

УДК 612.178.1:615.214.2.015

О. О. Маркова, В. В. Файфура, С. Н. Вадзюк, Р. В. Свистун

Дія резерпіну на холінергічні процеси в серці

Резерпін відомий як симпатолітичний та седативний засіб. Є, проте, окремі повідомлення, що він може не тільки пригнічувати тонус симпатичної нервової системи, але й активізувати холінергічні процеси [2, 3]. Тому такі характерні симптоми, як сповільнення серцевих скорочень, звуження зіниць, прискорення кишкової перистальтики, властиві для хворих, лікованих препаратами раувольфії, можна розглядати як сукупний наслідок симпатолітичного і ваготропного ефектів. Наявність холінергічного компонента в фармакодинаміці резерпіну підтверджують наші попередні дослідження [4], в яких показано, що на фоні введення препарату суттєво підсилюються реакції серця на екзогенний ацетилхолін. Метою даної роботи було з'ясування механізмів перебудови холінергічного контролю серця в умовах резерпінізації.

Методика

Досліди виконані на білих щурах масою 150—200 г. Вивчали вміст ацетилхоліну і активність холінацетилтрансфери [КФ 2.3.1.6] в передсердях і шлуночках серця контрольних тварин і тварин, яким одноразово вводили резерпін (0,25 %-ний рауседил, що вироблений в Угорщині, вводили кожній тварині по 7,5 мг/кг в черевну порожнину). Ацетилхолін визначали біологічним методом на прямому м'язі живота жаби [10] і виражали в наномолях на 1 г свіжої тканини. Активність холінацетилтрансфери також визначали біологічним методом [9] і виражали в мікромолях ацетилхоліну, синтезованого 1 г висушеної ацетоном тканини за 1 год. Статистичну відмінність між середніми оцінювали за критерієм t /Стюдента.

Результати і їх обговорення

Одноразове введення резерпіну викликало різку брадикардію, що свідчить про зміщення вегетативного балансу в бік переважання холінергічної регуляції. Максимальний ефект проявлявся через 8 год після ін'єкції. На кінець доби спостерігалася часткова нормалізація ритму, що відбиває поступове вирівнювання холінергічно-адренергічних взаємовідносин. Це співпадає з часом зникнення резерпіну з організму [5].

Дослідження негативно-хронотропних ефектів ацетилхоліну на серце виявило високу готовність його відповідати на холінергічні стимули на протязі 24 год після введення резерпіну.

Для пояснення механізмів підвищення чутливості серця резерпінізованих тварин до ацетилхоліну були досліджені вміст ацетилхоліну і активність холінацетилтрансфери в міокарді (таблиця).

Після введення резерпіну знайдено підвищений вміст ацетилхоліну в серці. В передсердях це підвищення виявилось менш значним, ніж у шлуночках, що узгоджується з даними Malpica і співавт. [6].

Не дивлячись на те, що через 8 год після введення резерпіну вміст ацетилхоліну в серці достовірно збільшився, активність холінацетилтрансфери, що синтезує медіатор, на цей час зовсім не змінилася.

Тільки через 24 год активність ферменту достовірно зросла, порівняно з контролем: в передсердях — на 31,6 %, в шлуночках — на 27,2 %, тобто приблизно однаково в обох відділах серця. Підвищений вміст ацетилхоліну через 8 год можна пояснити, виходячи з результатів дослідження холінестеразної активності міокарду резерпінізованих щурів [1]. Встановлено, що до 8-годинного терміну активність холінестерази передсердь знижується на 18,8 %, шлуночків — на 27,3 %. Відповідно послаблюється гідроліз медіатора.

Вміст ацетилхоліну і активність холінацетилтрансферази в серці контрольних і резерпінізованих щурів ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Варіант досліджу	Ацетилхолін		Холінацетилтрансфераза	
	Передсердя	Шлуночки	Передсердя	Шлуночки
Контроль	21,49 $\pm$ 1,282(13)	2,18 $\pm$ 0,091(16)	4,37 $\pm$ 0,338(12)	3,56 $\pm$ 0,347(11)
Резерпін				
через 8 год	25,96 $\pm$ 0,936(7)*	4,65 $\pm$ 1,147(7)***	4,28 $\pm$ 0,277(15)	3,58 $\pm$ 0,323(15)
через 24 год	27,22 $\pm$ 0,294(16)**	6,04 $\pm$ 0,118(16)***	5,75 $\pm$ 0,319(8)**	4,53 $\pm$ 0,210(16)**

Примітки: * $P < 0,05$; ** $P < 0,02$; *** $P < 0,01$ (порівняно з контролем); в дужках — кількість дослідів.

Таким чином, дія резерпіну на холінергічні процеси в серці зводиться до підсилення негативно-хронотропних ефектів ацетилхоліну і збільшення його вмісту в серцевій тканині. Резерпін створює умови для нагромадження медіатора і підвищує рівень холінергічної регуляції. В ранній період після введення резерпіну (через 8 год) збільшення вмісту ацетилхоліну в серці відбувається через обмеження його гідролізу, а пізніше (через добу) до цього механізму приєднується активізація синтезу.

Oesch та Thoenen [8] спостерігали підвищення активності холінацетилтрансферази в симпатичному ганглії резерпінізованих щурів. Через 24 год після введення резерпіну (7,5 мг/кг) холінацетилтрансфераза верхнього шийного симпатичного вузла збільшилася в 2,5 рази. В дослідях з більш тривалим (2—3 доби) введенням резерпіну встановлено, що підвищення активності холінацетилтрансферази пов'язане з синтезом нового ферменту, а не з активацією його молекули чи зменшенням розпаду [7]. Отже, резерпін виступає в ролі індуктора холінацетилтрансферазної активності. Для прояву його дії потрібно біля доби.

Отримані нами результати свідчать про те, що брадикардія і висока готовність серця резерпінізованих тварин відповідати на вагусні впливи пов'язані не тільки із спустошенням депо моноамінів у міокарді, але й з прямою активацією холінергічних механізмів.

E. A. Markova, V. V. Faifura, S. N. Vadzyuk, R. V. Svystun

EFFECTS OF RESERPINE ON CHOLINERGIC PROCESSES IN THE HEART

Experiments on white rats show that reserpine creates conditions for acetylcholine accumulation in the heart. In early periods after reserpine administration (within 8 hours) this process depends on restriction of mediator hydrolysis. In more distant periods (within 24 hours) synthesis activation adds to the mentioned mechanism.

Medical Institute, Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Ternopol

1. Бергер Э. Н., Файфура В. В., Довгало Ю. П., Шугалей Ю. С. Влияние резерпина на холинэстеразу крови и сердца крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1973.— 74, № 2.— С. 49—51.
2. Меерсон Ф. З., Дмитриева Т. М. Влияние гиперфункции сердца на реализацию отрицательно-хронотропного эффекта блуждающего нерва // Докл. АН СССР.— 1962.— 145, № 5.— С. 1184—1187.
3. Мотовилова Т. П. Влияние резерпина на моторную функцию желудочно-кишечного тракта // Фармакология и токсикология.— 1964.— 27, № 5.— С. 528—530.
4. Файфура В. В. Сердечно-тормозные эффекты ацетилхолина у крыс с экспериментальным тиреотоксикозом и гипотиреозом в условиях резерпинизации // Патол. физиология и эксперим. терапия.— 1977.— № 4.— С. 74—76.
5. Чекман И. С. Механизмы действия антиадренергических средств // Фармакология и токсикология. Респ. межвед. сб.— Вып. 9.— Киев: Здоров'я, 1974.— С. 62—67.
6. Malpica J. F., Jurupe H., Campos H. A. Actions of reserpine and tyramine on the acetylcholine content of brain stem, heart and blood of the rat // Arch. int. pharmacodyn. et ther.— 1970.— 185, N 1.— P. 13—19.
7. Mandell A. J., Knapp S. The effects of chronic administration of some cholinergic and adrenergic drugs on the activity of choline acetyltransferase in the optic lobes of the shick brain // Neuropharmacology.— 1971.— 10, N 4.— P. 513—516.
8. Oesch F., Thoenen H. Increased activity of the peripheral sympathetic nervous system: induction of choline acetyltransferase in the preganglionic cholinergic neurone // Nature.— 1973.— 242, N 5399.— P. 536—537.
9. Tuček S. The distribution of choline acetylase in the cardiac auricles of rats, rabbits, cats and guinea-pigs // Physiol. bohemosi.— 1964.— 13, fasc. 1.— P. 39—47.
10. Vlk J., Tuček S. Distribution of acetylcholine in the auricles of the mammalian heart // Ibid.— 1961.— 10, fasc. 1.— P. 65—71.

Тернопол. мед. ін-т М-ва
охорони здоров'я УРСР

Матеріал надійшов
до редакції 02.10.89

УДК 577.1.08.+576.382.32

Г. В. Пинчук, Л. Н. Пинчук

Изучение влияния связывания антигенной детерминанты тетродотоксинчувствительного белка на пролиферативный ответ моноклеарных клеток селезенки мыши, индуцируемый фитогемагглютинином

Антигенная детерминанта ИФБ-4, идентифицируемая одноименными моноклональными антителами к тетродотоксинчувствительному белку, выделенному из ткани головного мозга млекопитающих, очищенному с помощью электрофореза и проявляющему свойства тетродотоксинчувствительного натриевого канала при встраивании в липосомы [1, 2, 8], была обнаружена на лимфоцитах человека [9] и грызунов [3, 4]. Моноклональные антитела ИФБ-4 оказывали выраженное митогенное действие на моноклеарные клетки млекопитающих в культуре [3, 4, 9] и модифицировали эффекты экзогенного интерлейкина-2 [3]. Это послужило основанием для предположения, что структура лимфоцитарной поверхности, обладающая антигенным родством с тетродотоксинчувствительным белком, вовлечена в механизм активации иммунокомпетентных клеток.

Известно, что связывание антителами некоторых мембранных белков, имеющих отношение к активации лимфоцитов, в частности, Т-клеточного антигенраспознающего рецептора и ассоциированного с ним кластера белков CD3 [7] и рецептора интерлейкина-2 [6], приводит к угнетению пролиферативного ответа на лектиновые митогены. Задачей настоящей работы было установить, влияет ли связывание антигенной детерминанты ИФБ-4 на пролиферативный ответ, индуцируемый в культуре моноклеарных клеток мыши фитогемагглютинином (ФГА).