

ANDRZEJ DANYSZ

BADANIA NAD STANEM CZYNNOŚCIOWYM UKŁADU WEGETATYWNEGO W CHOROBYE POPROMIENNEJ

Z Zakładu Farmakologii A. M. w Białymstoku
Kierownik: dr A. Danysz

W obrazie klinicznym choroby popromiennej dużą rolę odgrywają zaburzenia układu wegetatywnego. Na pierwszy plan wysuwają się zaburzenia wegetatywne układu krążenia jak zmiany ciśnienia krwi [12, 16, 24, 25, 26, 30, 45], zaburzenia czynności serca [2, 5, 16, 20, 23, 26, 28, 30, 32, 33, 35, 40, 41, 44], zmiany napięcia ścian naczyń [21, 23, 29, 30, 33, 35, 41], zaburzenia odruchów interoceptywnych i reaktywności naczyń [5, 24, 29, 39, 40], zmiany przepuszczalności naczyń [14, 15, 24] i in. Szereg autorów podkreśla zaburzenia czynności oddechowej [13, 43], zaburzenia termoregulacji [18, 19, 47] i in. Stosunkowo najmniej poznany jest wpływ promieni jonizujących na zakończenie układu wegetatywnego, których stan czynnościowy w dużym stopniu decyduje o reaktywności ustroju.

Celem pracy było zbadanie odczynowości receptorów adrenergicznych i cholinergicznych na środki wegetatywne w przebiegu ostrej choroby popromiennej. Sądziliśmy, że uzyskane dane mogą przyczynić się do lepszego poznania patogenezy choroby popromiennej z jednej strony, a farmakodynamiki ustroju napromienionego z drugiej.

METODYKA

Chorobę popromienną wywoływano przez napromienienie zwierząt aparatem rentgenowskim do głębokiej terapii „Skandia” w następujących warunkach: napięcie 160 kV, natężenie 5 mA, filtr 0,5 Cu + 1 Al. Natężenie promieniowania mierzone w powietrzu komorą naporstkową „Makapian” wynosiło przy odległości 40 cm 28 r/min., przy 50 cm — 21 r/min.

Stosowano wyłącznie napromienienie ogólne ciała zwierząt dawkami subletalnymi.

Warunki napromienienia i schematyczne dane dotyczące przebiegu choroby popromiennej przedstawiono w zestawieniu:

Tabela 1.

| Gatunek zwierzęcia 1) | Warunki napromienienia 2) | Dawka napromienienia w r 3) | Odległość w cm 4) | Czas trwania klinicznych objawów choroby poprom. 5) | Szczyt choroby średnio po dniach 6) | Maksymalny spadek leukocytozy w % wartości wyjściowej 7) |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|---|-------------------------------------|--|
| Psy 8) | 160 kV 5 mA 0,5 Cu+ 1 Al | 400 | 50 | 30—45 | 22 | 40—50 |
| Koty 9) | 160 kV 5 mA 0,5 Cu+ 1 Al | 400 | 50 | — | 6—14 | 20 |
| Świnki morskie 10) | 160 kV 5 mA 0,5 Cu+ 1 Al | 450 | 40 | — | 5—10 | 20 |
| Myszy 11) | 160 kV 5 mA 0,5 Cu+ 1 Al | 180 200 | 40 | 8—12 14—18 | 4—6 7—10 | 20—30 |

Species of animal 1); Conditions of irradiation 2); Irradiating dose in r. 3); Distance in cm. 4); Time of duration of clinical symptoms of radiation disease 5); Peak period of the disease after average number of days 6); Maximum decrease in leukocytosis in percentage of initial number 7); Dogs 8); Cats 9); Guinea pigs 10); Mice 11).

Przebieg choroby popromiennej oceniano na podstawie ogólnych objawów klinicznych, jak wygląd i zachowanie zwierzęcia, waga, apetyt, stolce, głównie zaś na podstawie oceny hematologicznej. Jako kryterium nasilenia porażenia popromiennego i okresu choroby przyjęto liczbę leukocytów we krwi obwodowej. Początkowo stosowano szereg innych wskaźników (liczba erytrocytów, liczba limfocytów, test adrenaliny) stwierdzono jednak, że dla oceny fazowości zmian receptorów wystarczająco miarodajne jest określanie leukocytozy.

Odczynowość zakończeń adrenergicznych i cholinergicznyc zbadano w przebiegu ostrej choroby popromiennej na różnych gatunkach zwierząt — w sumie na 1113 myszach, 115 świnkach, 44 kotach, 17 psach. Badano odczynowość receptorów ustroju jako całości oraz poszczególnych narządów — naczyń krwionośnych, serca, jelit, macicy, mięśni gładkich oka.

Odczynowość badano w wielu doświadczeniach przez cały czas trwania objawów klinicznych choroby popromiennej. Część eksperymentów wykonano jedynie w okresie największego nasilenia objawów hematologicznych — spadku liczby leukocytów do ok. 20—30% wartości wyjściowej. Stwierdzono bowiem, że jeżeli w przebiegu choroby popromiennej występuje zmiana odczynowości w stosunku do środków wegetatywnych, to jest ona najwyraźniejsza w okresie największej leukopenii.

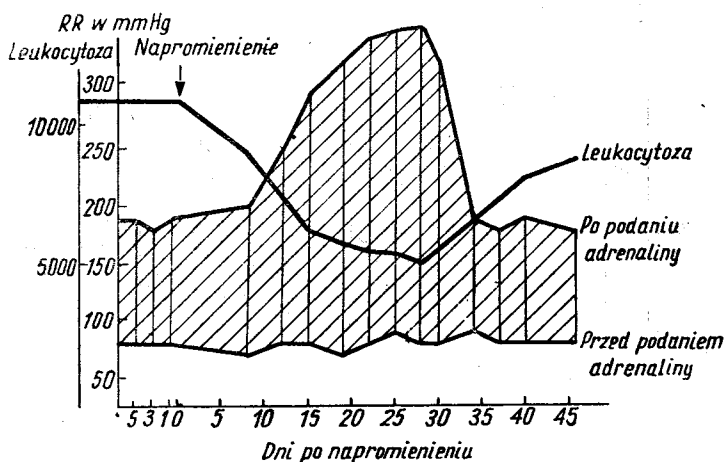
WYNIKI

Zakończenia adrenergiczne

Wrażliwość zakończeń adrenergicznych w przebiegu choroby popromiennej badano metodami farmakologicznymi określając ich odczynowość w stosunku do 2 grup środków sympatykotonicznych:

1. Środków działających bezpośrednio — adrenalina i noradrenalina.
2. Środków działających pośrednio przez hamowanie rozkładu endogenicznych katecholamin — efedryna i iproniazyd.

Odczynowość napromiennego ustroju jako całości w stosunku do środków adrenergicznych określano przy pomocy oznaczania toksyczności (DL₅₀) tych środków dla myszy napromienianych. Nie stwierdzono zmian toksyczności adrenaliny i iproniazydu w okresie szczytu choroby popromiennej.



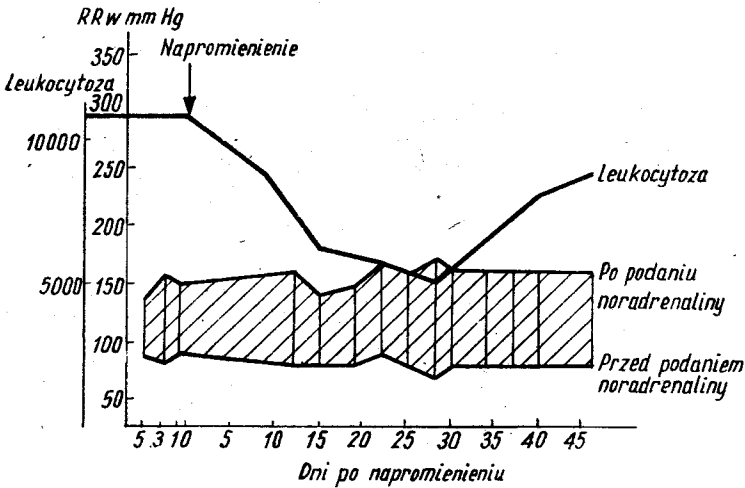
Ryc. 1. Wpływ napromieniania na przyrosty ciśnienia krwi u psa nr 3 po podaniu 0,01 mg/kg adrenaliny.

Fig. 1. Effect of irradiation on rise in blood pressure in dog No. 3 after administration of 0.01 mg./kg. of body weight of adrenaline.

Odczynowość receptorów adrenergicznych układu krążenia badano za pomocą określania wielkości efektów presyjnych adrenaliny, noradrenaliny i efedryny (pomiar metodą bezkrwawą bez uspienia). W przebiegu ostrej choroby popromiennej wywołanej subletalną dawką 400 r promieniami Rtg nie stwierdzono zmian ciśnienia tętniczego krwi. W miarę nasilania się objawów choroby popromiennej zwiększały się natomiast efekty presyjne adrenaliny, nie zmieniały się zaś w większości wypadków wielkości przyrostów ciśnienia krwi po podaniu noradrenaliny i efedryny. Na szczycie choroby popromiennej ciśnienie krwi po podaniu katecholamin wzrastało szybciej, lecz czas trwania hipertencji był nieco krótszy niż przed napromienieniem. Po efedrynie zaś odwrotnie — hipertensja trwała na szczycie choroby 2—3-krotnie dłużej. Po ustąpieniu objawów choroby popromiennej efekty hipertensyjne środków sympatykotonicznych normalizowały się.

W celu wykrycia przyczyny wyłącznego wzrostu efektów presyjnych adrenaliny w chorobie popromiennej wykonano badania odczynowości receptorów współczulnych mięśnia sercowego.

Odczynowość zakończeń adrenergicznych serca w chorobie popromiennej badano przy pomocy oceny zmian prądów bioelektrycznych mięśnia sercowego (EKG) po podaniu adrenaliny i noradrenaliny. Badania wykonano na 13 psach kontrolnych i 6 psach napromienianych.



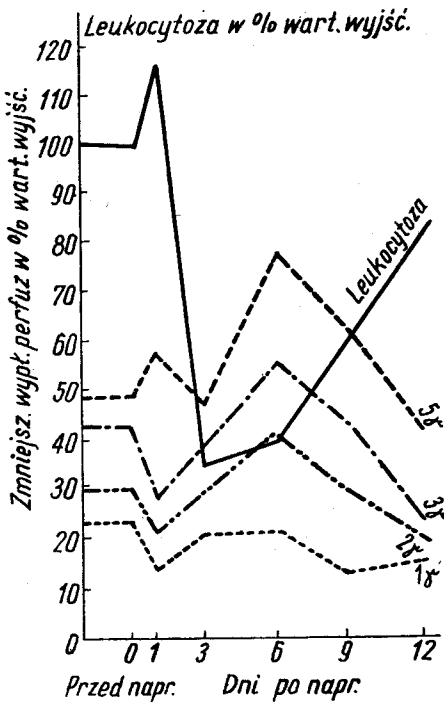
Ryc. 2. — jak na ryc. 1.
Fig. 2. — as in fig. 1.

Stwierdzono, że na szczycie choroby popromiennej adrenalina powoduje silniejsze i nieco dłużej trwające objawy pobudzenia węzła zatokowego, bardziej nasiloną i dłużej trwającą niemiarowość zatokową o typie często trigeminii. Szczególnie nasilone są zwłaszcza objawy drugiej fazy — większa bradykardia, częściej pojawiające się i dłużej trwające bloki AV, większe przemieszczenie odcinka ST i znaczniejsze odkształcenia załamka T. Po klinicznym wyzdrowieniu wytwarza się wyraźna hyporeaktywność mięśnia sercowego w stosunku do adrenaliny — wywołuje ona wówczas jedynie nieznaczną i przejściową bradyarytmię, dużo słabszą w każdym razie niż przed napromienieniem.

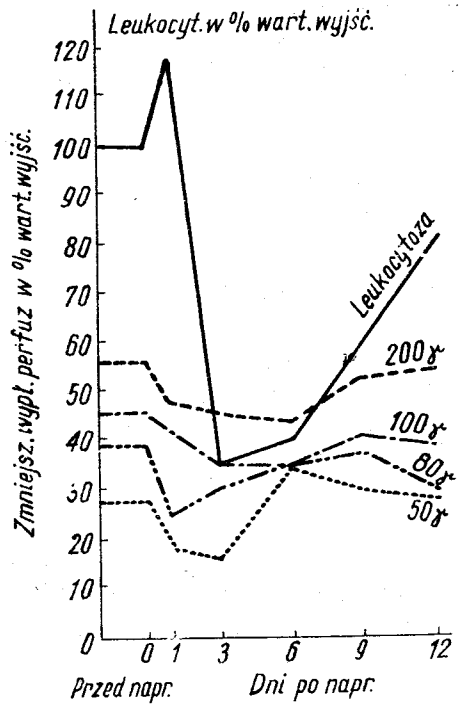
Noradrenalina podana psom napromienianym powoduje głębszą i nieco dłużej trwającą bradykardię. U niektórych psów dochodzi nawet do bloków całkowitych z pobudzeniami przedwczesnymi komorowymi. Po ustąpieniu objawów choroby popromiennej noradrenalina nie wywołuje zmian bioprądów mięśnia sercowego.

W dalszych badaniach wykazano jednak, że u psów atropinizowanych zarówno adrenalina jak i noradrenalina wywołują jedynie tachykardię —

nie stwierdzało się natomiast drugiej fazy zwolnienia czynności serca. Po napromienieniu katecholaminy wywołują u psów atropinizowanych podobne zmiany EKG jak przed napromienieniem — wyłącznie tachykardię zatokową. Katecholaminy zatem wywołują na szczycie ostrej choroby popromiennej u psów głębsze zmiany bioprądów, jednak zmiany te



Ryc. 3



Ryc. 4

Ryc. 3. Wpływ napromieniania na wielkość skurczu naczyń kończyny izolowanej kota po podaniu adrenaliny.

Fig. 3. Effect of irradiation on magnitude of contraction of blood vessels in the isolated limb of the cat after administration of adrenaline.

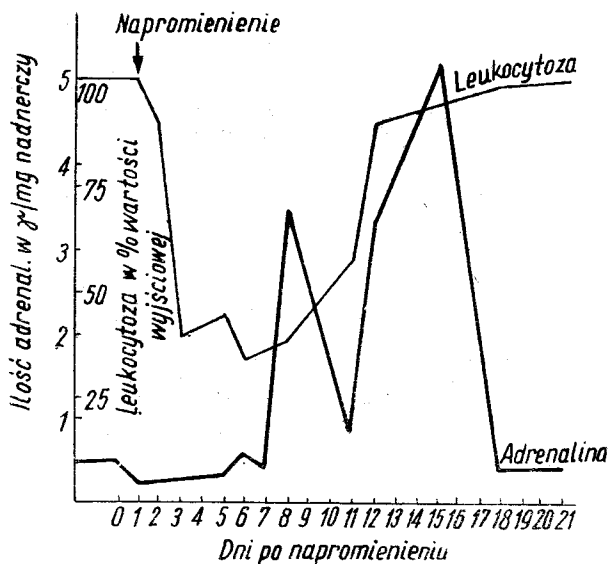
Ryc. 4. — jak na ryc. 3.

Fig. 4. — as in fig. 3.

są głównie pochodzenia odruchowego. Po zablokowaniu zakończeń cholinergiczných i odcięciu mięśnia sercowego od wpływu nerwu błędnego nie stwierdzono istotnych różnic w zmianach bioprądów powstających pod wpływem katecholamin.

Badano również reaktywność receptorów współczulnych naczyń izolowanej kończyny kota. W wyniku przeprowadzonych na 22 kotach w sumie ok. 100 oznaczeń, stwierdzono w przebiegu choroby popromiennej dwufazowe zmiany odczynowości naczyń na środki sympatykotoniczne. W okresie 1—3 dni po napromienieniu występowało nieznaczne zmniejszenie wielkości skurczów po katecholaminach ze skróceniem czasu trwa-

nia skurczu. W okresie 6—9 dni po napromienieniu dochodziło do wyraźnego zwiększenia działania naczynio-skurczowego katecholamin ze znacznym przedłużeniem czasu trwania skurczu. Odczynowość naczyń na iproniazyd jest w dawkach mniejszych podobna jak na katecholaminy, choć zmiany są nieznaczne. W stosunku do dawek większych (100—200 γ) stwierdza się zmniejszenie siły działania iproniazylu w całym przebiegu choroby popromiennej, oraz nieznaczne skrócenie czasu działania naczynio-skurczowego, dawek 200 γ .



Ryc. 5. Wpływ napromienienia na poziom adrenaliny w nadnerczach myszy.

Fig. 5. Effect of irradiation on level of adrenaline in the adrenals of mice.

W dalszych doświadczeniach badano reaktywność receptorów adrenergicznych innych narządów poza układem krążenia.

Przy pomocy metody Loewe'go i Fawre stwierdzono zwiększenie działania antyperystaltycznego adrenaliny u myszy napromienianych, a zmniejszenie działania iproniazylu.

Badano działanie mydriatyczne katecholamin metodą Pulewki [37] w modyfikacji własnej [8]. Stwierdzono, że w chorobie popromiennej wzrastają efekty mydriatyczne adrenaliny i w mniejszym stopniu noradrenaliny.

Nie stwierdzono natomiast zwiększenia odczynowości 3 powieki kota po napromienieniu — w dawkach dużych (80—160 γ /kg) obserwowano nawet nieznaczne zmniejszenie wielkości skurczów.

W celu określenia stanu napięcia układu współczulnego w chorobie popromiennej wykonano oznaczenie poziomu katecholamin w substancji rdzennej nadnerczy u myszy (metodą biologiczną na 3 powiece kota w modyfikacji własnej). Stwierdzono, że poziom katecholamin w nadnerczach ulega po napromienieniu fazowym wahaniom. W pierwszym okresie choroby (1—7 dni po napromienieniu) poziom katecholamin obniża się osiągając wartości niższe niż wyjściowe.

W okresie drugim poczynając od 7 dnia, gdy leukocytoza zaczyna powoli wzrastać — poziom adrenaliny gwałtownie się podnosi, osiągając w okresie 10—15 dni choroby wartości 10-krotnie wyższe niż wyjściowe. Po ustąpieniu objawów choroby i powrocie leukocytozy do normy normalizuje się również poziom adrenaliny w nadnerczach.

Zakończenia cholinergiczne

Stan czynnościowy zakończeń cholinergicznyc w przebiegu ostrej choroby popromiennej badano przy pomocy określenia ich odczynowości w stosunku do środków parasympatykotonicznych i parasympatykolitycznych.

Ze środków cholinergicznyc badano środki działające bezpośrednio na receptory (acetylocholina), lub na protoplazmę wokół zakończeń (pilocarpina) oraz środki działające pośrednio — inhibitory cholinoesterazy (prostygmina).

W badaniach wstępnych wykazano nieznaczne wprawdzie, ale wyraźne zmniejszenie toksyczności pilokarpiny i prostygminy w stosunku do myszy napromienianyc dawką subletalną promieni Rtg oraz brak zmian toksyczności acetylocholiny.

Wykazano następnie znaczne zmniejszenie wrażliwości izolowanyc jelit i macicy świnki morskiej na acetylocholinę, pilokarpinę i prostygminę w okresie szczytu choroby popromiennej (metoda Magnusa).

Nie stwierdzono natomiast zmniejszenia odczynowości mięśni gładkic jelit na środki myotoniczne (histamina).

Badanie poziomu cholinoesterazy w jelitach, macicy i mózgu świnek morskich (metodą kolorymetryczną z hydroksylaminą) wykazało po napromienieniu w okresie największego spadku poziomu leukocytów we krwi wyraźne obniżenie aktywności cholinesterazy. W celu przekonania się, czy wyniki nasze nie są zdeterminowane warunkami eksperymentu (*in vitro*) — wykonano również badanie reaktywności wybranych narządów *in situ* na środki parasympatykotoniczne. W badaniach odczynowości jelit *in situ* u myszy napromienianyc stwierdzono brak zmian w sile działania pilokarpiny, a nieznaczne zmniejszenie działania prostygminy.

i acetylocholinę. Zaobserwowano również interesujący fakt paradoksalnego działania acetylocholinę, która na perystaltykę jelit myszy napromienianych wywiera działanie nieznacznie hamujące.

W celu uzyskania dalszych danych o stanie czynnościowym receptorów cholinergicznym wykonano również badania ich odczynowości na środki parasympatykolityczne — atropinę. Wykazano przede wszystkim znaczne (ponad 50%) zwiększenie toksyczności atropiny dla myszy napromienianych. Stwierdzono również znaczne zwiększenie działania antyperystaltycznego. Efekty mydriatyczne atropiny badano przez cały czas trwania choroby i stwierdzono największe wzmoczenie odczynowości w okresie szczytowego nasilenia objawów choroby (największy spadek leukocytów we krwi).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Jak wynika z przytoczonych danych doświadczalnych napromienienie zwierząt promieniami Roentgena nawet w dawkach subletalnych w znacznym stopniu zmienia ich reaktywność w stosunku do leków działających na układ wegetatywny.

W okresie nasilenia objawów klinicznych choroby popromiennej w badaniach naszych stwierdziliśmy na ogół zwiększenie wrażliwości receptorów adrenergicznych i ich odczynowości w stosunku do mediatorów układu współczulnego. Równocześnie stwierdzono w większości wypadków zmniejszenie efektywności inhibitorów monoaminooksydaz.

Wyniki nasze, wykazujące znaczny wzrost efektów presyjnych adrenaliny w chorobie popromiennej są sprzeczne z wynikami większości autorów (*Ryżewski, Korczemkin, Belcastro* i wsp. wg 16). Jedynie *Moroz* i *Grozdow* oraz *Samcow* na królikach stwierdzili nieznaczne i niestałe zwiększenie efektów presyjnych adrenaliny. Zwraca jednak uwagę fakt, że wszyscy w. w. autorzy stosowali duże, śmiertelne dawki napromienienia, niektórzy zaś radioizotopy strontu i polonu. W naszych zaś doświadczeniach stosowano dawkę subletalną promieni Rtg. Fakt zwiększenia się efektów presyjnych adrenaliny w naszych doświadczeniach wydaje się nie ulegać wątpliwości. Wykazano to w sumie na 7 psach w doświadczeniach przewlekłych wykonując ok. 100 oznaczeń. Obserwowano to również w poprzednich doświadczeniach ostrych wykonanych na psach oraz mniej wyraźnie u królików w stosunku do małych dawek adrenaliny [7].

Należy również z naciskiem podkreślić, że w ocenie efektów farmakodynamicznych środka działającego na zakończenia adrenergiczne dużą rolę odgrywa wydolność efektora. Wiadomo zaś, że w chorobie popromiennej dochodzi do niewydolności krążenia. W tym wypadku zmniejszenie np. efektów presyjnych adrenaliny niekoniecznie musi świadczyć

o obniżeniu odczynowości zakończeń adrenergicznych, ale np. o obniżeniu wydolności mięśnia sercowego, który nie będzie w stanie odpowiedzieć adekwatnym wzmożeniem objętości minutowej na zadziałanie czynnika pobudzającego jakim jest adrenalina. Wydaje się nam zatem, że przy ocenie odczynowości zakończeń adrenergicznych układu krążenia jedynie wzrost efektów hipertensyjnych może świadczyć o zmianie wrażliwości zakończeń.

W doświadczeniach naszych nie stwierdzono wzrostu efektów presyjnych efedryny u psów napromienianych. Podobne wyniki uzyskał *Belcastro* [wg 16] u szczurów. W badaniach naszych efedryna w okresie szczytu choroby wywoływała jednak znacznie dłużej trwającą (w niektórych wypadkach nawet 3-krotnie) hipertensję. Przyjmuje się, że mechanizm działania efedryny polega na blokowaniu monoaminooksydaz [17, 48]. Przedłużenie zatem czasu działania hipertensyjnego efedryny bez równoczesnego wzrostu siły działania mogłoby być ewentualnie wyjaśnione obniżeniem aktywności monoaminooksydaz.

Najbardziej zastaniawiający jest jednak akt, że w przebiegu choroby popromiennej u psów, gdy występowało zwiększenie hipertensyjnego działania adrenaliny nie stwierdzono na ogół wzrostu efektów presyjnych noradrenaliny. Przyjmuje się, że wzrost ciśnienia krwi po podaniu adrenaliny następuje głównie wskutek wzrostu objętości minutowej serca, po noradrenalinie zaś wskutek wzrostu oporu naczyń (skurcz naczyń). Nasuwałoby się zatem przypuszczenie, że w chorobie popromiennej zwiększa się szczególnie wrażliwość receptorów adrenergicznych serca — reaktywność naczyń pozostaje natomiast bez zmian.

Odpowiedzi na to pytanie miały dać badania odczynowości mięśnia sercowego na katecholaminy w ocenie ekg. Stwierdzono dużo głębsze zaburzenia bioprądów mięśnia sercowego po podaniu katecholamin na szczycie choroby popromiennej, jednak w tym samym stopniu po podaniu adrenaliny jak i noradrenaliny. Wyniki nasze są zgodne z wynikami *Samcowa* i *wsp.*, *Moroza* i *Grozdowa* oraz *Korczemkina*. Jak wykazały nasze dalsze badania wzrost odczynowości mięśnia sercowego na katecholaminy ma wyłącznie tło odruchowe — nie stwierdza się zmian odczynowości na katecholaminy u psów atropinizowanych. Po ustąpieniu objawów hematologicznych choroby popromiennej stwierdzało się okresową hyporeaktywność mięśnia sercowego w stosunku do katecholamin — wywoływały one w tym okresie jedynie nieznaczne zmiany bioprądów. Podobną fazę hyporeaktywności mięśnia sercowego w stosunku do adrenaliny obserwowali również *Moroz* i *Grozdow* u królików w końcowym okresie choroby popromiennej tłumacząc to rozwijającymi się zmianami dystroficznymi mięśnia sercowego.

Badania ekg nie dały zatem wyjaśnienia przyczyn wyłącznego wzrostu efektów presyjnych adrenaliny w chorobie popromiennej. Wykonane następnie badania odczynowości naczyń kończyny izolowanej kota wykazały fazowe zmiany reaktywności w stosunku do katecholamin — w pierwszym okresie nieznaczne zmniejszenie odczynowości, w drugim zaś, przypadającym na okres szczytu choroby — zwiększenie. W stosunku do iproniazydzu wykazano zmniejszenie odczynowości zwłaszcza w dawkach większych.

Wyniki nasze, wykazujące zwiększenie odczynowości naczyń na katecholaminy w chorobie popromiennej są na ogół zgodne z wynikami *Poľubojarinowej* na królikach *in situ* oraz *Fachrudinowa* i *Lubimowej* [wg 23] na izolowanym uchu królika. Odmienne wyniki uzyskane przez *Łazariewa* i *Łazariewą* [wg 10], *Heite* i wsp. [wg 10] oraz *Gehrelsa* i wsp. wynikają przypuszczalnie z innych warunków eksperymentu — badane uszy były napromieniane miejscowo dużymi dawkami wywołującymi rumień popromienny i uszkodzenie naczyń.

W badaniach naszych nie stwierdziliśmy zatem różnicy w odczynowości naczyń na adrenalinę i noradrenalinę, a zatem problem wyłącznego wzrostu efektów presyjnych adrenaliny u psów w chorobie popromiennej pozostaje nadal otwarty. Prace mające na celu wyjaśnienie tego zagadnienia są w toku.

Wyniki badań odczynowości naczyń na iproniazyd w chorobie popromiennej rzucają naszym zdaniem pewne światło na poziom katecholamin. Iproniazyd jest inhibitorem monoaminooksydaz — jego efekty farmakologiczne spowodowane są wydzielaną i gromadzącą się w większym stężeniu wokół zakończeń endogeniczną noradrenaliną (*Zeller, Koelle* i in.). Wydaje się, że małą aktywność iproniazydzu w chorobie popromiennej można wytłumaczyć niedoborem endogenicznym katecholamin napromienionego ustroju. Małe dawki iproniazydzu blokując monoaminooksydazy powodują nieco większe gromadzenie się mediatorów współczulnych. Zwiększenie jednak dawek inhibitora nie wywołuje proporcjonalnie większego efektu — mimo zablokowania enzymu rozkładającego, mediator współczulny gromadzi się wokół zakończeń zbyt wolno i w zbyt małej ilości.

Potwierdzeniem tych spostrzeżeń były nasze wyniki badań poziomu katecholamin w nadnerczach — pierwsze, o ile nam wiadomo, wyniki uzyskano metodą bezpośrednią. W okresie nasilonych objawów klinicznych poziom adrenaliny w nadnerczach ulegał stat. znam. obniżeniu.

Wyniki nasze są zgodne z wynikami *Mastłowej* na psach i *Smirnowej* [wg 23] na królikach. Autorki te jednak, stosując zresztą metody pośrednie oznaczania zawartości adrenaliny w nadnerczach, nie obserwowały stwierdzonej przez nas 2 fazy wzrostu poziomu katecholamin.

Nasuujące się na podstawie powyższych danych przypuszczenie o wzroście odczynowości zakończeń adrenergicznych w chorobie popromiennej zostało potwierdzone wynikami badań innych efektorów. Stwierdzono zwiększenie działania antyperystaltycznego adrenaliny u myszy i działania mydriatycznego obu katecholamin. Równocześnie stwierdzono zmniejszenie działania antyperystaltycznego iproniazydu. Brak zmian odczynowości w chorobie popromiennej 3. powieki kota na adrenalinę oraz brak zmian toksyczności adrenaliny dla myszy napromienianych jest jedynym wyjątkiem w naszych doświadczeniach. *Nachilnicka*, która badała wielkość skurczu 3. powieki kota po drażnieniu włókna pozazwojowego wykazała, zwłaszcza w 3. dniu po napromienieniu zaburzenie w transmisji impulsów na efektor. Powyższe wyniki dotyczące 3. powieki — narządu szczątkowego — nie pozwalają jednak na uogólnienie wniosków. Toksyczność adrenaliny w chorobie popromiennej badał również *Koch* i *Langendorff* również nie stwierdzając zmian. Niektórzy jednak autorzy [*Sakutinsky* wg 16] donoszą o większej toksyczności adrenaliny dla zwierząt napromienianych.

Wręcz przeciwne stosunki występują w przebiegu choroby popromiennej w układzie przywspółczulnym. Zarówno wyniki badań toksyczności środków cholinergicznyc, doświadczenia na narządach *in situ* i na narządach izolowanych wykazały swoiste obniżenie odczynowości receptorów cholinergicznyc. Wykazano to zarówno w stosunku do środków działających bezpośrednio (acetylocholina, pilokarpina) jak i inhibitorów cholinesterazy (prostygmina).

Wyniki te stoją jednak na ogół w sprzeczności z wynikami autorów, którzy stwierdzali najczęściej brak zmian w sile działania lub nawet zwiększenie efektów farmakologicznyc tych środków. *Ryżewski* i *Pigalew* stwierdzili zwiększenie efektów hipotensyjnych acetylocholin, *Moroz* i *Grozdow*, *Samcow* i wsp. i *Korczemkin* — większe zmiany elektrokardiograficzne po podaniu środków cholinergicznyc. W stosunku jednak do oceny tych wyników można by było mieć zastrzeżenia ze względu na znaczne na ogół zmiany czynnościowe, a nawet anatomiczne efektora (układ krążenia). Reaktywność naczyń badał m. in. *Fachrudinow* i *Wasilewska*. *Fachrudinow* nie stwierdził zmian reaktywności naczyń izolowanego ucha królika na napromienieniu, *Wasilewska* zaś wykazała (podobnie jak my) — wyraźne zmniejszenie. Należy jednak podkreślić, że doświadczenia nasze były wykonywane na izolowanej macicy i jelitach, których odczynowości w chorobie popromiennej dotychczas nie badano, poza tym na innym gatunku zwierząt — śwince morskiej.

Przy próbach interpretacji naszego spostrzeżenia o zmniejszeniu reaktywności narządów napromienionych świnek morskich na środki cholinergiczne ustalono zgodnie z licznymi danymi z piśmiennictwa (*Bernard* wg

Conarda i Heßlaendra; Burn i in. wg Bacqua i Alexandra, Szastin, Kuzniecowa), że aktywność cholinesterazy macicy, jelit i mózgu świnki morskiej w tym okresie była wyraźnie obniżona.

Potwierdzeniem znanego z piśmiennictwa faktu zwiększonego poziomu acetylocholinę w narządach zwierząt napromienionych jest spostrzeżenie o paradoksalnym działaniu acetylocholinę na perystaltykę jelit napromienionych myszy. Fakt ten możnaby wytłumaczyć nadmiarem acetylocholinę endogennej i małą aktywnością cholinesterazy. Podanie acetylocholinę egzogennej doprowadza do blokowania cząsteczek cholinesterazy dwoma cząsteczkami acetylocholinę, których 2 pozostałe grupy aktywne depolaryzują efektor i porażają go (blok depolaryzacyjny).

W celu uzyskania dalszych danych o stanie czynnościowym receptorów cholinergicznym wykonano badania ich odczynowości na środki parasympatykolytyczne. W piśmiennictwie jest stosunkowo niewiele danych na temat odczynowości na atropinę w chorobie popromiennej. Stwierdzono na ogół brak zmian działania [Conard, Toyoma wg 3], albo jego zwiększenie [Rossi wg 16]. Poza Rossim nikt nie stosował dotychczas ilościowej oceny siły działania atropiny w chorobie popromiennej.

Powyższe wyniki wskazują na zwiększoną wrażliwość zakończeń cholinergicznym na atropinę po napromienieniu. Ze względu na konkurencyjny w stosunku do acetylocholinę mechanizm działania atropiny wskazywałoby to, zwłaszcza biorąc pod uwagę podwyższenie poziomu acetylocholinę w ustroju napromienianym [3, 12, 14, 22], na zmniejszenie odczynowości zakończeń cholinergicznym na mediator układu przywspółczulnego — stąd łatwiejsze blokowanie zakończeń. Wniosek jest tym bardziej uzasadniony, że na ogół wzrost poziomu mediatora danego układu wegetatywnego prowadzi do przystosowawczego obniżenia wrażliwości jego zakończeń. Uderzający jest jednak fakt bardzo znacznego zmniejszenia odczynowości narządów izolowanym i nieznacznego zmniejszenia, lub nawet braku zmian odczynowości narządów *in situ* przy wyraźnym klinicznym objawach parasympatykotonii. Gdyby nie różnice gatunkowe zwierząt badanych w jednej i drugiej serii eksperymentów, możnaby wyciągnąć wniosek, że decydującą rolę odgrywa w tym wypadku ogólnoustrojowe tło. Zmniejszenie wrażliwości receptorów cholinergicznym jest być może wyrównywane w ustroju jako całości zwiększeniem poziomu acetylocholinę i obniżeniem aktywności cholinoesterazy.

Na podstawie powyższych wyników jak i licznych danych z piśmiennictwa można pokusić się o schematyczne przedstawienie stanu czynnościowego obu układów wegetatywnym w okresie nasilenia objawów klinicznych choroby popromiennej.

Przy analizie załączonego (ryc. 6) schematu uderza wyraźna niewydol-

2. W okresie nasilenia objawów klinicznych ostrej choroby popromiennej o nieletalnym przebiegu zmniejsza się na ogół, zwłaszcza w narządach izolowanych, wrażliwość receptorów cholinergicznych na środki parasympatykotoniczne zarówno działające bezpośrednio jak też pośrednio. Wzrasta równocześnie wrażliwość tych receptorów na środki blokujące — na atropinę. Zmianom wrażliwości receptorów towarzyszy obniżenie aktywności cholinesterazy.

A. Даньш

ИССЛЕДОВАНИЯ НАД ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Содержание

В течении острой лучевой болезни вызванной рентгеновскими лучами в сублетальной дозе исследовалась реактивность адренергичных и холинергичных рецепторов по отношению к симпатикотоническим препаратам (адреналин, норадреналин, ипрониазид), парасимпатикотоническим (ацетилхолин, пилокарпин, простигмин) и парасимпатиколитическим препаратам (атропин). Исследования проводились главным образом в наиболее интенсивном периоде болезни.

Обнаружено незначительное уменьшение токсичности пилокарпина и простигмина, отсутствие токсических реакций на ацетилхолин, адреналин и ипрониазид. По мере нарастания явлений лучевой болезни у собак значительно увеличиваются прессийные эффекты адреналина, не изменяется однако величина прироста давления после введения норадреналина и эфедрина. В фазе наиболее выраженных явлений болезни увеличивается реактивность сердечной мышцы собак на катехоламины при оценке ЭКГ. Наблюдаются также фазовые изменения реактивности сосудов изолированной конечности кошки на катехоламины — в первом периоде — уменьшение, в интенсивном периоде заболевания — увеличение вазоконстрикционного эффекта. Относительно ипрониазида, на протяжении всей болезни наблюдается уменьшение реактивности особенно заметное при больших дозах препарата. На вершущке заболевания увеличивается мидриатическое действие адреналина, норадреналина и атропина. У мышей уменьшается антиперистальтическое действие ипрониазида, а увеличивается влияние адреналина и атропина. Уменьшается также влияние простигмина и ацетилхолина на перистальтику кишечника. Влияние пилокарпина остается неизменным. Не изменяется реактивность 3-его века кошки на адреналин в более низких дозах, а только незначительно уменьшается в высоких (токсичных) дозах. Заметно уменьшается чувствительность изолированных органов морской свинки на ацетилхолин, пилокарпин и простигмин. Не изменяется однако чувствительность гладкой мускулатуры кишечника. В наиболее выраженной фазе лучевой болезни уменьшается активность холинэстеразы в матке, кишечника и головном мозге у морской свинки, а также уровень катехоламинов в надпочечниках у мышей.

На основании приведенных результатов автор приходит к выводу, что в острой лучевой болезни, вызванной облучением рентгеновскими лучами в сублетальных дозах, в основном увеличивается, особенно заметно в наиболее выраженной фазе заболевания, чувствительность адренергических рецепторов, а уменьшается, в большинстве случаев, чувствительность холинергических рецепторов.

A. Danysz

STUDIES OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM IN RADIATION DISEASE

Summary

The reactivity of the adrenergic and cholinergic receptors in relation to sympathetic (adrenaline, noradrenaline, iproniazid), parasympathetic (acetylcholine, pilocarpine, prostigmine) and parasympatholytic (atropine) agents was studied in the course of acute radiation disease elicited by roentgen rays in sublethal doses, chiefly during the peak period of the disease.

A slight reduction in toxicity of pilocarpine and prostigmine, unaltered toxicity of acetylcholine, adrenaline and iproniazid, and increased toxicity of atropine for irradiated mice was found. In dogs, the pressor effects of adrenaline were markedly increased in proportion to the intensity of symptoms of the disease; on the other hand, the magnitude of the increase in blood pressure after administration of noradrenaline and ephedrine was not changed. During the peak of the disease the reactivity of the heart muscle of dogs to catecholamine was increased, as evaluated by means of the ECG. Phasic changes in the reactivity to catecholamine of the blood vessels of the isolated extremities of the cat were also found: at first a reduction, and during the peak an increase in the strength of the vasoconstrictor effect. Reactivity to iproniazid was diminished throughout the duration of radiation disease, especially distinctly with large doses. During the peak of the disease the mydriatic action of adrenaline, noradrenaline and atropine was enhanced. The antiperistaltic action of adrenaline and atropine in mice was increased, and that of iproniazid diminished. The action of prostigmine and acetylcholine on intestinal peristalsis was also diminished, but the action of pilocarpine was unaltered. The reactivity of the cat's third eyelid to small doses of adrenaline was unaltered, and slightly diminished by larger (toxic) doses. The reactivity of isolated organs of guinea pigs to acetylcholine, pilocarpine and prostigmine was very markedly diminished; but the sensitivity of smooth muscles to histamine remained unchanged. Cholinesterase activity in the uterus, intestines and brain of guinea pigs, and catecholamine activity of adrenals in mice, were diminished during the peak period of radiation disease.

On the basis of these results the author concludes that in acute radiation disease caused by roentgen irradiation with sublethal doses, especially during the peak period of the disease, the sensitivity of the adrenergic receptors is increased as a rule, and the sensitivity of the cholinergic receptors diminished.

PIŚMIENNICTWO

1. Bacq Z. M., Alexander P.: *Grundlagen der Strahlenbiologie*. Stuttgart 1959.
2. Buchalowski I. N.: *Mied. Radioł.* 1959, 4, 24.
3. Conard R. A.: *Am. J. Physiol.* 1951, 165, 375.
4. Czerkasow W. F.: *Mied. Radioł.* 1956, 1, 57.
5. Czerkasow W. F.: *Mied. Radioł.* 1957, 2, 41.
6. Danysz A.: *Lek. Wojsk.* 1959, 35, 1285.
7. Danysz A.: *P. T. L.* 1959, 14, 2282.
8. Danysz A., Kadłubowska A.: *Dissert. Pharmaceut.* 1961, 13, 117.
9. Fachrudinow G. F.: *Mied. Radioł.* 1958, 3, 66.
10. Gehrels P. E., Heite H. J., Otzen P.: *Strahlentherapie* 1956, 100, 129.

11. Grigoriew J. G.: Mied. Radioł. 1957, 2, 47.
12. Hollaender D.: Radiation Biology T. I High Energy Radiation. New York, Toronto, London 1954.
13. Kalinina N. A.: Mied. Radioł. 1958, 4, 26.
14. Kisielew P. N.: Woprosy Radiobiologii. Red. Pobiedński M. N., Kisielew P. N., Leningrad 1956, str. 210.
15. Kisielew P. N.: Woprosy Radiobiologii. Red. Pobiedński M. N., Kisielew P. N., Leningrad 1956, str. 114.
16. Koch R., Langendorff H.: Fortschr. auf dem Gebiete der Röntgenstr. und der Nuklearmedizin 1957, 86, 616.
17. Koelle G. B.: J. Clin. a. exp. psychopytol., 1958, supl. (kwiecień-czerwiec), str. 42.
18. Kondratiewa I. N.: Mied. Radioł. 1958, 3, 8.
19. Kondratiewa I. N.: Mied. Radioł. 1958, 3, 16.
20. Korczemkin W. I.: Mied. Radioł. 1960, 5, 22.
21. Kuzniecowa W. I.: Mied. Radioł. 1959, 4, 36.
22. Kuzniecowa N. E.: Mied. Radioł. 1960, 5, 3.
23. Lebediński A. W.: Mied. Radioł. 1960, 5, 79.
24. Lebediński A. W.: Mied. Radioł. 1956, 1, 3.
25. Liwanow M. N.: Mied. Radioł. 1956, 1, 19.
26. Łaszewker B. M.: Mied. Radioł. 1960, 5, 61.
27. Mastowa A. F.: Mied. Radioł. 1959, 4, 36.
28. Moroz B. B., Grozdow S. P.: Mied. Radioł. 1960, 5, 46.
29. Mozzuchin A. S.: Mied. Radioł. 1959, 4, 32.
30. Mozzuchin A. S.: Mied. Radioł. 1959, 4, 21.
31. Nachilnicka Z. N.: Mied. Radioł. 1960, 5, 41.
32. Nikitin S. A.: Wwiedienije w radiobiologiju. Kijew 1950.
33. Nisiwaki I., Kojama J., Mijosi K., Kumatori T., Takajama S.: Pripad Bikini. Praga 1959.
34. Pape R., Riedl G.: Strahletherapie 1956, 100, 408.
35. Pigalew A.: Klinika i patogeneza choroby popromiennej. Warszawa 1958.
36. Potubojarinowa Z. I.: Mied. Radioł. 1960, 5, 55.
37. Pulewka P.: Archiv. J. exp. Path. u. Pharm. 1932, 168, 307.
38. Rajewsky B.: Dawka i działanie promieniowania jonizującego. Warszawa 1958.
39. Ryżewski J.: Acta Physiol. Pol. 1960, 11, 197.
40. Samcow W. A., Łazariewa D. N., Tieriezułow R. G.: Trudy wsiesojuznoj konfieriencji po miedicinskoj radiologii. Klinika i terapija łuczewoj boleznj. Red. Kozłow A. W. Moskwa 1957, str. 174.
41. Smith D. I., Parker R. C., Hanna C., Curley A. V.: Am. J. Physiol. 1959, 197, 725.
42. Szastin R. N., Kuczeriawyj F. Ch., Krantikowa T. V.: Mied. Radioł. 1960, 5, 88.
43. Terechowa Ł. G.: Mied. Radioł. 1958, 3, 11.
44. Tieptłow S. I., Swierdłow W., Korowkin B. F.: Mied. Radioł. 1959, 4, 27.
45. Tonkich A. W., Jankowska C. J.: Mied. Radioł. 1959, 4, 25.
46. Wasilewska W. W.: Mied. Radioł. 1959, 4, 66.
47. Wotochowa N. H.: Mied. Radioł. 1956, 1, 25.
48. Zeller E. A.: J. Clin. a. exp. psychopatolgy 1958 supl. (kwiecień-czerwiec), str. 27.

Otrzymano: 1. 4. 1961.

Adres autora: Zakład Farmakologii Akad. Med., Białystok, ul. Kilińskiego 1.