

Л.А.Громов, проф.\*, Е.Н.Струменская, к.м.н.

## ВАЗОПРЕССИНОВАЯ ГИПОТЕЗА ХОЛИНОЛИТИЧЕСКОЙ АМНЕЗИИ

\*Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины, г. Киев  
Национальный медицинский университет  
им. А.А.Богомольца, г. Киев

Известно, что отравление центральными М-холинолитиками (атропиноподобными препаратами) клинически проявляется развитием психомоторного возбуждения (холинолитического делирия) и выраженным нарушением памяти. Функциональными антагонистами М-холинолитиков являются антихолинэстеразные препараты (галантамин, физостигмин). Однако, клинический опыт и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что антихолинэстеразные средства, во-первых, не купируют психомоторное возбуждение, а, во-вторых, неполностью восстанавливают память, особенно при тяжелой степени отравления М-холинолитиками.

В регуляции процессов памяти, кроме классических нейромедиаторных систем (холинергических, адренергических, серотонинергических) и нейроспецифических белков (белок S-100), принимают участие некоторые нейропептиды, в частности вазопрессин [2]. Поэтому было оправданным исследование роли вазопрессина в механизмах холинолитической амнезии. В работе изучали влияние атропина, введенного животным в психотоксической дозе, на содержание вазопрессина в полушариях головного мозга и гипофизе (места депонирования вазопрессина), а также, определяли влияние вазопрессина на память, нарушенную при отравлении атропином.

### Материалы и методы исследования

Опыты по определению содержания вазопрессина проведены на белых крысах линии Вистар массой 170-220 г, которым вводили атропин внутривенно в дозе 40 мг/кг, что вызывало тяжелую степень интоксикации, проявляющуюся развитием двигательной гиперактивности и нарушением памяти. Уро-

вень вазопрессина определяли в полушариях мозга и гипофизе через 1 и 3 ч после введения атропина.

Выделение вазопрессина из ткани мозга животных осуществляли по методу [5]. Содержание вазопрессина определяли радиоиммуно-логическим методом по схеме, предлагаемой к RIA-наборам, производства "Buhlmann Laboratories AG" (Швейцария).

Для определения радиоактивности использовали сцинтиляционную жидкость ЖС-8. Подсчет радиоактивности проводили на аппарате "Rack-Beta" (фирма "LKB", Швеция).

Содержание вазопрессина выражали в Нг/кг. Статистический материал обрабатывали по Стьюденту.

Изучение действия лизин-вазопрессина на память при отравлении атропином исследовали в опытах на белых крысах линии Вистар массой 170-220 г и беспородных собаках массой 7-10 кг.

В опытах на крысах в качестве экспериментального эквивалента процессов памяти была использована методика условной реакции пассивного избегания (УРПИ) [3].

Атропин в дозе 40 мг/кг вводили внутривенно и спустя 1 ч после этого внутримышечно вводили вазопрессин (5 ЕД/кг). Контрольных и опытных животных тестировали на предмет сохранения памяти каждый час в первые 4 ч после введения атропина.

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с помощью непараметрических методов [4].

Влияние вазопрессина на восстановление краткосрочной памяти у собак, отравленных атропином (5 мг/кг, в/м), определяли по методу [4].

Лизин-вазопрессин вводили в/м в дозе 0,1 ЕД/кг через 1 ч после атропина и регистрировали время восстановления условного рефлекса.

### Результаты и обсуждения

Проведенные опыты показали асимметричное содержание вазопрессина в левом и правом полушариях головного мозга белых крыс с доминированием слева (табл.1). Атропин снижал уровень вазопрессина в обоих полушариях. Так как вазопрессин играет важную роль в регуляции процессов памяти, то снижение его количества в полушариях мозга под влиянием атропина имеет существенное значение в механизме холинолитической амнезии.

Через 1 ч после введения атропина более выраженное уменьшение уровня вазопрессина наблюдается в правом полушарии. По мере развития интоксикации (к 3-му часу) в левом полушарии уровень вазопрессина продолжает снижаться, а в правом несколько увеличивается по отношению к 1-му часу. Это, в конечном итоге, приводит к сглаживанию физиологической межполушарной асимметрии в содержании вазопрессина, что может быть дополнительным фактором в патогенезе М-холинолитической амнезии.

Учитывая, что гипофиз является важнейшим депо вазопрессина, в следующей серии опытов определяли количество этого нейропептида в гипофизе после введения атропина. Установлено, что уровень вазопрессина в гипофизе также снижается, особенно через 1 ч после введения холинолитика (табл.2).

Таким образом, при интоксикации атропином наблюдается дефицит вазопрессина в мозге, что может быть причиной мnestических нарушений. Для проверки этого предположения были проведены опыты, в которых для восполнения уровня вазопрессина животным на фоне интоксикации атропином вводили экзогенный вазопрессин. Полученные результаты показали, что вазопрессин способствует восстановлению краткосрочной памяти, нарушенной введением атропина, как в опытах на крысах, так и на собаках (табл.3, 4).

Эти данные, с одной стороны, подтверждают вазопрессиновую гипотезу холинолитической амнезии, а, с другой, — являются экспериментальным обоснованием применения лизин-вазопрессина с целью восстановления нарушенной памяти при отравлении атропиноподобными веществами.

Таблица 1  
Действие атропина (40мг/кг) на содержание вазопрессина (Нг/кг) в левом и правом полушариях мозга белых крыс

Статистические показатели	Левое полушарие			Правое полушарие		
	контроль	опыт		контроль	опыт	
		1 ч	3 ч		1 ч	3 ч
M	14733	9660	7224	9960	1914	5676
±m	1100	595	610	510	343	193
n	9	5	5	—	11	5
p	—	<0,05	<0,05	—	<0,05	<0,05
% изменения	—	-35,0	-51,0	—	-80,8	-43,1

Таблица 2  
Действие атропина (40 мг/кг) на содержание вазопрессина (Нг/кг) в гипофизе белых крыс

Статистические показатели	контроль	опыт	
		1 ч	3 ч
M	434714	249166	385000
±m	57000	36000	51500
n	7	6	4
p	—	<0,05	<0,05
% изменения	—	- 43,0	- 12,0

Таблица 3  
Влияние лизин-вазопрессина (5 ЕД/кг) на УРПИ у крыс, отравленных атропином (40 мг/кг)

Время наблюдения, ч	Животные с сохраненной УРПИ, %	
	атропин ,40 мг/кг (контроль) n=10	атропин, 40 мг/кг +вазопрессин, 5ЕД/кг (опыт) n=9
1	20	45*
2	10	67*
3	10	78*
4	10	78*

\* - Р < 0,05 по отношению к контролю

Таблица 4  
Влияние лизин-вазопрессина (0,1 ЕД/кг) на краткосрочную память у собак при отравлении атропином (5мг/кг)

Статистические показатели	Время нарушения памяти, ч	
	атропин,40 мг/кг (контроль)	атропин, 5 мг/кг +вазопрессин, 0,1ЕД/кг (опыт)
M	17,1	5,7
±m	3,0	1,6
n	8	8
p	—	<0,05

1. Бериташвили И.С., Айвазашвили И.М. Изучение памяти у собак при комплексном восприятии местонахождения пищи//Физiol. журн. СССР им. И.М.Сеченова. — 1967. — №3. - С.236-243.
2. Громов Л.А. Нейропептиды. — Киев: "Здоровье",1992. — 246 с.
3. Круглов Р.И. Нейрохимические механизмы обучения и памяти.- М.: Наука,1981. — 211 с.
4. Лакин Г.Ф. Биометрия. — М.:Высшая школа, 1980. -С.110-116.
5. Zbuzek V.K., Wu Wennsien. Age vasopressin changes in rat plasma and the hypotalamo-hypophyiscal system // Experiment.Gerontology. -1982.-17, №2. — P.133-136.

Л.О. Громов, О.М. Струменська

### ВАЗОПРЕСИНОВА ГІПОТЕЗА ХОЛІНОЛІТИЧНОЇ АМНЕЗІЇ

Холінолітичний психоз при отруєні центральними М-холінолітками (атропіноподібними засобами) клінічно проявляється психомоторним збудженням та значними порушеннями пам'яті. Поряд з класичними медіаторами (ацетілхолін, норадреналін, серотонін) у регуляції процесів пам'яті значну роль відіграють нейропептиди, зокрема вазопресин. Тому досліджувалось значення вазопресину у патогенезі холінолітичної амнезії. Встановлено, що атропін у психотоксичній дозі (40 мг/кг) призводить до значного зниження рівня вазопресину у лівій та правій півкулях мозку білих шурів, а також у гіпофізі. Введення екзогенного вазопресину білим шурам та собакам, отруєним атропіном, відповідно, у дозах 40 мг/кг та 5 мг/кг, призводить до поновлення мnestичних процесів, порушеніх дією холінолітика.

L.O.Gromov, O.M.Strumenska

### VASOPRESSINE HYPOTHESIS OF CHOLINOLYTIC AMNESIA

Cholinolytic psychosis caused by central M-cholinolytic poisoning (atropine-like substances) clinically manifests by psychomotor excitement and significant impairment of memory. Along with classical mediators (acetylcholine, noradrenaline, serotonin) some neuropeptides, like vasopressine, play an important role in the process of memory regulation. That is why the role of vasopressine in the pathogenesis of cholinolytic amnesia has been studied. It was shown that atropine in the psychotoxic dose (40 mg/kg) causes significant decrease of vasopressine level in left and right brain hemispheres and hypophysis of white rats. The administration of exogenous vasopressine into white rats and dogs poisoned by atropine in the doses of 40 mg/kg and 5 mg/kg respectively results into renewal of mnemonic processes, impaired by cholinolytics.