

Вплив кофеїну на активність холінестерази крові у донорів після взяття у них крові

М. С. Красновська

Дослідженнями вітчизняних авторів А. Ф. Самойлова (1924), К. М. Бикова (1922—1936), І. П. Разенкова (1925), А. В. Кібіякова (1936), Г. І. Маркелова (1937), Д. О. Альперна (1944), а також зарубіжних авторів О. Леві (1921), В. Кеннон (1932—1936) і багатьох інших встановлено, що серед механізмів, за допомогою яких нервова система здійснює свою діяльність, не тільки у фізіологічних, а й у патологічних умовах важливе значення мають хімічні фактори нервового збудження, зокрема високоактивна біологічна речовина ацетилхолін, характерною особливістю якої є швидке її руйнування ферментом холінестеразою. Доказом цього є наявність холінестерази в різних тканинах периферичної і центральної нервової системи (Х. С. Коштоянц, 1936—1948; Какушкіна і Архіпова, 1941—1946; Артем'єв, 1941; Д. Нахманзон, 1948).

М. Міхельсон (1947) зазначає: «Можна впевнено сказати, що нормальна активність холінестерази крові є невід'ємною умовою нормальної функції нервової системи взагалі і центральної, зокрема».

Нахманзон, прагнучи з'ясувати роль ацетилхоліну в нервовій діяльності, визначав не його, а холінестеразу, вважаючи, що кількість її відповідає кількості ацетилхоліну, що звільняється. Нахманзон і Шнеєман (1945), Кофорт (1943), Вінцент і Лагрен (1950), Целлер і Бесігер (1943), вивчаючи вплив кофеїну на холінестеразу, встановили, що він пригнічує справжню холінестеразу мозку і еритроцитів. Вінцент і Парант (1952) встановили, що псевдохолінестераза сироватки морських свинок на відміну від інших тварин гальмується кофеїном.

Фадеева і Татаренко (1955) показали, що введення кофеїну нормалізує активність ферменту холінестерази. В ряді випадків, коли кофеїн не проявляє своєї дії, не можна встановити відновлення активності холінестерази. В літературі зібрано чимало даних, які свідчать про залежність активності холінестерази від діяльності вищих відділів центральної нервової системи (Какушкіна, 1953, 1956—1957; Альперн і співавт., 1955, та ін.).

Альперн (1955) наводить дані свого співробітника Шогома, який спостерігав значне зниження активності холінестерази при глибокому пригніченні функцій головного мозку.

В наших дослідженнях, проведених у 1953—1954 рр., виявлена залежність активності ферменту холінестерази від типу вищої нервової діяльності собак.

Про безпосереднє відношення активності холінестерази до збуджувального процесу в корі головного мозку свідчать результати наших дослідів із застосуванням кофеїну. Цими дослідженнями була встановлена чітка залежність активності ферменту холінестерази крові від дози кофеїну і типу нервової системи тварин. Реакція холінестерази на ту чи іншу дозу кофеїну (різну для тварин різних типів нервової системи) в переважній більшості випадків була настільки чіткою, що можна було

заздалегідь сказати, який буде фон умовнорефлекторної діяльності тварини після застосування тієї чи іншої дози кофеїну, порівнюючи з величиною умовних рефлексів за попередній день.

Умовнорефлекторна діяльність тварини була досліджена за слинно-харчовою методикою.

Кофеїн в дозах, що підвищують функціональний стан кори головного мозку, викликав і підвищення активності холінестерази крові. Застосування тих самих доз кофеїну у собак різного типу нервової системи по-різному вплинуло не тільки на коркову динаміку, а й на активність холінестерази крові. Різні дози кофеїну викликали аналогічний ефект у собак різного типу нервової системи, що цілком узгоджується з дослідженнями павловської школи (Завадський, Никифоровський, Зевальд, Клешев, Лінденберг та ін.), згідно з якими кофеїн незалежно від способу введення в організм у певних дозах (різних для різних типів нервової системи) підвищує збудливість коркових клітин і в зв'язку з цим при відповідному збільшенні дози може викликати позамежне гальмування. Проте, незважаючи на те, що тепер зібрано значний матеріал, який характеризує різні сторони дії кофеїну, ряд питань, зв'язаних із застосуванням різних доз і з визначенням індивідуальної чутливості до кофеїну, потребує дальшого уточнення.

В нашій лабораторії Н. Ф. Солодюк встановила в експерименті на собаках, що відновлення білкових фракцій крові після гострої крововтрати значно прискорюється під впливом кофеїну в дозах, максимальних для даного типу нервової системи.

В світлі цих фактів цікаво було перевірити ці дані на донорах, тобто встановити, як відбувається відновлення білкових фракцій крові у донорів після взяття у них крові на фоні застосування максимальної дози кофеїну, і паралельно цьому простежити за динамікою активності ферменту холінестерази крові, яка, за нашими даними, може бути побічним показником стану коркової збудливості, що відбиває індивідуальну чутливість до кофеїну.

Методика досліджень

Робота проведена на Київській міській станції переливання крові.

Були досліджені 14 донорів і 8 осіб того ж віку, які ніколи не були донорами.

Перший етап роботи полягав в обслідуванні донорів до взяття крові, через 24 год., 5, 10, 20 і 30 днів після взяття 450 мл крові без застосування кофеїну. Ця серія досліджень служила для нас контролем.

На другому етапі дослідження також починалось з визначення вихідних показників, потім брали 450 мл крові, після чого вводили *per os* чистий кофеїн в дозі 0,2 г. Дальші дослідження провадилися в плані, встановленому для першої серії.

Активність холінестерази визначали в цільній крові; стабілізатором крові був синантрол, одна крапля якого запобігала зсіданню 1 мл крові. Холінестеразу крові визначали біологічним методом Шейнера, який дозволяє судити про активність холінестерази за швидкістю розслаблення ацетилхолінової контрактури прямого м'яза жаб.

Для проведення досліду необхідно, щоб м'яз був повністю розслаблений. Це досягається безперервним пропусканням кисню через розчин Рінгера і зміною цього розчину не менш як три-чотири рази. У дослід ми брали тільки м'язи самців, скорочення яких при додаванні 100 γ ацетилхоліну становить принаймні 60° шкали, бо наступне розслаблення м'яза від додавання нормальної кінської сироватки або крові донора відбувається рівномірно до половини цієї величини (30°). Нижче від 30—20° воно здійснюється дуже повільно.

Для контролю брали свіжу кінську нормальну сироватку однакової серії.

Результати досліджень

Аналіз результатів першої серії досліджень показав, що активність холінестерази крові у різних індивідуумів коливається в межах від 1,40 до 3,0 одиниць Шейнера. На другий день після здачі крові у 14 донорів спостерігалось зниження активності холінестерази крові на 0,1—0,9 оди-

ниці Шейнера, у двох донорів цей показник залишився незмінним. Потім до закінчення досліджень ми відзначали коливання рівня холінестерази крові в напрямі як невеликого зменшення, так і збільшення.

Дані, одержані в другій серії досліджень (після застосування кофеїну), істотно відрізняються від результатів контрольних досліджень.

Здобуті дані свідчать про те, що введення всім донорам однакової дози кофеїну — 0,2 г дало у різних донорів різний ефект.

У 7 донорів з 14, тобто у 50% досліджених, кофеїн у цій дозі викликав виразне підвищення активності холінестерази крові; при дослідженні через 24 год. підвищення це в середньому досягало 1,32 одиниці Шейнера, причому у окремих донорів активність холінестерази крові збільшилась на 2 одиниці Шейнера в порівнянні з вихідною величиною, визначеною напередодні.

Динаміка зазначених змін в контрольних дослідках і в дослідках з кофеїном відображена в табл. 1 і рис. 1, 2.

Таблиця 1

Активність холінестерази крові в одиницях Шейнера

Прізвище донора	Вихідний показник	Негайно після взяття крові	Після взяття крові через:				
			24 год.	5 днів	10 днів	20 днів	30 днів
Ш-т	2,5 2,6	2,3 2,5	2,2 4,0	2,7 3,2	2,7 3,1	3,0 3,4	3,0 3,4
Г-а	3,0 3,0	2,8 2,8	2,5 3,7	2,2 3,2	2,8 3,0	2,7 3,1	2,7 3,1
Р-а	2,0 2,0	2,5 2,0	2,0 3,4	2,2 2,6	2,7 2,5	2,5 2,7	2,5 2,1
Ш-о	2,8 2,7	2,7 2,5	2,0 4,2	2,1 3,0	2,7 3,2	2,6 3,5	2,9 2,9
П-а	2,8 2,6	2,9 2,5	2,5 3,7	2,7 2,2	2,4 3,0	2,5 3,0	2,6 3,2
К-а	2,1 2,0	1,6 2,2	2,0 4,0	2,7 3,4	2,7 3,1	1,7 2,0	2,8 2,2
Д-а	2,3 2,5	2,7 2,5	2,3 3,4	2,1 2,8	2,6 2,5	2,7 2,5	2,6 2,6
Середні дані до прийому кофеїну	2,5	2,5	2,2	2,38	2,65	2,52	2,71
Середні дані після прийому кофеїну	2,48	2,52	3,8	2,9	2,9	2,9	2,78

Примітка. В кожному стовпчику верхні цифри показують активність холінестерази в різні строки після взяття 450 мл крові, нижні — після прийому per os 0,2 г чистого кофеїну.

Наведені дані показують також, що після прийому зазначеної дози кофеїну у донорів цієї групи в наступні дні дослідження активність холінестерази крові була на трохи вищому рівні, ніж у ті самі строки дослідження в контрольних дослідах. Це є показником, що кофеїн в

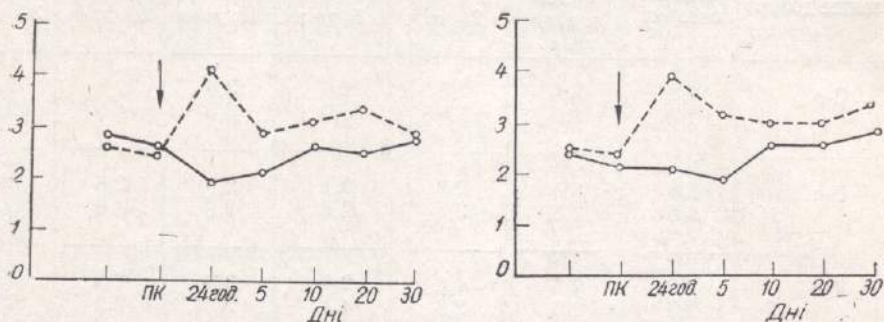


Рис. 1, 2. Динаміка змін активності холінестерази після взяття крові (450 мл) у донорів Ш-т (рис. 1), Ш-о (рис. 2).

По осі ординат показана величина активності холінестерази в одиницях Шейнера, по осі абсцис — дні обстежування. Активність холінестерази в контрольних дослідах позначена суцільною лінією, а після прийому 0,2 г кофеїну — пунктирною. Стрілкою відмічено день прийому кофеїну.

дозі 0,2 г дав у досліджуваних цієї групи стимулюючий ефект, тобто посилив процес збудження в корі головного мозку.

Інший результат був одержаний у другій групі донорів, яка складалася з 4 осіб. Визначення активності холінестерази крові через 24 год. після прийому 0,2 г кофеїну не виявило зазначених вище зрушень. В наступні дні активність холінестерази крові була на вищому рівні, ніж у ті ж строки дослідження в контрольних дослідах.

Слід гадати, що в міру виведення кофеїну з організму і зменшення дози його дія була подібна до спостережуваної нами у першій групі досліджуваних.

Відповідні дані наведені в табл. 2 і на рис. 3.

Стимулюючий ефект цілком був відсутній у третій групі донорів. Динаміка змін активності ферменту холінестерази після взяття крові на фоні застосування кофеїну у решти трьох досліджуваних мало чим відрізнялася від відповідних показників у контрольних дослідах.

Слід гадати, що для одержання стимулюючого ефекту треба підібрати іншу дозу кофеїну і, можливо, більшу.

Результати дослідження цієї групи донорів наведені в табл. 3 і на рис. 4 і 5.

Якщо виходити з положення, що активність холінестерази крові зростає при підвищенні збудливості кори головного мозку (це було встановлено нами в експерименті на тваринах), то можна припустити, що після взяття крові, особливо після прийому стимулюючої дози кофеїну, поряд з підвищенням функціонального стану кори головного мозку збільшується активність холінестерази крові, яка, за нашими даними,

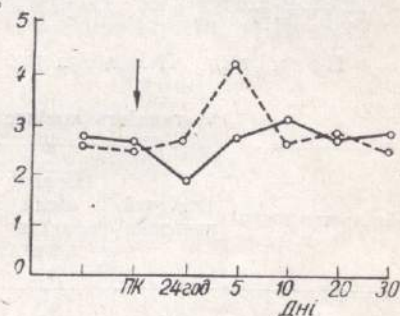


Рис. 3. Динаміка змін активності холінестерази крові після взяття крові у донора К-а.

Позначення такі самі, як і на рис. 1 і 2.

Таблиця 2

Активність холінестерази крові в одиницях Шейнера

Прізвище донора	Вихідний показник	Негайно після взяття крові	Після взяття крові через:				
			24 год.	5 днів	10 днів	20 днів	30 днів
С-о	2,8 2,7	2,8 2,8	2,3 2,6	2,5 3,0	3,0 3,5	2,8 4,0	2,8 2,8
Б-ч	2,6 2,6	3,1 2,8	2,2 2,5	2,1 2,8	2,8 2,9	2,6 4,0	2,5 2,6
К-а	2,7 2,7	2,6 2,6	1,8 2,8	2,7 4,3	3,0 2,7	2,6 2,9	2,8 2,6
Є-о	2,3 2,6	2,0 2,5	2,1 2,6	2,3 2,7	2,2 3,5	2,6 2,4	2,6
Середні дані до прийому кофеїну	2,6	2,62	2,1	2,4	2,75	2,45	2,7
Середні дані після прийому кофеїну	2,66	2,67	2,62	3,2	3,15	3,32	2,7

Примітка. Позначення такі самі, як в табл. 1

Таблиця 3

Активність холінестерази крові в одиницях Шейнера

Прізвище донора	Вихідний показник	Негайно після взяття крові	Після взяття крові через:				
			24 год.	5 днів	10 днів	20 днів	30 днів
Ш-к	1,8 2,2	1,8 2,2	2,0 2,3	2,2 2,3	2,3 2,1	2,2 2,3	1,8 2,2
Ч-о	2,3 2,2	2,0 2,0	2,0 2,3	2,4 2,0	2,4 2,2	2,3 2,3	2,2 2,3
Л-а	2,4 2,7	2,6 2,4	2,0 2,6	2,6 2,8	2,3 2,5	2,1 2,4	2,3
Середні дані до прийому кофеїну	2,16	2,13	2,0	2,4	2,33	2,2	2,43
Середні дані після прийому кофеїну	2,36	2,2	2,4	2,36	2,3	2,3	2,25

Примітка. Позначення такі самі, як в табл. 1

може бути побічним показником коркової збудливості. Наші дані показують, що відразу після взяття крові в ряді випадків відзначається невелике підвищення активності холінестерази крові.

На другий день після взяття крові у більшості досліджуваних активність ферменту холінестерази була знижена (контрольні дослідження), але після прийому кофеїну у 50% досліджуваних на другий день після взяття крові активність холінестерази виявилась значно підвище-

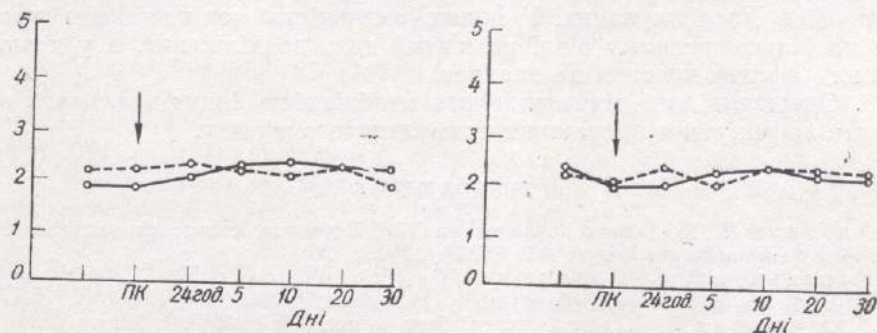


Рис. 4, 5. Динаміка змін активності холінестерази крові після взяття крові у донорів III-ч (рис. 4), IV-ко (рис. 5). Позначення такі самі, як і на рис. 1 і 2.

ною. Одночасно збільшився вміст білкових фракцій крові (Н. Ф. Солодюк).

Дослідження 8 осіб, які не були донорами, провадилось так: після визначення вихідних показників активності холінестерази досліджува-

Таблиця 4
Активність холінестерази в одиницях Шейнера

Прізвище досліджуваного	Вихідний показник	Після прийому 0,2 г кофеїну через		
		1 год.	24 год.	5 днів
Ш-к	2,4	2,8	3,0	2,9
Ю-о	2,7	2,7	2,8	2,8
М-я	2,9	2,9	2,9	3,0
Г-я	1,7	2,4	2,0	—
М-ая	1,4	1,5	1,3	—
К-а	1,6	1,8	1,8	2,0
Г-с	2,3	2,8	2,7	2,9
С-к	2,8	2,9	2,8	—

ним давали чистий кофеїн в дозі 0,2 г. Повторне визначення активності холінестерази провадили через одну годину, потім через 24 години, а у частини досліджуваних через п'ять днів. Кров для визначення холінестерази брали з ліктьової вени. Відповідні дані наведені в табл. 4.

Наведені в табл. 4 дані свідчать про те, що одноразовий прийом 0,2 г чистого кофеїну тільки у чотирьох досліджуваних викликав підвищення активності холінестерази крові. У решти чотирьох досліджуваних після прийому кофеїну не вдалося виявити помітних змін цього показника. Отже, реакція на подразник однакової сили була у досліджуваних різна.

Висновки

1. Фермент холинестераза, який відіграє дуже важливу роль в нормальній діяльності нервової системи, активується під впливом кофеїну.
2. Та сама доза кофеїну викликає у різних індивідуумів різну реакцію холинестерази крові. У одних досліджуваних чистий кофеїн в дозі 0,2 г викликав підвищення активності холинестерази, яке виявилось ще через 24 год. і в наступні дні після взяття крові (450 мл крові), що становило 50% досліджуваних. У інших активність холинестерази крові була на більш високому рівні на п'ятий день дослідження, а у деяких видимого ефекту виявити не вдалося.
3. Одержані дані підтверджують необхідність індивідуального дозування кофеїну для одержання стимулюючого ефекту.

ЛІТЕРАТУРА

- Альперн Д. Е., Тезисы докладов на VIII Всесоюзн. съезде физиологов, биохимиков и фармакологов, Изд-во АН СССР, 1955, с. 26.
- Кавецкий Р. Е., Солодюк Н. Ф., Красновская М. С., Фізіол. журн. АН УРСР, т. III, № 5, 1957, с. 18.
- Какушкина Е. А., Бюлл. exper. биол. и мед., № 1, 1953, с. 29.
- Какушкина Е. А., Совещание по вопросам роли нейроморальных и эндокринных факторов в деятельности нервной системы в норме и патологии. Тезисы докладов, Л., 1956.
- Коштыяц Х. С., Объединенная сессия, посвящ. 10-летию со дня смерти И. П. Павлова, 1948, с. 131.
- Красновская М. С., Мед. журн. АН УРСР, т. XXIV, в. 4, 1954.
- Михельсон М. Я., VII Всесоюзный съезд физиологов, биохимиков и фармакологов, 1947, с. 348.
- Михельсон М. Я., Успехи соврем. биологии, т. XXV, в. 3, 1948, с. 301.
- Нахманзон Д., в сб. «Проблемы биохимии», 1948, с. 153.
- Солодюк Н. Ф., Фізіол. журн. АН УРСР, т. IV, № 3, 1958.
- Nachmansohn D., Schneiman H., Of the effect of drugs on cholinesterase, J. of Biol. Chem., T. 159, № 1, 1945, p. 239.
- Vincent D., Lagren R., Action comparée de quelques dérivés alcooliques puriques (caféine, théobromine, théophylline et onéophylline — ethylline diamide sur les cholinestérases, C. R. Soc. Biol., T. 144, № 13—14, 1950, p. 925.
- Vincent D., Parant M., Caféine et cholinestérase du sérum de cobaye, C. R. Soc. Biol., T. 146, № 13—14, 1952, p. 1000.
- Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця
Академії наук УРСР, лабораторія
компенсаторних і захисних функцій
- Надійшла до редакції
20.IV 1958 р.

Влияние кофеина на активность холинестеразы крови у доноров после кроводачи

М. С. Красновская

Резюме

Работами Какушкиной (1953), Альперна (1956) показана зависимость активности фермента холинестеразы от функционального состояния коры головного мозга людей и животных. В эксперименте на собаках нами (Красновская, 1954) установлена зависимость активности холинестеразы крови от типа высшей нервной деятельности. Кофеин, введенный внутрь в определенных дозах (различных для разных типов нервной системы), вызывает не только увеличение положительных условных рефлексов, но и параллельно этому повышение активности холинестеразы крови.

Солодюк (1958) показала, что восстановление белковых фракций крови после острой кровопотери у собак значительно ускоряется после

введения кофеина в дозах, максимальных для животных данного типа нервной системы.

В свете этих фактов представляло интерес провести аналогичные исследования на донорах, т. е. проследить, как протекает восстановление белковых фракций крови у доноров после кроводачи (450 мл крови) на фоне кофеина и одновременно исследовать активность холинэстеразы крови, которая, по данным автора (1954), может служить косвенным показателем состояния корковой возбудимости на ту или иную дозу кофеина.

Работа проведена на Киевской городской станции переливания крови на 14 донорах и 8 испытуемых, не являющихся донорами.

Исследование проведено в два этапа — до и после взятия 450 мл крови; без применения кофеина и после приема 0,2 г чистого кофеина.

В обеих сериях исследований показатели изучались через 24 часа после взятия крови, через 5, 10, 20, 30 дней.

Исследования показали, что стимулирующий эффект от указанной дозы кофеина был получен у 50%, т. е. у семи доноров, причем у этой группы обследованных активность холинэстеразы через 24 часа после приема кофеина значительно возросла и сохранялась на более высоком уровне в последующие несколько дней. В эти же сроки в контрольных опытах (без кофеина) у многих доноров активность холинэстеразы даже заметно снижалась (табл. 1 и рис. 1, 2, где изменения холинэстеразы в контрольных опытах обозначены сплошной линией, а после приема кофеина — пунктирной).

У четырех доноров стимулирующий эффект был обнаружен на пятый день исследования (табл. 2, рис. 3, обозначения те же); у трех доноров никакого эффекта уловить не удалось (табл. 3, рис. 4, 5).

Полученные результаты показывают, что одна и та же доза кофеина, введенная внутрь (per os) сразу после взятия крови, у различных испытуемых вызвала различный эффект.

Наши исследования подтверждают необходимость индивидуально дозировать кофеина для получения стимулирующего эффекта, уточняют положение о том, что холинэстераза крови активизируется под влиянием кофеина в дозах, определенных для данного индивидуума.

Effect of Caffeine on the Blood Cholinesterase Activity in Donors after Blood Donation

M. S. Krasnovskaya

Summary

It was ascertained in the author's laboratory that caffeine (in doses which differ for various nervous system types) not only raises the conditioned reflex magnitude, but the blood cholinesterase activity as well, and accelerates the restoration of the protein fractions of the blood after acute loss of blood.

If 0.2 g of pure caffeine is administered per os to donors after taking 450 ml of blood, only 50 per cent of the subjects show a marked increase in blood cholinesterase activity and an acceleration of the restoration of the protein lost as a result of the loss of blood; this effect was not detected in the other subjects.

The different effect obtained after taking one and the same caffeine dose in various subjects indicates a difference in individual sensitivity and confirms the well-known principle as to the necessity of individual dosage of caffeine for obtaining this effect.