

Нейрогуморальні зрушення при хронічному ртутному отруєнні і вплив на них унітіолу

Г. І. Кулик

За сучасними даними, при хронічному ртутному отруєнні в першу чергу порушується діяльність центральної нервової системи, внаслідок чого виникають зміни в підкоркових вегетативних відділах, а також порушуються регулюючі нейрогуморальні механізми (Драгічина, Ох-пянська, Садчикова та ін.; Грузо і Кеворк'ян).

Відомо, що зрушення в гуморальній частині нейрогуморальної регуляції функцій організму при патологічних процесах є вторинними явищами, зумовленими відповідними імпульсами, які надходять з кори головного мозку і підпорядкованих їй відділів центральної нервової системи. Отже, коливання вмісту тих чи інших нейрогуморальних речовин можуть до певної міри характеризувати функціональну спрямованість нервових процесів у корі головного мозку і вищих вегетативних центрах.

За даними Д. О. Альперна (1947), В. М. Черніговського (1938) та ін., при загальних порушеннях функції вегетативної нервової системи співвідношення хімічних медіаторів в крові змінюється відповідно до стану вегетативної нервової системи з переважанням тону симпатичного або парасимпатичного її відділів.

В роботах, присвячених питанням клініки і токсикології ртуті та її сполук, докладно висвітлено питання про порушення центральної нервової системи, її вегетативного відділу, але праць, які трактують питання про нейрогуморальні зрушення при ртутній інтоксикації, їх характер і динаміку на різних стадіях патологічного процесу, в літературі ми не знайшли.

Доцільність вивчення медіаторних зрушень в організмі, які виникають під впливом ртуті, зумовлюється ще й тим, що ртуть є тіоловою отрутою, яка блокує сульфгідрильні групи тканинних білків, ферментів, гормонів тощо, порушуючи їх активність.

Сульфгідрильні групи, за даними Х. С. Коштова та його співробітників (1939, 1946, 1950, 1951), відіграють істотну роль в здійсненні холінергічних і адренергічних реакцій організму та в нормальному перебігу процесів збудження. Зв'язування цих груп тіоловими отрутами приводить до порушення нормального процесу збудження. Штучне введення SH-груп сприяє нормалізації цього процесу.

Ураховуючи, що ртуть в організмі реагує з SH-групами за типом меркаптидоутворення і зменшує їх специфічні властивості, ми вважали доцільним виявити дію речовин, що містять вільні сульфгідриль-

ні групи, на нейрогуморальні зрушення, які виникають під впливом тіолової отрути в організмі піддослідних тварин.

Донатором сульфгідрильних груп в наших дослідах був малотоксичний препарат унітіол (2,3-димеркаптопропансульфонат натрію), що містить вільні сульфгідрильні групи з великою реакційною здатністю.

Для характеристики нейрогуморальних зрушень при хронічному ртутному отруєнні ми вивчали адренергічний ефект сироватки крові на ізольованому серці жаби за методом Штраубе та активність холінестерази цільної крові на прямому м'язі живота жаби за методом Шейнера.

Досліди проведені на 50 кроликах, які були піддані динамічному інгаляційному отруєнню парами металічної ртуті в різних концентраціях.

В кожній серії дослідів 25 тварин перед отруєнням одержували профілактично унітіол з розрахунку 2,5—50 мг/кг ваги. Інші 25 кроликів були контрольними.

Перед початком отруєння у піддослідних тварин були досліджені інотропна активність сироватки крові в розведенні 1:100, а також холінестеразна активність крові. Під час отруєння дослідження проводились на другий, п'ятий і десятий дні досліду, а потім кожні 10 днів.

Вивчення інотропної активності при хронічному ртутному отруєнні показало, що в початковому періоді отруювання спостерігається збільшення вмісту адренергічних речовин. Надалі, в міру розвитку інтоксикації, інотропна активність сироватки падає нижче від вихідного рівня. Іноді відзначається навіть негативний інотропний ефект, який згодом вирівнюється. В крові хронічно отруєних тварин з початку досліду, як правило, спостерігається зниження активності холінестерази, після чого вона підвищується майже до вихідного рівня, або й вище; в міру розвитку інтоксикації активність холінестерази пригнічується.

Характер і динаміка нейрогуморальних зрушень до певної міри залежать від концентрації ртуті, при якій проводилось отруєння тварин.

Так, при відносно невисоких концентраціях ртуті (десятихтисячні частки міліграма в літрі) ці динамічні зміни інотропної і холінестеразної активності крові розтягнуті в часі і досить чітко виражені. При підвищенні концентрації ртуті до тисячних часток міліграма в літрі динамічні зрушення настають на більш ранніх етапах отруєння, короткочасні і менш чітко виражені.

При отруєнні тварин парами металічної ртуті в концентрації 0,0006—0,0008 мг/л (рис. 1) та в концентрації 0,003—0,005 мг/л (рис. 2) підвищення інотропної активності сироватки крові відзначалось вже на другий день досліду. На п'ятий день отруєння спостерігалось зниження адренергічних властивостей сироватки і з'являвся негативний інотропний ефект. Незабаром ці показники повертались до вихідного рівня. В дослідях з меншими концентраціями підвищення симпатикотропних властивостей сироватки було більш різко виражено, а негативний інотропний ефект відзначався у більш віддалені строки отруєння.

Так, при концентрації 0,00003—0,00005 мг/л підвищення інотропної активності на п'ятий день отруєння перевищувало вихідний рівень в 6—10 разів, а падіння адренергічних властивостей сироватки до негативного інотропного ефекту спостерігалось лише на 70-й день отруєння. Отруєння при концентрації 0,0003—0,0005 мг/л приводило до підвищення адренергічних властивостей сироватки на другий день досліду в 2,5—6 разів, а падіння її до негативного інотропного ефекту відзначалось на 35-й день отруєння.

Динаміка зрушень холінестеразної активності найбільш повно простежена нами в тривалому досліді при концентрації ртуті 0,001—0,0015 мг/л з чотирогодинною щодобовою експозицією.

Як видно з рис. 3, де наведені дані про зміну холінестеразної активності одного з кроликів цієї серії, після короточасного підвищення активності холінестерази на п'ятий день досліду настає її падіння

на 20-
тивніс
досит

%
40
20
0
20
%
Рис.

В.
інс

ення
діння
твари
кроли
до ви
глядо
ли, за
В
шого
воно
У
коро
ля од
при д
знача

на 20—25% нижче від вихідного рівня. На десятий день отруєння активність холінестерази повертається до початкового рівня і на протязі досить довгого часу перевищує вихідні величини. Через 100 днів отру-

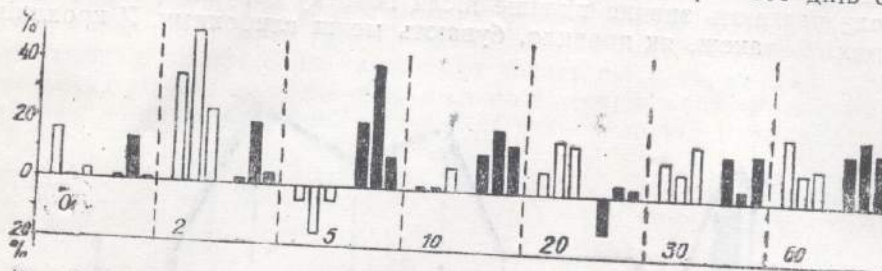


Рис. 1. Інотропна активність сироватки крові контрольних і піддослідних тварин, яких отруювали при концентрації ртуті 0,0006—0,0008 мг/л. Білий стовпчик — інотропна активність сироватки контрольних тварин, чорний стовпчик — інотропна активність сироватки піддослідних тварин, які одержували унітіол; 0 — вихідний рівень, цифри — дні отруєння.

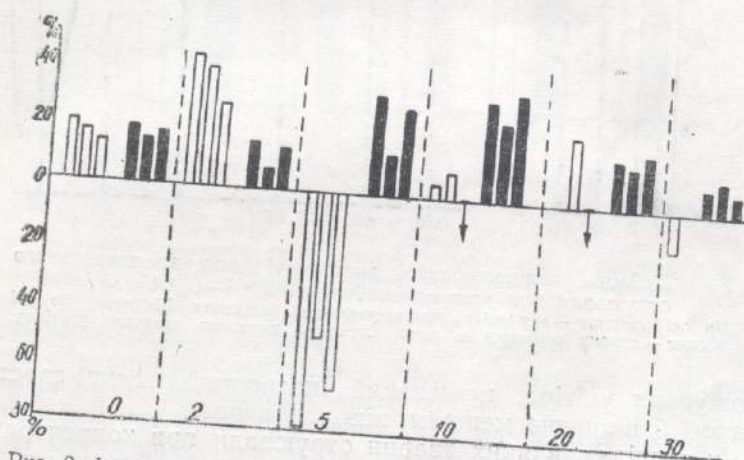


Рис. 2. Інотропна активність сироватки крові контрольних і піддослідних тварин, отруєних при концентрації ртуті 0,003—0,005 мг/л. Стрілками позначені загиблі тварини. Інші позначення такі самі, як і на рис. 1.

єння підвищення концентрації ртуті в повітрі камери привело до падіння активності холінестерази на 65—75%. Половині піддослідних тварин протягом трьох днів вводили унітіол по 50 мг/кг ваги. У цих кроликів через два дні активність холінестерази підвищилась майже до вихідного рівня. Клінічно тварини одужали і були під нашим наглядом ще протягом двох місяців. Тварини, які унітіолу не одержали, загинули протягом трьох днів.

В міру збільшення концентрації ртуті в повітрі камери час першого і повторного падіння холінестеразної активності скорочується і воно настає в більш ранні строки отруєння.

У кроликів, яких отруювали при концентрації 0,002—0,007 мг/л, короткочасне падіння активності холінестерази спостерігалось уже після одноразового впливу ртуті, а при концентрації 0,007—0,01 мг/л при дослідженні крові, проведеному з другого дня отруєння, не відзначалось виразного падіння активності холінестерази.

Профілактичне введення унітіолу змінює характер і динаміку нейрогуморальних зрушень при хронічному ртутному отруєнні. Зміни інотропної активності сироватки крові у піддослідних тварин під впливом унітіолу настають значно пізніше після початку отруєння, ніж у контрольних, а також, як правило, бувають менш глибокими. У кроликів,

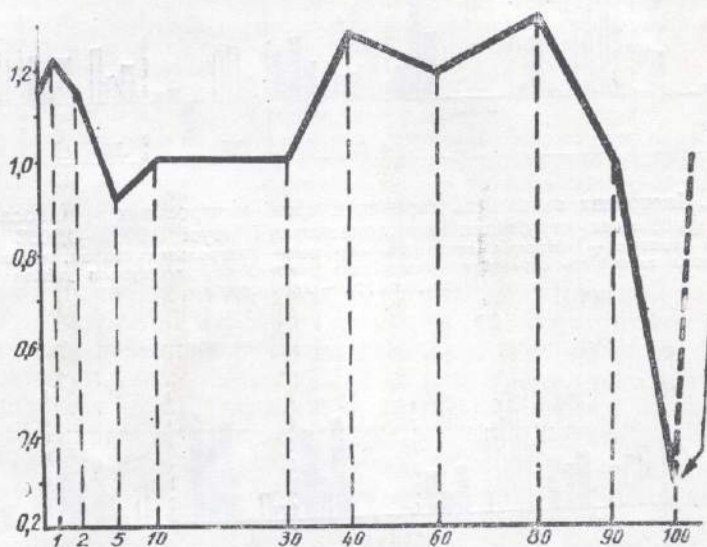


Рис. 3. Зміни холінергічної активності крові кролика, якого отруювали при концентрації ртуті 0,001—0,0015 мг/л. По осі ординат — активність холінергічної активності в одиницях Шейнера, по осі абсцис — строки отруєння в днях. Стрілкою показано введення унітіолу.

які одержували унітіол, негативний інотропний ефект спостерігався дуже рідко і був значно меншим, ніж у контролі.

Так, у дослідях, в яких тварин отруювали при концентрації ртуті в повітрі 0,0006—0,0008 мг/л з п'ятигодинною щодововою експозицією, збільшення вмісту адренергічних речовин у сироватці контрольних тварин на 40,7% відзначалось уже на другий день досліді, тоді як у піддослідних кроликів, які одержували профілактично унітіол з розрахунку 50 мг/кг ваги, підвищення інотропної активності сироватки лише на 24,8% наставало на п'ятий день отруєння. У контрольних тварин слідом за збільшенням адренергічної активності на п'ятий день досліді вже відзначалось різке зниження її, яке проявлялось у негативному інотропному ефекті сироватки крові всіх контрольних тварин.

В групі тварин, які одержували унітіол, зниження адренергічних властивостей сироватки наставало лише на 20-й день отруєння. При цьому негативний інотропний ефект спостерігався тільки у одного кролика. Результати цих дослідів наведені на рис. 1.

Аналогічні результати були нами одержані в досліді, в якому профілактична доза унітіолу була значно меншою (5 мг/кг ваги). Отруєння проводилось при концентрації ртуті в повітрі 0,003—0,005 мг/л з чотиригодинною щодововою експозицією (рис. 2).

Дальше зменшення дози унітіолу до 2,5 мг/кг ваги тварини привело до ослаблення його профілактичної дії.

Введення унітіолу в цій дозі тваринам, яких отруювали при концентрації ртуті 0,00003—0,00005 мг/л, не відсувало строків появи зру-

ку ней-
ни іно-
пливом
у конт-
оликів.

шень адренергічної активності сироватки, які виникали під впливом отрути, але зменшувало їх інтенсивність. Так, на п'ятий день дослідів інотропна активність сироватки крові піддослідних тварин перевищувала вихідний рівень у 2,85 раза, а в контрольній групі це підвищення досягало 3,47 раза. На 50—70-й день дослідів негативний інотропний ефект у контрольних тварин був досить різко виражений, в деяких випадках майже до зупинення діяльності серця жаби. У піддослідних тварин падіння інотропної активності становило від 0 до 28%, за ви-

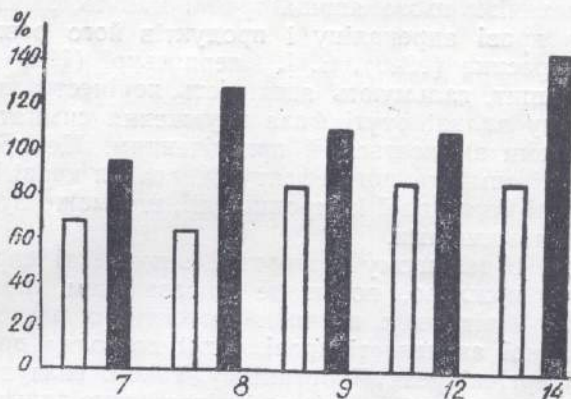


Рис. 4. Середні показники активності холінестерази контрольних і піддослідних тварин (в процентах до вихідного рівня).

По осі ординат — активність холінестерази (в %), по осі абсцис — номери серій дослідів. Білий стовпчик — холінестеразна активність крові контрольних тварин, чорний стовпчик — піддослідних тварин.

нятком одного кролика, у якого воно досягло 42,8%. В середньому на 50-й день отруєння в піддослідній групі негативний інотропний ефект становив 14,3% проти 67,6% в контролі.

Профілактична доза унітіолу в 2,5 мг/кг ваги, яку ми вводили тваринам, отруюваних при більш високій концентрації ртуті (0,0013—0,0015 мг/л), істотно не впливала на динаміку і характер зрушень адренергічної активності сироватки, які виникали під впливом ртутного отруєння.

Як уже зазначалось, при хронічній ртутній інтоксикації зміни активності холінестерази мають фазовий характер і виявляють тенденцію до її зниження.

Профілактичне введення унітіолу істотно не впливає на первинні зрушення холінестеразної активності, але у тварин, які одержували унітіол з розрахунку 50—30 мг/кг ваги, повторного зниження активності холінестерази не відзначалось, і досить часто вона була навіть більшою від вихідної величини.

Це положення ілюструє рис. 4, де наведені середні показники активності холінестерази в процентному відношенні до вихідного рівня в контрольних і піддослідних групах тварин.

Доза унітіолу в 2,5 мг/кг ваги була вже недостатньою, щоб запобігти зниженню холінестеразної активності, навіть при відносно низькій концентрації ртуті (0,00003—0,00005 мг/л).

Встановлені нами співвідношення нейрогуморальних речовин крові при хронічному ртутному отруєнні свідчать про перебіг нервових і нервово-гуморальних реакцій при цьому патологічному стані в дві фази.

Перша, відносно короткочасна, фаза характеризується різким збудженням симпатичного відділу нервової системи, що проявляється в підвищенні адренергічної активності сироватки крові. Збільшений вміст симпатикотропних речовин виявили також Е. А. Драгічина, Л. Г. Охнянська та ін. при дослідженні біологічних властивостей крові людей, отруєних ртуттю (І стадія).

В зв'язку з тим, що слідом за підвищенням інотропного ефекту сироватки крові в наших дослідах спостерігалось падіння активності холінестерази, механізм цього явища треба, мабуть, зв'язувати з нагромадженням в крові адреналіну і продуктів його розпаду, які, за даними В. М. Карасика (1946), Є. І. Сперанської (1947), Велш і Ракова (1942) та інших, гальмують активність холінестерази.

При дальшому впливі ртуті фаза збудження симпатичного відділу нервової системи змінюється її пригніченням. Це проявляється в значному зниженні симпатичного ефекту сироватки крові на серце жаби і навіть в появі негативної інотропної дії, що може бути зумовлене парасимпатичними впливами.

Вирівнювання в дальшому інотропної активності сироватки крові отруєних тварин, можливо, пов'язане з розвитком компенсаторних реакцій організму у відповідь на вплив токсичного фактора. Характер змін холінестеразної активності крові, який дозволяє до певної міри судити про холінергічні реакції організму, також вказує на збудження холінореактивних систем організму і підвищення тону парасимпатичного відділу нервової системи в другій фазі інтоксикації.

В ряді експериментальних і клінічних праць (Альперн, 1944; Кремньова, Кулагіна і Саніна, 1954; Козловська, 1955, та ін.) встановлено, що збудження М- і Н-холінореактивних систем супроводжується нагромадженням ацетилхоліну. При цьому збільшується і активність холінестерази, яка, в даному випадку, на думку Альперна (1947), відіграє роль «природного пристосування» організму, завдяки якому він може звільнитись від лишків ацетилхоліну і тим сприяти вирівнюванню вегетативних зрушень, тобто вона забезпечує, за термінологією Д. О. Альперна, гуморальну компенсацію.

Дальше нагромадження ацетилхоліну викликає падіння холінестеразної активності, що характеризує явище гуморальної декомпенсації. Нагромадження ацетилхоліну, характерне для гуморальної декомпенсації, за даними Волкова (1955), підготовляє умови для розвитку гальмування.

Таке пояснення одержаних нами фактів підтверджується даними клінічного аналізу ртутної інтоксикації в експерименті і в клініці.

За даними Драгічиної, Охнянської, Садчикової, Грузо і Кеворк'яна, в найбільш ранні періоди впливу ртуті на організм робітників виявляється порушення діяльності кори головного мозку, яке супроводжується ослабленням процесів гальмування і переважанням процесів збудження. В дальшому при розвитку інтоксикації в корі головного мозку розвиваються процеси гальмування, які поширюються на підкоркові утворення.

Профілактична дія унітіолу на динаміку і вираженість нейрогуморальних зрушень при ртутній інтоксикації пояснюється передусім тим, що SH-групи унітіолу в організмі зв'язуються з іонами ртуті, запобігаючи реакції меркаптидоутворення з сульфгідрильними групами тканинних білків організму. Внаслідок цього зменшується токсичний вплив ртуті на організм.

Той факт, що унітіол попереджає повторне падіння активності хо-

ліне
при
ніст
ні т

лове

логов

Са д

дечно

во А

1939.

посвя

макол

у

І

9

939

939

939

939

939

939

939

939

939

939

939

939

939

939

939

939

939

939

939

939

939

лінестерази, а також швидко приводить до нормалізації її активності при різкому її зниженні під впливом ртуті, свідчить про певну залежність між інактивацією холинестерази при хронічному ртутному отруєнні та реакційною здатністю сульфгідрильних груп.

ЛІТЕРАТУРА

- Альперн Д. Е., Химические факторы нервного возбуждения в организме человека, М., 1944.
 Альперн Д. Е., Доклады на VII съезде физиологов, биохимиков и фармакологов, 1947, с. 317.
 Волков И. Н., Автореф. дисс., Казань, 1955.
 Грузо С. Д., Кеворкьян А. А., Труды АМН СССР, XXXI, 1957, с. 127.
 Драгичина Э. А., Охнянская Л. Г., Гинзбург Д. А., Мумжу Е. А., Садчикова И. М., Рыжкова М. Н., Труды АМН СССР, т. XXXI, 1957, с. 9.
 Карасик В. М., Успехи соврем. биол., т. XXI, в. 1, 1946.
 Козловская М. П., Тезисы докладов на конференции по вопр. деят. сердечно-сосуд. системы, Л., 1955.
 Коштоянц Х. С., Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция, Изд-во АН СССР, 1951.
 Коштоянц Х. С., Физиол. журн. СССР, 36, № 1, 1950.
 Коштоянц Х. С. и Митрополитанская Р. Л., ДАН СССР, т. 23, 1939.
 Коштоянц Х. С. и Турпаев Т. М., ДАН СССР, т. 54, в. 2, 1946.
 Кремнева С. Н., Кулагина Н. К., Санина Ю. П., Тезисы докладов, посвящ. 30-летию Ленингр. ин-та гигиены труда, 1954.
 Сперанская Е. И., Доклады на VII съезде физиологов, биохимиков и фармакологов, 1947, с. 352.
 Черниговский В. Н., Успехи соврем. биол., т. IX, в. 3, 1938.
 Waelsch H. a. Rackow H., Science 96, 386, 1942.
 Київський медичний інститут,
 кафедра гігієни праці

Надійшла до редакції
 7.III 1950 р.

Нейрогуморальные сдвиги при хроническом ртутном отравлении и влияние на них унитиола

Г. И. Кулик

Резюме

Нами были исследованы в динамике нейрогуморальные сдвиги крови при хронической ртутной интоксикации на 50 подопытных кроликах, а также влияние донатора SH-групп унитиола на характер и динамику этих сдвигов. Обнаруженные соотношения нейрогуморальных сдвигов крови при хронической ртутной интоксикации свидетельствуют о протекании нервно-гуморальных реакций в две фазы.

Первая, относительно кратковременная фаза характеризуется резким возбуждением симпатического отдела вегетативной нервной системы, что проявляется в повышении адренэргических свойств сыворотки крови. Дальнейшее воздействие ртуты приводит к снижению симпатического эффекта сыворотки крови при действии ее на изолированное сердце лягушки и даже к появлению отрицательного инотропного эффекта.

Активность холинестеразы, позволяющая косвенно судить о холинэргических реакциях организма, в начальном периоде интоксикации несколько снижается, после чего наблюдается ее повышение с последующим угнетением по мере дальнейшего развития интоксикации.

Характер изменений холинэстеразной активности крови также указывает на возбуждение холинореактивных систем организма и повы-

шение тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы во второй фазе интоксикации.

Полученные данные о нейрогуморальных соотношениях при хронической ртутной интоксикации находят свое подтверждение в клинике этого заболевания.

Профилактическое введение унитиола уменьшает сдвиги инотропной активности сыворотки крови, а также отодвигает сроки их появления.

Заметного влияния унитиола на первоначальные сдвиги активности холинэстеразы мы не отметили. Однако во всех опытах повторное падение активности холинэстеразы, характерное для контрольных животных, не наблюдалось у кроликов, получавших унитиол. Активность холинэстеразы в этих случаях была в пределах исходного уровня или превышала его. Введение унитиола на фоне низкой активности холинэстеразы приводит к улучшению общего состояния животных и повышению активности холинэстеразы до исходного уровня.

Положительное действие унитиола на нейрогуморальные сдвиги при хроническом ртутном воздействии объясняется тем, что введенный до начала отравления препарат связывает поступающую в организм ртуть, предотвращая блокаду реактивных групп тканевых ферментных систем.

Neurohumoral Changes in Chronic Mercury Poisoning and the Effect of Unithiol

G. I. Kulik

Summary

The author studied in dynamics the neurohumoral changes in chronic mercury poisoning and the effect of unithiol, an SH group donor, on the nature and dynamics of these changes. The correlations obtained for the neurohumoral changes indicate that the neurohumoral reactions take place during this pathology in two phases.

The first, relatively transient phase is characterized by a pronounced excitation of the sympathetic division of the vegetative nervous system, manifested in the rise of the adrenergic properties of the blood serum. Further action of mercury leads to a diminution of the sympathetic effect of the serum, when mercury acts on the isolated frog heart, and even to the appearance of a negative inotropic effect.

The nature of the changes in the cholinesterase activity of the blood also indicates excitation of the choline-reactive system of the organism and a rise in the tonus of the parasympathetic division of the vegetative nervous system during the second phase of intoxication.

Preventive administration of unithiol decreases the changes in the inotropic activity of the serum and delays the time of their occurrence. At a definite stage of development of intoxication, unithiol also prevents a fall in cholinesterase activity.

3
відомі
сенс
них
вань
ватис
3
практ
неспе
С
які зд
бадьо
за Гл
ським
падкін
В
лікува
ма, я
рат як
водів
То
середи
3
в'ялов
лотера
73—78
ків. П
астми
П
хіяльн
В
галось
(10,16
О
необен
П
певтич
присту