

Давая общую оценку приведенным наблюдениям, считаем необходимым подчеркнуть, что электрофорез ни в одном случае не вызывал обострения туберкулезного процесса и не приводил к осложнениям.

Поступила 30 марта 1961 г.

## АДРЕНЭРГИЧЕСКИЕ И ХОЛИНЭРГИЧЕСКИЕ МЕДИАТОРЫ КАК ПОКАЗАТЕЛИ СДВИГОВ В ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Авт. В. Г. Тузиков

Кафедра госпитальной терапии (зав. — проф. П. К. Булатов) и кафедра нормальной физиологии (зав. — проф. А. В. Кибяков) 1 Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова

Из многочисленных теорий, предложенных для объяснения возникновения бронхиальной астмы, наибольшее число сторонников имеет аллергическая. Более правильно рассматривать бронхиальную астму как инфекционно-аллергическое заболевание, при котором сенсибилизация организма в подавляющем большинстве случаев возникает в результате инфекции в органах дыхания (П. К. Булатов, 1951, 1953, 1954; Л. Л. Васильев, 1953; М. В. Черноруцкий, 1953; и др.). Возникающие при этом изменения функционального состояния нервной системы хотя и происходят вторично, но настолько значительно влияют на течение болезни, что заслуживают особого изучения.

За последние годы в этом отношении открылись новые перспективы в связи с физиологическими исследованиями роли медиаторов нервного возбуждения (А. В. Кибяков, Д. Е. Альперн).

Как известно, медиатором для холинэргических нервов (терминология Дейла, 1934) является ацетилхолин, а для адренэргических — симпатины. Исследования последнего времени показали, что симпатины представляют собой в основном норадреналин и, в меньшей степени, адреналин (Ейлер, 1956).

Многие исследователи на основании определения содержания медиаторов в крови больного получили данные о конкретных сдвигах в вегетативной нервной системе. Д. Е. Альперн (1944), изучая биологическую активность венозной крови при заболеваниях, в патогенезе которых несомненно участие вегетативной нервной системы, пришел к выводу, что холинэргические и адренэргические свойства крови могут отражать ее состояние полнее, чем клинические методы исследования. З. В. Беляева (1954, 1958) нашла, что у больных язвенной болезнью изменение содержания адреналина, ацетилхолина и активности холинэстеразы в крови соответствует сдвигам со стороны вегетативной нервной системы, определяемым другими методами.

Однако некоторые авторы скептически относятся к оценке состояния вегетативной нервной системы у человека по содержанию медиаторов в крови (А. А. Титаев, 1960; В. П. Безуглов, 1951).

В литературе есть лишь единичные сообщения о результатах исследования содержания адренэргических и холинэргических веществ в крови у больных бронхиальной астмой — И. В. Богданова-Гайдукова (1951), Б. Б. Коган и Е. А. Гинодман (1937).

Однако имеющиеся литературные данные о количественном содержании адренэргических и холинэргических веществ в крови больных бронхиальной астмой еще не позволяют сделать вывод о состоянии вегетативной нервной системы при этом заболевании. Поэтому мы и сошли необходимым продолжить исследования содержания адреналина, ацетилхолина и активности холинэстеразы в крови больных бронхиальной астмой в различные периоды болезни.

Для определения количества адреналина в плазме крови применялся флюоресцентный метод Лемана и Михаэлиса в модификации Сенкевича. Этим методом определяется не чистый адреналин, а сумма адреналиноподобных веществ в крови, дающих зеленую флюоресценцию от воздействия ультрафиолета при щелочном окислении. Условно результаты исследования выражаются микрограммами адреналина на один миллилитр плазмы.

Активность холинэстеразы в плазме и в эритроцитах из 0,05 мл цельной крови определялась раздельно колориметрически по Хестрину в микромодификации Флейшера и Попа с небольшими собственными добавлениями. Результаты активности холинэстеразы выражаются числом миллимолов ацетилхолина, разрушенного холинэстеразой при соответствующих условиях опыта.

Поскольку нет физико-химических методов, при помощи которых можно обнаружить ацетилхолин в крови, то для определения его содержания в сыворотке крови применялся чувствительный биотест — легкие лягушки по Корстену. В своих расчетах количества ацетилхолина в исследуемой сыворотке мы пользовались графиком Корстена.

У 30 больных бронхиальной астмой, находившихся на стационарном лечении в клинике, определялись количественное содержание адреналина в плазме, ацетилхо-

лина в сыворотке и активность холинэстеразы в плазме и в эритроцитах в период обострения болезни во время приступов бронхиальной астмы и между приступами, а также в период ремиссии. Кроме того, исследовались суточные колебания адреналина в плазме и количество адреналина в плазме больных после купирования приступа бронхиальной астмы под кожным введением адреналина.

Мужчин было 14, женщин 16; в возрасте до 20 лет — 2, от 20 до 39 лет — 12, от 40 до 60 лет — 14 и старше — 2 человека.

Давность заболевания: до 6 мес. — у 4, от 6 мес. до 2 лет — у 3, от 2 до 5 лет — у 3, от 5 до 10 лет — у 8, свыше 10 лет — у 12.

У 27 больных (из 30) заболеванию бронхиальной астмой предшествовала инфекция в органах дыхания. Все поступали в клинику в период обострения болезни.

Все исследованные нами больные были разделены на три группы.

К первой, с легким течением заболевания, отнесены те больные (5 человек), у которых приступы бронхиальной астмы были редкими, легкими и небольшой продолжительности. Приступы удушья обычно проходили без лечебных средств или хорошо купировались после эфедрина или теофедрина. Периоды ремиссии были длительными.

Во время ремиссии они были практически здоровыми. У большинства отсутствовали осложнения со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

К второй (5 человек) отнесены больные, по тяжести заболевания промежуточные между I и III группами. Часть из них стояла ближе к первой группе, но приступы бронхиальной астмы были чаще и тяжелее, обычно купировались только адреналином. Другая часть больных второй группы по тяжести заболевания и осложнениям со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем стояла ближе к III группе, но отличалась от больных этой группы тем, что после обострения бронхиальной астмы наступала ремиссия по несколько месяцев. Большинство больных второй группы в период ремиссии оставалось трудоспособными.

К третьей (20 человек) отнесены те больные, у которых приступы бронхиальной астмы были тяжелыми, по несколько раз в день, иногда сутками держалось астматическое состояние, периоды ремиссии были

короткими. У всех выраженная эмфизема легких дыхательной и сердечно-сосудистой систем проявлялась той или иной степенью легочно-сердечной недостаточности. Большинство было нетрудоспособно (инвалидность II или III групп).

В контрольную группу входили практически здоровые люди (женщин — 8, мужчин — 7) без заметных сдвигов со стороны вегетативной нервной системы. У них исследовали содержание адреналина и активность холинэстеразы в эритроцитах и в плазме по 2—3 раза с промежутками в 10—20 дней. Содержание ацетилхолина в сыворотке определялось однократно.

Определялись и суточные колебания адреналина в плазме.

Как видно на рис. 1, максимум концентрации адреналина в плазме здоровых людей совпадает с 11 часами, а к 18 часам количество его достигает наименее низкого уровня в течение дня.

Средняя величина и пределы индивидуальных колебаний количества адреналина в плазме у обследованных нами здоровых людей близки данным Лемана и Михаэлиса, а средняя величина и амплитуда индивидуальных колебаний активности холинэстеразы, полученные в наших исследованиях, незначительно отличаются от данных Флейшера и Попа.

Из 15 определений количества ацетилхолина в сыворотке у здоровых людей нами в расчет приняты только 10, так как в 5 случаях результаты отклонялись от средней величины в сотни раз, очевидно, из-за особенностей биотестов. Полученная нами средняя величина количества ацетилхолина в сыворотке у здоровых людей ( $1 \cdot 10^{-9.2}$  немногим отличается от полученной при помощи препарата лягушачьих легких (по Корстену) другими авторами (Х. С. Хамитов, 1959, и др.).

Как представлено на рис. 1 пунктирной линией, у больных бронхиальной астмой II и III гр. вне приступов, так же как и у здоровых людей, максимальный уровень адреналина в плазме наблюдается в 11 часов, но значительно ниже, чем у здоровых людей. В отличие от здоровых людей, у которых наименьший уровень адре-

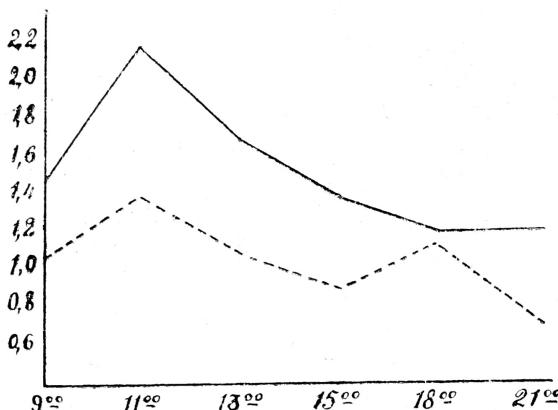


Рис. 1. Средние показатели уровня адреналина в плазме у 6 здоровых и у 6 больных бронхиальной астмой (— — —) в течение дня. По горизонтали — часы взятия проб, по вертикали — количество адреналина в мг на 1 мл плазмы.

короткими. У всех выраженная эмфизема легких дыхательной и сердечно-сосудистой систем проявлялась той или иной степенью легочно-сердечной недостаточности. Большинство было нетрудоспособно (инвалидность II или III групп).

В контрольную группу входили практически здоровые люди (женщин — 8, мужчин — 7) без заметных сдвигов со стороны вегетативной нервной системы. У них исследовали содержание адреналина и активность холинэстеразы в эритроцитах и в плазме по 2—3 раза с промежутками в 10—20 дней. Содержание ацетилхолина в сыворотке определялось однократно.

Определялись и суточные колебания адреналина в плазме.

Как видно на рис. 1, максимум концентрации адреналина в плазме здоровых людей совпадает с 11 часами, а к 18 часам количество его достигает наименее низкого уровня в течение дня.

Средняя величина и пределы индивидуальных колебаний количества адреналина в плазме у обследованных нами здоровых людей близки данным Лемана и Михаэлиса, а средняя величина и амплитуда индивидуальных колебаний активности холинэстеразы, полученные в наших исследованиях, незначительно отличаются от данных Флейшера и Попа.

Из 15 определений количества ацетилхолина в сыворотке у здоровых людей нами в расчет приняты только 10, так как в 5 случаях результаты отклонялись от средней величины в сотни раз, очевидно, из-за особенностей биотестов. Полученная нами средняя величина количества ацетилхолина в сыворотке у здоровых людей ( $1 \cdot 10^{-9.2}$  немногим отличается от полученной при помощи препарата лягушачьих легких (по Корстену) другими авторами (Х. С. Хамитов, 1959, и др.).

Как представлено на рис. 1 пунктирной линией, у больных бронхиальной астмой II и III гр. вне приступов, так же как и у здоровых людей, максимальный уровень адреналина в плазме наблюдается в 11 часов, но значительно ниже, чем у здоровых людей. В отличие от здоровых людей, у которых наименьший уровень адре-

налина в плазме наблюдается в 18 часов, у больных бронхиальной астмой в это время кривая делает второй подъем, хотя и менее высокий, чем в 11 часов. Наименьший уровень адреналина в плазме у больных отмечается только к 21 часу.

Так как у больных I группы за время пребывания в клинике приступы бронхиальной астмы были очень редкими, мы не могли получить данных о содержании адреналина, ацетилхолина и активности холинэстеразы в крови во время приступа.

В период обострения болезни между приступами средняя величина количества адреналина в плазме, ацетилхолина в сыворотке и активности холинэстеразы в эритроцитах выше, чем средняя величина этих же показателей у лиц контрольной группы. В период же ремиссии эти показатели уменьшаются, все же оставаясь немногим выше нормального уровня.

Активность холинэстеразы в плазме у больных бронхиальной астмой первой группы одинакова как в период обострения болезни, так и во время ремиссии и почти не отличается от активности холинэстеразы в плазме у здоровых людей.

В период обострения болезни у больных II группы значительно уменьшены количество адреналина и активность холинэстеразы в плазме, в то же время активность холинэстеразы в эритроцитах увеличена по сравнению со здоровыми людьми. Эта разница особенно проявляется при исследовании количества адреналина в плазме и активности холинэстеразы в плазме и в эритроцитах в момент приступа бронхиальной астмы.

Количество ацетилхолина в сыворотке у больных бронхиальной астмой II группы в период обострения болезни почти такое же, как и у здоровых людей.

В период ремиссии происходят обратные изменения этих показателей: увеличивается количество адреналина и нарастает активность холинэстеразы в плазме, а активность холинэстеразы в эритроцитах уменьшается, и они почти совпадают с такими же показателями у здоровых людей.

У больных III группы в период обострения болезни наблюдаются наиболее резкие сдвиги в сторону уменьшения количества адреналина в плазме по сравнению с уровнем его у здоровых людей. Во время приступа бронхиальной астмы количество адреналина в плазме почти в три раза меньше, чем у здоровых. Между приступами бронхиальной астмы в период обострения количество адреналина в плазме меньше, чем у здоровых, на 35%. И даже в периоде ремиссии содержание адреналина в плазме остается значительно ниже нормы.

Существенной разницы в количестве ацетилхолина в сыворотке этих больных в период обострения болезни и в периоде ремиссии нет. У больных бронхиальной астмой III группы в среднем количество ацетилхолина в сыворотке даже несколько меньше, чем у здоровых.

Во время приступа бронхиальной астмы у больных этой группы активность холинэстеразы в эритроцитах немного выше, чем в контрольной группе, но уже в период обострения болезни между приступами становится ниже, чем у здоровых; еще более она снижается в период ремиссии.

Активность холинэстеразы в плазме у больных III группы немного снижена во время приступа бронхиальной астмы, повышается между приступами и в период ремиссии становится чуть выше, чем у здоровых.

Индивидуальные колебания количества адренергических и холинергических веществ в крови здоровых довольно велики и в значительной части случаев почти совпадают с пределами индивидуальных колебаний содержания этих веществ у больных бронхиальной астмой всех трех групп.

Как видно из рис. 2, через 15 мин после инъекции адреналина (введенного в момент приступа) количество его в плазме у больных увеличивается, причем даже несколько больше, чем только за счет введения адреналина извне, даже допустив, что через 15 мин после инъекции весь введенный адреналин находился бы в крови. Возможно, что адреналин, примененный с лечебной целью, в этих случаях, помимо заместительного действия, оказывает еще и стимулирующее влияние на хромаффинную ткань.

Положительный терапевтический эффект от применения адреналина во время приступа бронхиальной астмы совпадает с увеличением его количества в плазме. Через 60 мин после введения больному адреналину количество его в плазме приближается к исходному.

Содержание адренергических и холинергических веществ в крови больных зависит от тяжести течения бронхиальной астмы и периода болезни.

Наиболее показательны и закономерны у большинства больных изменения в содержании адреналина в плазме и изменения активности холинэстеразы в эритроцитах.

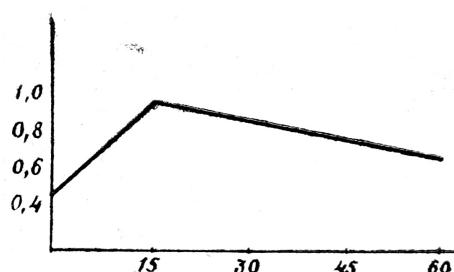


Рис. 2. Средний уровень адреналина в плазме у 6 больных во время приступа бронхиальной астмы и после подкожного введения 1 мл 0,1% раствора адреналина. По горизонтали — время в минутах после введения адреналина, по вертикали — количество адреналина в мг на 1 мл плазмы.

В меньшей степени изменяются количество ацетилхолина в сыворотке и активность холинэстеразы в плазме.

Поскольку индивидуальные колебания количества исследованных медиаторов в крови здоровых людей велики и в значительной части случаев близки индивидуальным колебаниям уровня их в крови больных бронхиальной астмой, единичные определения их не имеют значительной диагностической ценности, но систематическое наблюдение за динамикой их может служить дополнительным методом контроля за течением болезни и правильностью лечения.

Как указывалось, некоторые авторы выражают сомнение в возможности характеристики состояния вегетативной нервной системы по содержанию медиаторов в крови, так как в ряде случаев они не находили соответствия между количеством медиаторов в крови и клиническими проявлениями сдвигов в вегетативной нервной системе. Однако наши исследования показывают, что по содержанию адренергических и холинергических веществ в крови можно судить о конкретных сдвигах в вегетативной нервной системе у больных бронхиальной астмой.

Существенным аргументом в пользу этого является совпадение признаков преобладания тонуса блуждающего нерва во время приступа бронхиальной астмы со снижением количества адреналина в плазме (в 2–3 раза) и повышением активности холинэстеразы в эритроцитах. Показательно, что положительный терапевтический эффект при купировании приступа бронхиальной астмы адреналином сопровождается повышением его количества в крови.

Если в I группе больных (с редкими и легкими приступами удушья) между приступами содержание адреналина в плазме, ацетилхолина в сыворотке, а также активность холинэстеразы в эритроцитах несколько повышены по сравнению со здоровыми, то, следовательно, повышен тонус всей вегетативной нервной системы без отчетливого преобладания симпатического или парасимпатического отдела.

Во II группе больных (с более частыми приступами) на основании значительно сниженного содержания адреналина в плазме и немного повышенной активности холинэстеразы в эритроцитах по сравнению со здоровыми можно говорить об относительном угнетении симпатического отдела и абсолютном преобладании парасимпатического.

Если в III группе больных (с особо частыми и тяжелыми приступами) между приступами содержание адреналина в плазме уменьшено на 35% по сравнению со здоровыми, а активность холинэстеразы в эритроцитах снижена в меньшей степени (на 5,5%), то можно говорить о значительном угнетении симпатического отдела и относительном преобладании тонуса парасимпатического.

В периоде ремиссии содержание медиаторов в крови больных бронхиальной астмой приближается к нормальному содержанию их в крови здоровых. Соответственно происходит нормализация функции вегетативной нервной системы. У больных I группы снижается тонус обоих отделов, а у больных II и III групп повышается тонус симпатического и снижается тонус парасимпатического отдела.

В заключение следует отметить, что исследование содержания адренергических и холинергических медиаторов в крови больных бронхиальной астмой открывает перспективы для более точного определения деятельности вегетативной нервной системы у этих больных, для контроля за правильностью лечебных мероприятий и прогностическими выводами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Альперн Д. Е. Воспаление. М., 1959; Химические факторы нервного возбуждения в организме человека. М., 1944.—2. Безуглов В. П. Сб. работ кафедры патол. физиол. Львовского мед. ин-та, 1951.—3. Беляев А. З. В. Клин. мед., 1958, 2.—4. Богданова-Гайдукова И. В. Некоторые патологические сдвиги в организме при бронхиальной астме. Автореф. дисс., Харьков, 1951.—5. Богомолец А. А. Избранные труды. Киев, 1958, т. 2.—6. Булатов П. К. Современные методы лечения бронхиальной астмы. Л., 1954.—7. Кибяков А. В. О природе регуляторного влияния симпатической нервной системы. Казань, 1950.—8. Коган Б. Б. и Гинодман Е. А. Тер. арх., 1937, 1.—9. Неволина Л. Ф. К вопросу о функциональном состоянии вегетативного отдела нервной системы у больных бронхиальной астмой. Автореф. дисс., Л., 1958.—10. Сенкевич С. В. Определение адреналина крови и симпатина тканей методом люминесцентного анализа. Дисс., Казань, 1953.—11. Серков Ф. Н. и Ваклюк Н. И. Вопр. физиол., 1953, 6.—12. Титаев А. А. Антисимпатин. М., 1960.—13. Хамитов Х. С. Сб. научн. раб. Казанского мед. ин-та: О физиологической роли медиаторов. Казань, 1959, вып. VII.—14. Черноруцкий М. В. и Васильев Л. Л. Сб. клиничко-физиол. исслед. бронхиальной астмы, Л., 1953.—16. Corstap M. Pflüg. Archiv, 1940, 2.—17. Dale H. H. J. Physiol., 1934, 80.—18. Von Euler U. S. Noradrenaline. 1956, printed in USA.—19. Fleischer J. H. a. Pope E. J. Industr. Hyg. a. Occupat. Med., 1954, 9, 4.—20. Hestrin S. J. Biol. Chem., 1949, 180.—21. Lehmann G. u. Michaelis H. Arbeitsphysiologie, 1942, 12.—Wolfsie J. H. Arch. Industr. Health., 1957, 16, 5.

Поступила 21 апреля 1961 г.