Bonting S. L., Featherstone R. M. Arch. Bioch. biophys., 1956, 61, 1, 89.
8. Hestrin Sh. J. biol. Chem., 1949, 18, 1, 249.
9. Novaka M. Acta physiol. Polonica, 1969, 20, 6, 128.
10. Sulman G., Danon A., Pfeifer J., Tal E., Weller C. P. Inter. J. Biometerol., 1970, 14, 1, 84.