

13. В контрольній групі було 43 хворих, з них легкою формою 31 і середньотяжкою — 12. Спленін вводили внутрім'язово, один раз на день в такій дозировці: дітям до 5 років — 0,25 мл, від 5 до 10 років — 0,5 мл, від 10 до 14 років — 0,75 мл, 15 років — 1 мл. Курс лікування тривав сім днів.

Переважаюча більшість дітей поступала в стаціонар на другий — четвертий день жовтяничного періоду. Строки вступу в стаціонар в групі лікованих спленіном і в контрольній групі були приблизно однаковими. Всі дослідження провадили в динаміці: при вступі хворого в клініку, потім на 15—21—26—30-й день жовтяничного періоду.

При визначенні вмісту сечовини в крові у наших хворих було встановлено, що при легкій формі в розпалі захворювання у 16 хворих з 35 кількість сечовини була нижче норми, а при формах середньої тяжкості вміст сечовини був знижений майже у всіх хворих (у 14 з обслідуваних 16). Отже, ми прийшли до висновку, що зниження сечовиноутворювальної функції печінки тим різкіше виражене, чим тяжча форма захворювання.

Крім того, ми встановили, що спленін поліпшує сечовиноутворювальну функцію печінки, оскільки з 33 обслідуваних нами хворих дітей, яких лікували спленіном, майже всі (32 дитини) виписались з клініки з нормальним вмістом сечовини в крові. Водночас у контрольній групі майже у 25% дітей до дня виписки були знижені показники вмісту сечовини в крові, що свідчить про неповне відновлення дезинтоксикаційної функції печінки.

При дослідженні вмісту азоту амінокислот у сироватці крові були одержані такі дані: поступили в клініку з підвищеним вмістом азоту амінокислот 17 хворих з 67 при легкій формі хвороби і 12 хворих з 25 при формі середньої тяжкості. Отже, можна зробити висновок про наявність незаперечного зв'язку між тяжкістю захворювання і нагромадженням в крові продуктів азотистого обміну.

Щодо впливу спленіну на нормалізацію вмісту азоту амінокислот в крові, то помітної різниці між показниками при виписці хворих в групі лікованих спленіном і контрольних не було виявлено. Проте, аналізуючи одержані дані в динаміці захворювання, ми з'ясували, що під час перебування в стаціонарі у частини хворих вміст азоту амінокислот в крові підвищувався, причому виявилось, що таке підвищення у хворих контрольної групи спостерігалось у три з половиною рази частіше, ніж серед лікованих спленіном.

При вивченні результатів тимолової проби в розпалі захворювання встановлено, що з 95 хворих тільки у трьох інтенсивність тимолового помутніння була нормальною. Нормалізація цієї реакції відбувається надзвичайно повільно і значна частина хворих виходить з клініки при підвищених показниках тимолової проби. Впливу спленіну на цю реакцію ми констатувати не могли.

Отже, наші спостереження показали, що спленін підвищує сечовиноутворювальну функцію печінки при хворобі Боткіна, а також поліпшує дезамінування амінокислот. Обидва ці процеси відіграють важливу роль у перетворенні отруйних продуктів білкового обміну у нешкідливі для організму речовини. Це дає нам право рекомендувати застосування спленіну в комплексному лікуванні хворих на епідемічний гепатит як патогенетичного засобу, який сприяє нормалізації білкового обміну.

Зміни умовнорефлекторної діяльності та активності холінерастери крові тварин під впливом метилмеркаптофосу

Н. К. Стацек

Київський інститут гігієни праці та профзахворювань

Метилмеркаптофос (О, О диметил-бета-етилмеркаптоетилтіофосфат) належить до групи фосфорорганічних сполук. Ведучою ланкою в механізмі дії цих сполук на організм людини та теплокровних тварин є порушення обміну ацетилхоліну внаслідок гальмування активності холінерастери. Патогенез отруєння фосфорорганічними сполуками значною мірою зумовлений нагромадженням в синапсах нервової системи надмірної кількості ацетилхоліну, що проявляється у збудженні центральних та периферичних М- та Н- холінерастерних систем. Зміни центральної нервової системи переважають в клінічній картині інтоксикації тварин метилмеркаптофосом (духовий неспокій, тремор, фібрилярні посмикування та ін.). У тварин, що загинули від отру-

Зміни умовно

ення метилмеркаптофосу на головний мозок. В літературі (М. Я. Міхельсон, Є. І. Спину, 1957; Особливий вплив на активність холі-

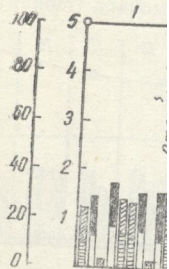


Рис. 1. Зміни умовнорефлекторної діяльності та активності холінерастери крові тварин під впливом метилмеркаптофосу.

По вертикалі зліва показані зміни умовнорефлекторної діяльності тварин, а справа — зміни активності холінерастери крові тварин. 1 — норма, 2 — на п'яти на зумер, 3 — латен на світло, 4 — латен на світло, 5 — дифузне світло, 6 — дифузне світло, 7 — відсутність руху.

В центральній частині мозку з'являється істинна холінерастерна діяльність тварин, во-

Ми наводимо дані про зміни холінерастери еритроцитів мінімально токсичних доз метилмеркаптофосу.

Умовні рефлекси тварин реестрацією сигнального проміжковий з 10 подразників, еритроцитів і сироватки крові тварин.

Всього в дослідженні холінерастери вивчали 5 і 10 мг/кг (0,1 і 0,2 мг/кг) метилмеркаптофосу.

Метилмеркаптофос (0,1 і 0,2 мг/кг) викликав у кішок холінерастерну активність холінерастери тварин.

Отруєння холінерастери еритроцитів холінерастери еритроцитів б

естерази еритроцитів б рівнянні з вихідною активністю холінерастери еритроцитів.

Величини умовних рефлексів холінерастери еритроцитів розгальмовували метилмеркаптофосом.

В цей час холінерастери еритроцитів в цій частині мозку поза умовнорефлекторної діяльності холінерастери еритроцитів.

рігалося дальше зниження холінерастери еритроцитів на зумер, у деяких випадках холінерастери еритроцитів гальмування у всіх тварин.

Отже, зміни умовнорефлекторної діяльності холінерастери еритроцитів харчовий рефлекс також зумовлює порушення холінерастери еритроцитів.

другий день порушення холінерастери еритроцитів зувались подовженням латентності холінерастери еритроцитів.

дійований подразник застосування метилмеркаптофосу.

ення метилмеркаптофосом, відзначено різке гальмування активності холінестерази головного мозку (на 56—94%).

В літературі є нечисленні праці з питання про вплив антихолінестеразних речовин на вищу нервову діяльність тварин, виконані методом умовних рефлексів (М. Я. Міхельсон, М. В. Саватеев, Е. К. Рожкова, Н. Я. Лукомська, 1954—1957; Е. І. Спину, 1957; Ю. С. Коган, 1960).

Особливий інтерес становить вивчення зв'язку змін вищої нервової діяльності та активності холінестерази.

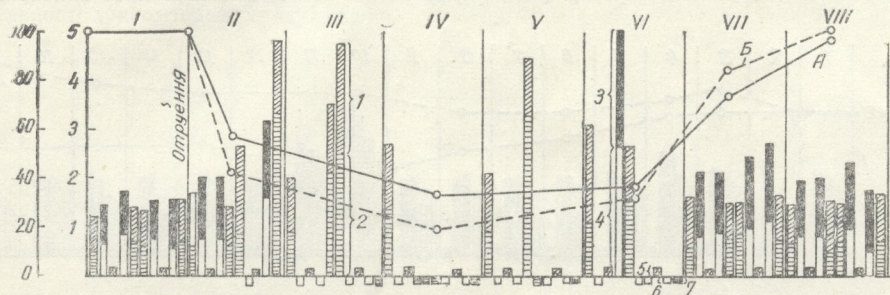


Рис 1. Зміни умовнорефлекторної діяльності і активності холінестерази еритроцитів та сироватки після одноразової інгаляції метилмеркаптофосу в концентрації 0,03 мг/л (кішка № 74).

По вертикалі зліва направо: активність холінестерази крові в %; час у секундах. По горизонталі: 1 — норма, II — через 1 год, III — через 3 год, IV — на другий день, V — на третій день, VI — на п'ятий день, VII — на сьомий день, VIII — на дев'ятий день. 1 — час перебіжки на зумер, 2 — латентний період на зумер, 3 — час перебіжки на світло, 4 — латентний період на світло, 5 — диференційоване гальмування, 6 — відсутність рухової реакції на світло, 7 — відсутність рухової реакції на зумер. А — активність холінестерази еритроцитів, Б — активність холінестерази сироватки.

В центральній нервовій системі (сіра речовина мозку) і в еритроцитах локалізується істинна холінестераза (М. Я. Міхельсон, 1948), тому, вивчаючи вищу нервову діяльність тварин, водночас визначають активність холінестерази еритроцитів.

Ми наводимо дані про зміни умовнорефлекторної діяльності кішок і активності холінестерази еритроцитів та сироватки при дії метилмеркаптофосу в порогових та мінімально токсичних дозах і концентраціях.

Умовні рефлексі вивчали на кішках за руховою харчовою методикою з об'єктивною реєстрацією показників. Особливість методики — вироблення у тварин міжсигнальний проміжок часу положення на центральній платформі. Стереотип складався з 10 подразників, застосовуваних у певній послідовності. Активність холінестерази еритроцитів і сироватки визначали за методикою Шейнера.

Всього в дослідях було 12 кішок. Умовнорефлекторну діяльність і активність холінестерази вивчали на кішках при введенні метилмеркаптофосу в шлунок в дозах 5 і 10 мг/кг (0,1 і 0,2 ЛД₁₀₀) і інгаляційному впливі парів препарату в концентрації 0,03—0,009 мг/л.

Метилмеркаптофос в дозі 10 мг/кг і в концентрації 0,03 мг/л (експозиція 4 години) викликав у кішок (п'ять тварин) значні зміни вищої нервової діяльності і активності холінестерази. Ці зміни розвивались поступово. Через одну годину після отруєння умовні рефлексі у двох кішок ще не були змінені, тоді як активність холінестерази еритроцитів була загальмована на 33—50%, сироватки — на 50—53% в порівнянні з вихідною активністю ферменту. У трьох тварин спостерігалось зниження величини умовних рефлексів на біле світло і зумер. Проба на подовження диференційованого подразника тварини тривала протягом 3 хв, тоді як до впливу метилмеркаптофосу розгальмовування наставало через 50 сек. Активність холінестерази еритроцитів в цей час була пригнічена на 44—69%, сироватки — на 59%. Поведінка кішок поза умовнорефлекторною камерою не змінилась. Через 3 год у кішок спостерігалось дальше зниження умовних рефлексів в більшій мірі на світло і в меншій — на зумер, у деяких випали умовні реакції на біле світло і зумер. Диференційоване гальмування у всіх тварин не порушувалось.

Отже, зміни умовнорефлекторної діяльності тварин були за типом наркотичної фази. Поведінка чотирьох кішок не змінювалась, одна кішка була трохи пригнічена, харчовий рефлекс також випав, тобто настало посилення процесів внутрішнього гальмування в корі головного мозку, що поширилось також на підкоркову ділянку. На другий день порушення в умовнорефлекторній діяльності посилились. Вони характеризувались подовженням латентного періоду і часу перебіжки на зумер і світло. Диференційований подразник застосовували протягом 3 хв. Відзначено також дальше гальмуван-

ня активності холінестерази еритроцитів (на 56—59%) і сироватки (на 69—77%) в порівнянні з активністю ферменту до досліду. Дві кішки не проявляли рухової реакції на біле світло. Активність холінестерази еритроцитів пригнічена на 60—67%. По за умовнорефлекторною камерою тварини були мало активними, харчове збудження знизилось. У однієї кішки не було рухової реакції на сигнали, натуральний харчовий рефлекс також випав, спостерігалась атаксія. Активність холінестерази еритроцитів і сироватки була загальмована на 73—79% в порівнянні з вихідною. На третій, четвертий і п'ятий дні досліду у всіх кішок рефлекс на більшу частину сильних подразників і в меншій мірі на світло були позитивними, але лишались значно зни-

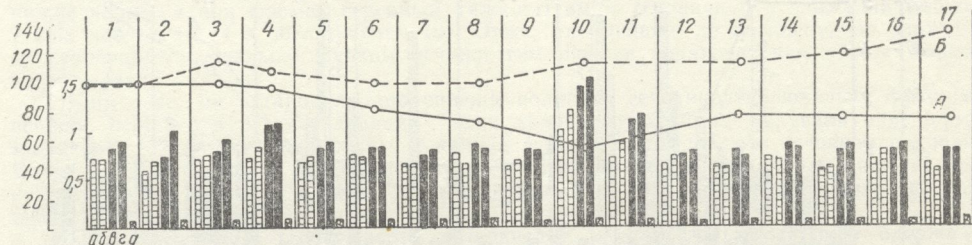


Рис. 2. Зміни умовнорефлекторної діяльності і активності холінестерази, еритроцитів та сироватки крові при багаторазовому впливі метилмеркаптофосу в концентрації 0,0003—0,0015 мг/л (кішка № 64).

По горизонталі: а — латентний період на зумер, б — час перебіжки на зумер, в — латентний період на світло, г — час перебіжки на світло, д — диференційоване гальмування. 1 — норма, 2 — на другий день, 3 — на сьомий день, 4 — на 11-й день, 5 — на 14-й день, 6 — на 17-й день, 7 — на 20-й день, 8 — на 23-й день, 9 — на 26-й день, 10 — на 29-й день, 11 — на 35-й день, 12 — на 38-й день, 13 — на 41-й день, 14 — на 44-й день, 15 — на 47-й день, 16 — на 50-й день, 17 — на 53-й день.

Решта позначень див. рис. 1.

женими. Повне відновлення умовних рефлексів відбувалось на шостий — дев'ятий день. Реактивність холінестерази до вихідного рівня спостерігалась на 9—12 день.

Метилмеркаптофос в концентрації 0,015 мг/л, не викликаючи змін у поведінці кішок, також впливав на умовнорефлекторну діяльність та активність холінестерази. При зниженні активності холінестерази еритроцитів на 24—42%, сироватки — 12—20% ще не було порушень в латентному періоді і часі перебіжки на світло і зумер. На другий день умовнорефлекторна діяльність тварин була знижена, подовження рефлексів на біле світло більш виражене, ніж на зумер. Тобто і в цьому випадку зміни відбувались за типом наркотичної фази при непорушених силових взаємовідношеннях між рефlekсами. Активність холінестерази була пригнічена на 48—66%. Починаючи з третього дня досліду, показники умовнорефлекторної діяльності були такими ж, як і до впливу метилмеркаптофосу. Активність холінестерази крові віднови-лась на п'ятий — восьмий день. При впливі метилмеркаптофосу в дозі 5 мг/кг і концентрації 0,009 мг/л у кішок не виявлено змін у поведінці і величині позитивних умовних рефлексів ні в день досліду, ні в наступні дні. Активність холінестерази еритроцитів знизилась через одну годину на 20—39%, сироватки — на 15—44%. При цьому відзначено посилення процесів внутрішнього гальмування.

Подовження диференційованого подразника до трьох хвилин тварини витримували спокійно. У двох кішок з недовиробленим диференціюванням вплив метилмеркаптофосу сприяв його зміцненню. Функціональна проба на згасання позитивного умовного рефлексу свідчить про полегшення цього процесу. Якщо до досліду для згасання рефлексу треба було 10—16 разів не підкріплювати умовний сигнал їжею, то після впливу метилмеркаптофосу через одну, три години і на другий день згасання рефлексу наставало після застосування п'ятого — сьомого подразника.

При щоденному двомісячному впливі метилмеркаптофосу в концентрації 0,0003—0,0015 мг/л, що не викликав будь-яких змін у поведінці, з 16—29 дня досліду відзначалось гальмування активності холінестерази еритроцитів, найбільша ступінь якого спостерігалась на 29—35 день (на 37—52%). Водночас у кішок виникало порушення умовних рефлексів, що характеризувалось подовженням латентного періоду та часу перебіжки в більшій мірі на світло, в меншій — на зумер. З 38 дня умовнорефлекторна діяльність тварин повністю нормалізувалась. Активність холінестерази еритроцитів почала відновлюватись і наприкінці досліду становила 73—80% вихідної. Метилмеркаптофос при багаторазовому впливі на організм сприяв також посиленню процесів внутрішнього гальмування.

Отже, одержані дані дозволили виявити залежність змін умовнорефлекторної діяльності від ступеня гальмування активності холінестерази.

1. Зміни умовнорефлекторної діяльності та активності холінестерази в дозі метилмеркаптофосу призводять до змін в умовнорефлекторній діяльності та активності холінестерази.
2. Найбільш виражене гальмування спостерігалось в латентному періоді та часі перебіжки на світло.
3. Виявлено, що активність холінестерази еритроцитів та сироватки крові знизилась при впливі метилмеркаптофосу.

Зміна активності холінестерази

Київський

Літературні дані свідчать про те, що метилмеркаптофос впливає на систему організму, зокрема на діяльність ферментів. Численні авторів (Д. Д. Т. Численні автори, 1949; Сазонова, 1954) вказують на те, що метилмеркаптофос було констатовано.

В літературі вказано на активність метилмеркаптофосу на активність холінестерази (Броун, 1954).

Щодо гептатиту, метилмеркаптофос пероральному введенню не наносив шкоди, а лише вивчав.

Перед нами вивчення фосфорилази в сироватці крові. Досліди проводили в серіях.

В першій серії встановили 100 мг при введенні метилмеркаптофосу.

В другій, третій та четвертій серіях, вивчення затравки метилмеркаптофосу. Отже, на протязі 50 днів.

Був застосовано метилмеркаптофос в розчині. При хронічній затравці метилмеркаптофосу при одноразовому введенні по 1—2 мл емульсії.

В кожній серії метилмеркаптофос вводили тільки в однакових умовах.

Піддослідних тварин і зразу ж визначали активність метилмеркаптофосу в великих піках при попередніх дослідженнях.

Досліджувані тварини визначали метилмеркаптофос статистично.

Результати досліджень кожний показник вивчення затравки тварин гептатиту досліджувані виявлено в печінці.

Висновки

1. Зміни умовнорефлекторної діяльності настають у кішок під впливом метилмеркаптофосу в дозах і концентраціях, що не викликають видимих ознак отруєння, але призводять до чіткого зниження активності холінестерази крові.

2. Найбільш чутливим показником змін є посилення процесів внутрішнього гальмування. Порушення величин умовних рефлексів характеризується подовженням часу латентного періоду та перебіжки за типом наркотичної фази.

3. Виявлено певну залежність змін умовних рефлексів від ступеня пригнічення активності холінестерази еритроцитів.

Зміна активності фосфорилази деяких органів білих щурів під впливом гептахлору

Ф. О. Онікієнко

Київський науково-дослідний інститут гігієни праці і профзахворювань

Літературні дані, які характеризують вплив хлорорганічних препаратів на різні системи організму стосуються переважно дії найбільш поширеного інсектициду — ДДТ. Численні автори вивчали стан обмінних процесів при отруєнні ДДТ (Лойгер, 1949; Сазонова, 1952; Саклін, 1955) і хлориндану (Серебряна, 1957). При цьому було констатовано порушення вуглеводного обміну.

В літературі недостатньо висвітлено питання про вплив хлорорганічних інсектицидів на активність деяких ферментів (Торда, Вольф, 1950; Джонстон, 1951; Моррісон, Броун, 1954).

Щодо гептахлору є лише деякі вказівки на його токсичність при одноразовому пероральному введенні тваринам (Лімен, 1951, 1952; Шарина, 1957; Осетров, 1958) і нанесенні на шкіру (Лімен, 1951). Вплив гептахлору на активність ферментів не вивчено.

Перед нами було поставлено завдання дослідити вплив гептахлору на активність фосфорилази ряду органів білих щурів.

Досліди проведені на 80 білих щурах самцях вагою 130—200 г в чотирьох серіях.

В першій серії тварини були піддані одноразовій дії CD_{50} гептахлору, що становило 100 мг препарату на 1 кг ваги.

В другій, третій і четвертій серіях дослідів було досліджено вплив хронічної щоденної затравки гептахлором дозами 7 мг/кг на протязі одного, двох і трьох тижнів. Отже, на протязі трьох тижнів затравки сумарна доза гептахлору була в межах CD_{50} .

Був застосований очищений гептахлор з температурою плавлення $94,5^{\circ}C$, який емульгували в розчиннику ОП-7 (поліетиленгліколь), а потім змішували з водою. При хронічній затравці застосовували емульсію гептахлору з концентрацією 1 мг/мл, а при одноразовій затравці CD_{50} — 10 мг/мл. Тваринам, залежно від їх ваги, вводили по 1—2 мл емульсії.

В кожній серії дослідів була використана контрольна група тварин, яким регулярно вводили тільки розчинник з водою у відповідному об'ємі. Тварин утримували в однакових умовах і проводили спостереження за їх поведінкою.

Піддослідних тварин вбивали декапітацією через добу після останньої затравки і зразу ж визначали активність фосфорилази в печінці, м'язах стегна, серцевому м'язі і великих півкулях головного мозку. В інших органах фосфорилазна активність при попередніх дослідженнях не була виявлена.

Досліджувані органи здрібнювали на холоді до кашковидного стану. Показником активності фосфорилази служило зменшення кількості неорганічного фосфору, який визначали методом Фердмана і Сопіна (1952). Одержані дані були піддані варіаційно-статистичній обробці.

Результати дослідів усіх серій по обох групах тварин наведені в таблиці, де кожний показник є середнім з ряду спостережень. Як видно з таблиці, одноразова затравка тварин гептахлором дозою 100 мг/кг викликає зниження активності фосфорилази досліджуваних органів. Найбільш значне зниження активності фосфорилази виявлено в печінці, де вона становить 67,9% контрольних показників. В м'язах стег-