

Про роль гіпоталамічної ділянки в механізмі дії саліцилатів на організм

С. Я. Каплун, Є. Г. Коптева, В. О. Павлик

Лабораторія експериментальної патології Сочінського Інституту курортології

В багатьох дослідженнях зазначено, що похідні саліцилової кислоти, а також інші лікарські речовини (група піразолону), застосовувані для лікування хворих на ревматизм, здійснюють свою дію через гіпоталамічну ділянку з наступним посиленням секреції гормонів (Роскам і Кавенберг). Хоча ця точка зору дуже поширена, вона не дістала загального визнання. Гормональну теорію механізму лікувальної дії саліцилатів деякі дослідники критикують на основі експериментальних і клінічних даних (Юдаєв і Афиногенова та ін.). Отже, питання про відношення гіпоталамічної ділянки до регуляції функцій при дії саліцилатів потребує ще дальшого вивчення.

Досліди провадили на п'яти собаках в умовах оперативних втручань у гіпоталамічній ділянці і без них. Реакції, викликані саліциловим натрієм, оцінювали на основі деяких показників крові, електрокардіограм і ректальної температури. Саліциловий натрій вводили у вигляді 10%-ного розчину внутрішньо по 100 мг/кг. Ефект, викликаний саліциловим натрієм, порівнювали з реакцією на АКТГ, який вводили внутрішньово по 3 Е на 1 кг ваги тварини.

Запис електрокардіограм провадили в трьох стандартних відведеннях до, а також через 5 хв. і 1 год. після статичного навантаження. Вантаж дорівнював 50% ваги тварини.

У собак визначали час зсідання крові за А. І. Поляковим, обчислювали вміст тромбоцитів і еозинофілів у периферичній крові, а також визначали кількість гепарину за методом Р. М. П'єптя. Показники крові оцінювали до і через 1 год. після введення фармакологічних препаратів.

Функції гіпоталамуса порушували механічним, оперативним способом, розробленим і детально описаним Н. А. Черешньовим. До голки шприца був підібраний спеціальний мандрен, який при виході з голки пружиноподібно закручувався, утворюючи гострий віночок. Голку вводили під контролем рентгенівського апарата через трепанаційний отвір. Цей отвір робили бором на черепі на місці проекції гіпоталамічної ділянки, посередині лінії від потиличного горба до надбрівної дуги очної западини з відступом на 1 см від сагітального шва.

В перші дні після операції у тварин можна було спостерігати прояви страху, прагнення кудись втекти й агресивність, внаслідок чого відзначалися загальна кволість, безініціативність і знижена харчова збудливість. Враховуючи дані Оджани та інших авторів про вплив

ушкодження гіпоталамічної ділянки на психічні процеси, а також зміни в поведінці наших піддослідних тварин після операції, можна припустити, що подразнення охопило задні і передньобокові відділи гіпоталамуса. Інших даних морфологічного контролю ми не маємо.

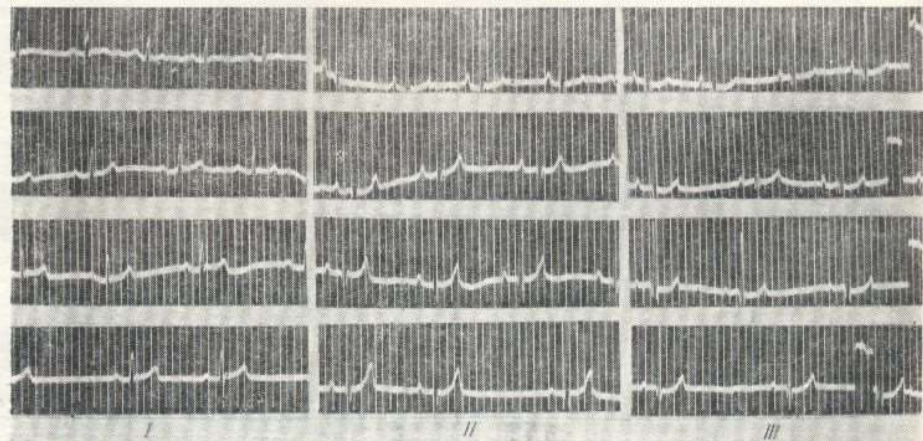


Рис. 1. Дослід від 23.X 1958 р. ЕКГ собаки Мальчика в трьох стандартних відведеннях до і після внутрішньовенного введення саліцилового натрію. Зверху донизу: вихідний фон; через 10, 50 і 90 хв. після ін'єкції.

Електрокардіографічні показники у всіх собак до введення саліцилового натрію були стійкими. Зміни, викликані саліциловим натрієм,

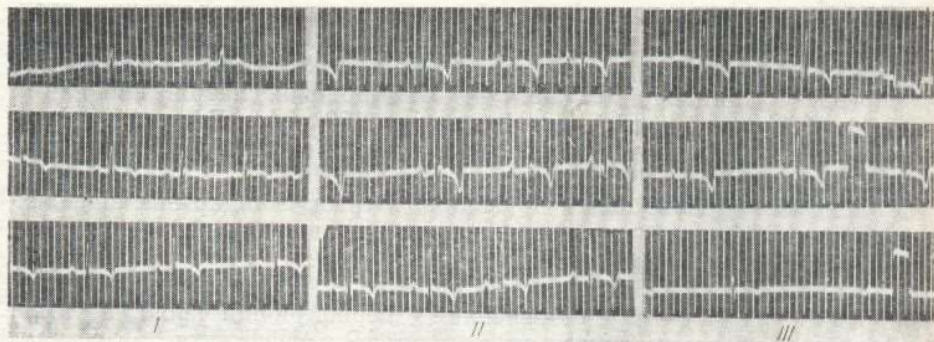


Рис. 2. Дослід від 13.X 1958 р. ЕКГ собаки Норми в трьох стандартних відведеннях до і після введення саліцилового натрію. Зверху донизу: вихідний фон; через 10 і 50 хв. після ін'єкції.

виявились неоднаковими у собак з інтактним та ушкодженим гіпоталамусом.

Наводимо результати дослідів, проведених на здоровому собаці Мальчику (рис. 1). Зміни електрокардіографічних показників у цього собаки були виражені в уповільненому проведенні збудження по передсердному і шлуночковому комплексу, в порідшанні ритму в середньому на 31 удар на хвилину, в зменшенні систолічного показника на 7%, у зміні окремих зубців (особливо збільшився вольтаж зубця T).

Зміни в електрокардіограмі у собаки Мальчика виникали вже

через 1
ли, або
саліци
все ще
Інш
при уш
циловий
10 хв. і
Систолі
ники ел
Отж

Піс
рокарді
випадку
Впл
циловий
наймні
стимулк
гормоні
тератур
супрово
електро
передсе

Ми
введен
ни в ел
спостері
порідша
шення
ма елек
застосу
кардіогр
проявля

Для
реакція
гались
Невелик

через 10 хв. після введення саліцилового натрію, потім вони нароста-ли, або залишались на досягнутому рівні. Через 2 год. після введення саліцилового натрію електрокардіограма за окремими показниками все ще відрізнялась від вихідної.

Інші за характером зміни електрокардіограми були відзначені при ушкодженні гіпоталамусу. Так, у собаки Норми (рис. 2) саліциловий натрій викликав почастищення ритму на 5—7 ударів через 10 хв. і ще більше почастищення (на 21 удар на хвилину) через 1,5 год. Систолічний показник збільшився на 5%, провідність та інші показники електрокардіограми істотних змін не зазнавали.

Отже, при різному функціональному стані гіпоталамуса реакції

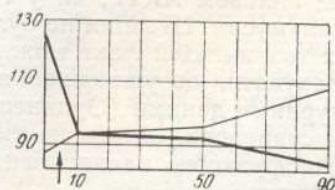


Рис. 3. Вплив саліцилового натрію на сердцевий ритм собаки Мальчика з інтактним гіпоталамусом (товста лінія) і собаки Норми з порушеною функцією гіпоталамуса (тонка лінія).

По горизонталі показано час у хвилинах, по вертикалі — частота ритму. Стрілкою позначено введення саліцилового натрію.

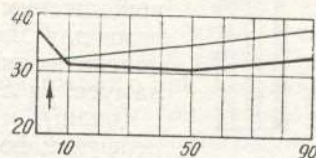


Рис. 4. Зміни систолічного показника під впливом саліцилового натрію.

По горизонталі показано час у хвилинах, по вертикалі — систолічний показник в процентах. Інші позначення такі самі, як на рис. 3.

на саліциловий натрій відрізнялись як за величиною, так і за знаком (рис. 3, 4).

Після введення саліцилового натрію спостерігались зміни електрокардіограми у відповідь на фізичне навантаження. Проте в цьому випадку значення порушення функції гіпоталамуса не було істотним.

Вплив АКТГ вивчали на тих самих собаках, яким вводили саліциловий натрій. Інтервал між двома дослідженнями становив принаймні сім днів. Відомо, що кора надниркових залоз, функція якої стимулюється введенням АКТГ, є місцем продукції мінералотропних гормонів, які регулюють відношення натрію і калію в організмі. В літературі є вказівки на те, що багаторазове застосування АКТГ, іноді супроводжуване нестачею калію в організмі, може привести до зміни електрокардіограми (зниження та інверсії деяких зубців, сповільнення передсердно-шлуночкової провідності тощо).

Ми вивчали характер змін електрокардіограми після одноразових введення АКТГ. Встановлено, що і в цьому випадку сталися певні зміни в електрокардіограмі. Так, при неушкодженій функції гіпоталамуса спостерігалось незначне сповільнення проведення збудження, різке порідшення серцевого ритму (на 53 удари на хвилину) і значне зменшення систолічного показника — з 40,8% до 25,6%. При цьому форма електрокардіограми в основному залишалась такою самою, як і до застосування АКТГ. Через 3—4 год. після введення АКТГ електрокардіографічні показники порівняно до вихідних були змінені, але вже проявлялась тенденція до зворотного розвитку реакції.

Для собак з ушкодженим гіпоталамусом була характерна інша реакція на АКТГ. Так, у собаки Норми під впливом АКТГ спостерігались незначні (в межах 2—3%) зміни систолічного показника. Невелике подовження часу проведення збудження по шлуночковому

й особливо передсердному комплексу стало помітне лише через 3 год. після введення АКТГ. Під впливом АКТГ змінювалась висота окремих зубців, але в значно меншій мірі, ніж у собак з неушкодженим гіпоталамусом. Роль функціонального стану гіпоталамуса в реакціях організму на АКТГ проявлялась також при застосуванні фізичного навантаження. Введення АКТГ значно змінювало біоелектричну активність серця тварин з інтактним гіпоталамусом і зовсім не впливало на зміни, викликані фізичним навантаженням у тварин з порушеною функцією гіпоталамуса.

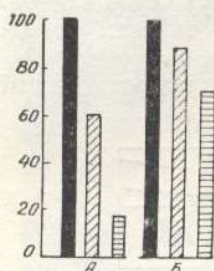


Рис. 5 Зміни процентного вмісту еозинофілів (А) і тромбоцитів (Б) під впливом АКТГ.

За 100%, прийнята вихідна кількість еозинофілів і тромбоцитів (чорні стовпці); собака Мальчик (нависісна штриховка); собака Норми (горизонтальна штриховка).

контрольного собаки Мальчика час зсідання крові до застосування саліцилового натрію становив 4 хв. 10 сек. У собаки Норми з ушкодженим гіпоталамусом кров зсідалася у півтора рази швидше — за 2 хв. 40 сек. За іншими показниками, такими як вміст гепарину, еозинофілів і тромбоцитів, істотної різниці не було.

Через одну годину після введення саліцилового натрію показники крові у всіх собак змінились, причому напрямок цих змін у собак з ушкодженою і неушкодженою функцією гіпоталамуса в основному був однаковий, але в кількісному виразі реакції відзначалася деяка різниця. Так, під впливом саліцилового натрію зсідання крові сповільнилось, але якщо у здорового собаки Мальчика зміни становили 30%, у собаки Норми, якій робили операцію на гіпоталамусі, час зсідання крові збільшився на 50%. Кількість еозинофілів зменшилась в обох собак: у Мальчика на 18%, а у Норми — на 25% (рис. 5).

Отже враховуючи деякі властивості і показники крові, можна прийти до висновку, що порушення функції гіпоталамуса не перешкоджає прояву реакції на саліциловий натрій. Навпаки, реакція в цьому випадку має більш виражений характер.

Під впливом АКТГ більшість досліджуваних показників змінювалась, а саме, зсідання крові прискорилось, кількість еозинофілів і тромбоцитів зменшилась. Вміст гепарину був однаковим до і після введення АКТГ.

Так само як і в дослідях із саліциловим натрієм, у собак з порушеною функцією гіпоталамуса і з інтактним гіпоталамусом в напрямку змін, викликаних введенням АКТГ, не відзначено різниці, але за розмірами ці зрушення були різними. Одержані результати вказують

на те, що вв
ми, ніж у М
і при дослі

Отже, д
ві й електр
ки в механі
гіпоталаміч
натрію, для
цію вторинн
саліциловог

Автори,
мус, вважає
кортикотроп
гу, посилює
посилаються
лового натрі
дослідах, ос
ники. Проте
но складніш
реакції на с
за — наднир

Отже, ф
нюється під
лянки, але
передню час

1. Салі
вообіг і дея
нізмів.

2. Пор
чанням, не
ків крові на
викликаних

3. У тва
зміни електр
рієм, відрізн

4. Виход
ламічної ді
тільки на са

Михай
1955.

Ордын
М., 1958.

Полян
Череш

Черно
Юдаев

гормонотерап

Допе

Кокас

Oggio

Roska

на те, що введення АКТГ викликало більш різко виражені зміни у Норми, ніж у Мальчика. Слід нагадати, що таке саме явище спостерігалось і при дослідженні дії саліцилового натрію.

Отже, дослідження на тих самих тваринах деяких показників крові й електрокардіограми дозволяє оцінити роль гіпоталамічної ділянки в механізмі дії саліцилового натрію двояко. Для деяких функцій гіпоталамічна ділянка є пусковим механізмом при дії саліцилового натрію, для інших функцій — це механізм, який включається в реакцію вторинно, з метою відновлення порушеної внаслідок застосування саліцилового натрію рівноваги.

Автори, які твердять, що саліциловий натрій стимулює гіпоталамус, вважають, що в результаті такої стимуляції виділяється адренокортикотропний гормон з передньої частки гіпофіза, який, в свою чергу, посилює секрецію коркової частини надниркових залоз. При цьому посилюються на схожість результатів, одержаних при введенні саліцилового натрію і АКТГ. Ця думка знаходить підтвердження і в наших дослідах, особливо якщо взяти до уваги електрокардіографічні показники. Проте, виходячи з результатів наших досліджень, питання значно складніше, ніж у схемі, яка передбачає таку послідовність ланок в реакції на саліциловий натрій: гіпоталамус — передня частка гіпофіза — надниркові залози.

Отже, функція кровообігу, якщо судити з електрокардіограми, змінюється під впливом саліцилового натрію за участю гіпоталамічної ділянки, але шляхи здійснення цієї реакції не обов'язково включають передню частку гіпофіза з наступною секрецією АКТГ.

Висновки

1. Саліциловий натрій при внутрішньому введенні впливає на кровообіг і деякі показники крові з включенням у ці реакції різних механізмів.
2. Порушення функції гіпоталамуса, викликане оперативним втручанням, не перешкоджає виникненню типових реакцій деяких показників крові на саліциловий натрій і різко позначається на характері змін, викликаних саліциловим натрієм в електрокардіограмі.
3. У тварин з ушкодженою та інтактною гіпоталамічною ділянкою зміни електрокардіографічних показників, викликані саліциловим натрієм, відрізняються за величиною і знаком.
4. Виходячи з електрокардіографічних даних, ушкодження гіпоталамічної ділянки може бути пов'язане з втратою типової реакції не тільки на саліциловий натрій, а й на АКТГ.

ЛІТЕРАТУРА

- Михайлова Н. В., Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, № 1, 1955.
 Ордынец Г. В., в кн. «Вопросы патологии диэнцефальной области», М., 1958.
 Поляков А. И., Физиол. журн. СССР, № 4, 1955.
 Черешнев Н. А., Бюлл. exper. биол. и мед., 6, 1950.
 Черноруцкий М. В., Терап. архив, № 2, 1951.
 Юдаев Н. А. и Афиногенова С. А., Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, № 1, 1960.
 Done A. R., Ely R. S., Kelley V. C., Pediatr., v. 44, 1954.
 Kokas E., Kuruz S., Schweiz. Med. Wchschr., 86, 37.
 Oggioni G., Реферат. журн. «Биология», № 13, 1955, 220, реферат 33182.
 Roskam J., Cauwenberg H., Schweiz. Med. Wchschr., 83, 34, 1953, 802.

Надійшла до редакції
 30. XI 1961 р.

О роли гипоталамической области в механизме действия салицилатов на организм

С. Я. Каплун, Е. Г. Коптева, В. А. Павлик

Лаборатория экспериментальной патологии Сочинского института курортологии

Резюме

Исследования проведены на собаках с оперативным повреждением гипоталамуса и интактных.

О реакциях, вызванных внутривенными введениями салицилового натрия, судили по некоторым показателям крови (время свертывания крови, количество гепарина, число тромбоцитов и эозинофилов), а также по электрокардиографическим данным.

Установлено, что повреждение гипоталамуса не во всех случаях связано с утратой типичных реакций на салициловый натрий. У животных с поврежденной и интактной гипоталамической областью салициловый натрий вызывает одинаковые по направлению реакции со стороны показателей крови; изменения же электрокардиограммы в этих условиях отличаются между собой не только по величине, но и по знаку. Полученные данные доказывают, что значение гипоталамической области как пускового механизма при действии салицилатов распространяется не на все функции организма.

On the Role of the Hypothalamic Region in the Mechanism of the Action of Salicylates on the Organism

S. Y. Kaplun, E. G. Kopteva and V. A. Pavlik

Laboratory of experimental pathology of the Health Resort Institute, Sochi

Summary

The investigations were conducted on dogs with operative lesions of the hypothalamus and on intact dogs.

The reactions induced by intravenous injection of sodium salicylate were judged by certain blood indicators (time of blood clotting, quantity of heparin, number of thrombocytes and eosinophils), as well as by the electrocardiographic data.

It was established that injury to the hypothalamus is not in all cases due to loss of the typical reaction to sodium salicylate. In animals with an injured or intact hypothalamic region sodium salicylate induces similar reactions of the blood indicators; the changes in the electrocardiogram under these conditions differ not only in magnitude but in sign as well. The data obtained prove that the significance of the hypothalamic region as a starting mechanism during the action of salicylates does not apply to all functions of the organism.

Вид
як показ

Кафедра за

Впли
на функц
ють у баг
Інтер
вих залоз
вищився
речовини
Числ
показали,
призводи
ної залоз
оїдних р
Маріне;
На

померли
результат
гіпертире
мірів над
токсикоз.
зменшен
на думк
завжди
активнос
Оста
ниркових
ційовано
сечі при
Ван
реоз від
підвищен
пов'язан
в печінці
тикостер
самих с
пард, Ре
так і пр
Є п