

Б.А. АТЧАБАРОВ

## МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПАРАБИОЗА И ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Парабиоз (гр. *para* - возле + *biosis* - жизнь) - фундаментальный биологический процесс, установленный Н.Е. Введенским в 1902 г., сущность которого заключается в возникновении своеобразного нарушения возбудимости и проводимости возбуждения в нервном проводнике при альтерации его агентами химической природы [15]. Парабиоз по И. Е. Введенскому является пограничным состоянием между жизнью и смертью. Он имеет три фазы развития: первая - снижение возбудимости и повышение лабильности реагирующей структуры; вторая - повышение возбудимости и снижение лабильности структуры; третья - фаза пессимума или фаза наркоза, в которой различают три стадии (уравнительная, парадоксальная и тормозная).

При этом следует отметить, что среди ученых сложилось разноречивое мнение в отношении теоретического и практического значения парабиоза как научного факта в медицине и биологии.

Так, одни авторы [19] считают, что парабиоз это не только явление свойственное электрически возбудимой системе, т.е. нервному проводнику, а в одинаковой степени присущий феномен также и электрически невозбудимой мемbrane живых образований.

Л. Л. Ухтомский [18] понимал значение парабиоза более широко. Он указывал, что неверно рассматривать учение о парабиозе только как теоретическое лабораторное явление, далекое от жизни и медицинской практики, а считал его, т.е. парабиоз одним из основных, существенных направлений общей патологии.

И. П. Павлов тоже придавал большое значение парабиозу как фундаментальной физиологической реальности. В частности, он считал динамику изменений функционального состояния центральной нервной системы при патологии фазами парабиотического торможения [14].

В свое время мы писали [1, 5], что изменения нервной системы при различных интоксика-

циях протекают динамично, соответственно fazам парабиотического процесса, причем каждая фаза парабиоза, особенно первая и вторая, проявляется отчетливо и длительно во времени.

В противовес всему этому возникло парадоксальное мнение, выражающее сомнение о парабиозе как о существенном физиологическом процессе в организме. В частности, такой точки зрения придерживаются некоторые видные физиологи [20].

Такое парадоксальное мнение возникло из-за того, что исследователи в поиске не смогли найти причину возникновения парабиоза, в частности биохимическую природу ее, а также непосредственную обусловленность возникновения парабиотического процесса от нарушения деятельности натриевого насоса.

Так, авторы, находя уменьшение содержания АТФ в нервных волокнах и уменьшение выхода из них натрия при действии метаболических ядов (цианид и динитрофенол) на нервный проводник в одних опытах, а в других опытах при действии этих же ядов на нервный проводник в течение 1,5 часов не обнаружив

изменения мембранныго потенциала и потенциала действия, т.е. признаков изменения возбудимости нерва, пришли к парадоксальному заключению об отсутствии прямой зависимости потенциала покоя и потенциала действия от метаболизма, т. е. от роли участия АТФ в возникновении процесса возбуждения в нервных проводниках.

Мы считаем, что вторая часть в этих исследованиях была явно методически ошибочной, т. к. результаты ее противоречили всем известным фактам. Непосредственное воздействие на нервный проводник химических веществ, использованных в этих опытах, не могло не вызывать изменения возбудимости и проводимости нерва.

Нами в течение многих лет совместно с сотрудниками нашей лаборатории были проведены исследования, посвященные проблеме парабиоза.

биоза в трех различных направлениях [1 - 13]: оценка различных клинических проявлений с точки зрения парабиотического процесса; выяснение непосредственной причины возникновения самого парабиоза; изучение значения парабиотического процесса в патогенезе общетоксического действия химических веществ.

Исследования показали, что непосредственной причиной возникновения парабиотического процесса в нервном проводнике является возникающий в нем дефицит АТФ (аденозинтрифосфорная кислота).

Такое заключение было сделано на основании результатов проведенных трех серий опытов. В опытах первой серии определялась концентрация раствора альтерирующего химического агента, которая вызывает парабиоз участка седалищного нерва лягушки за 60 мин. экспозиции. Такую концентрацию химического агента мы условно называли коэффициентом параболического эффекта (КПЗ). На рис. 1 показано изменение возбудимости нерва при погружении его в 0.4 % раствор азотнокислого свинца (КПЗ — 0.4 %).

Во второй серии опытов производилось испытание действия на нерв смеси веществ - КПЗ альтерирующего химического агента и 1 % концентрации раствора АТФ.

Во всех опытах при действии такой смеси не возникали изменения возбудимости нерва. Как

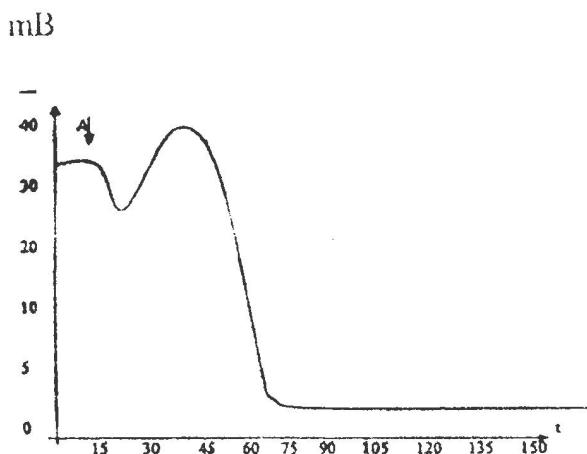


Рис. 1. Состояние возбудимости седалищного нерва травяной лягушки при воздействии в 0.4 % раствора  $Pb (NO_3)_2$ .

Условные обозначения: ↓

- Начало действия раствора; по оси абсцисс - время  $t$  (мин); по оси ординат - напряжение электрического тока в мВ (возбудимость нерва), регистрируемое на отводящих электродах

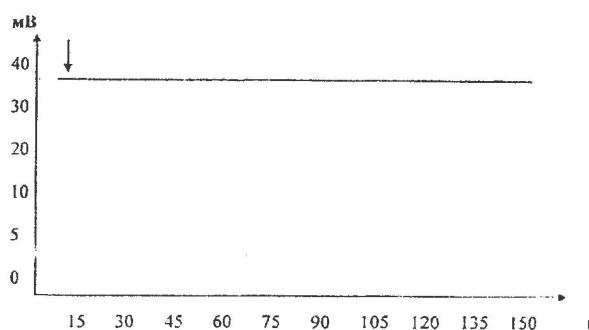


Рис. 2. Предотвращающее влияние АТФ на возникновение парабиотического состояния.

Условные обозначения:

↓ - начало действия смеси раствора веществ (0.4 % РЬ ( $NO_3$ )<sub>2</sub> и 1 % АТФ); По оси абсцисс время  $t$  в мин.; По оси ординат возбудимость нерва – напряженность электрического тока (мВ) на отводящих электродах; – изолиния – показатель отсутствия изменения возбудимости нерва

видно на рис. 2, 0.4 % раствор азотнокислого свинца в парабиотизирующей концентрации при присутствии в растворе 1 % концентрации АТФ не вызывал изменения проводимости и возбудимости нерва в течение 150 мин. экспозиции. Следовательно, АТФ предотвращал возникновение парабиотического состояния.

В третьей серии опытов производилось испытание действия АТФ на участок нерва, находящегося в состоянии парабиоза. На рис. 3 показано депарабиотизирующее действие АТФ на парабиоз, обусловленный действием на нерв 0.4 % раствора азотнокислого свинца. Под действием АТФ произошло частичное восстановление проводимости и возбудимости нерва через 15 - 20 мин. от начала ее действия, а затем показатели этих свойств стали улучшаться, и произошло полное восстановление исходного состояния нерва через 1 час 10 мин. от начала действия АТФ.

Результаты проведенных исследований указывают на то, что механизм развития парабиоза, возникающего под действием химических веществ, связан ни с чем иным, как с дефицитом АТФ. Использование АТФ с профилактической целью предупреждает возникновение парабиотического процесса, а воздействие АТФ после возникшей тормозной стадии парабиоза восстанавливает нормальную проводимость нерва.

Исследования свидетельствуют о том, что эффект действия АТФ проявляется даже на фоне продолжающего действия химического агента, вызывающего парабиоз. Из этого вытекает след-

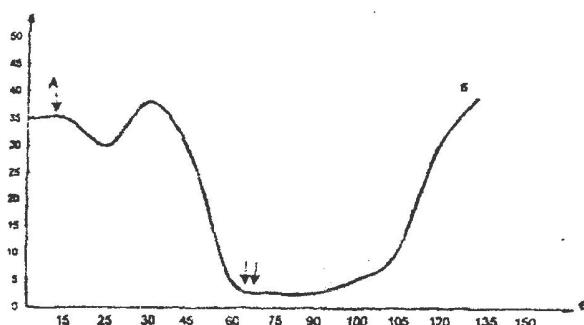


Рис 3. Влияние АГФ на парабио-тическое состояние (третья серия опытов).

Условные обозначения: А - динамика изменения возбудимости седалищного нерва травяной лягушки под действием 0.4 % раствора  $Pb(NO_3)_2$  (возникло состояние парабиоза после 60 мин. альтерации нерва); ↓ - начало действия раствора  $Pb(NO_3)_2$ ; Б - депарабиотизирующее действие АТФ на фоне продолжающегося воздействия альтерирующего вещества (раствор  $Pb(NO_3)_2$ ); ↓↓ - начало действия АТФ.

ствие, что в состоянии парабиоза структура и потенциальная функциональная возможность натриевого насоса, непосредственно осуществляющего процесс возбуждения, не страдают, механизм насоса только отключается из-за прекращения поступления к нему источника энергии – АТФ.

Это подобно автомашине – кончился бензин, мотор машины перестает работать. Заново обеспечил мотор горючим – мотор снова начинает работать.

Понимание парабиоза как состояние неколеблющегося, стационарного возбуждения также вполне объяснимо. Дело в том, что нормальный процесс функциональной активности в нервном волокне слагается из двух физиологических действий: возбуждения и «покоя». Натриевый насос в ионном канале аксонеммы нервного волокна работает с расходом энергии АТФ только во время «покоя», создавая градиент концентрации ионов, обуславливающих гиперполяризацию – накопление отрицательного заряда на внутренней стороне мембранны и положительного на ее наружной стороне. А состояние возбуждения является обратным процессом – остановка работы натриевого насоса, прекращение расходования энергетического материала. При этом по закону осмотического равновесия и диффузии происходит перемещение ионов соответственно градиенту их концентрации без затраты энергии АТФ. Это приводит к деполяризации, т. е. электро-

отрицательности наружной поверхности плазматической мембранны и появлению потенциала действия.

В норме смена гиперполяризации на деполяризацию и обратно характеризует природу возбуждения как колеблющийся процесс. При парабиозе же из-за дефицита АТФ остановка работы натриевого насоса делает невозможным создание разности концентрации ионов для возникновения состояния электрической гиперполяризации. Работа натриевого насоса прекращается на фазе деполяризации. Такое состояние Н. Е. Введенский /15/ характеризовал как «стационарное возбуждение», при котором отмечалась электронегативность альтерируемого участка нерва. Но на самом деле, по нашему представлению это состояние можно оценивать только как усеченный процесс возбуждения, так как при этом не возникает потенциала действия как основного следствия процесса возбуждения.

С точки зрения обеспеченности натриевого насоса энергетическим материалом, создающим условия для возникновения состояния гиперполяризации, можно объяснить механизм развития различных фаз парабиоза.

Так, исследователи считают, что если мембранный потенциал в некоторой степени будет снижен, то при этом достижение порогового значения деполяризации облегчается. Наоборот, при увеличении мембранных потенциала, т. с. при повышенной гиперполяризации, достижение порога возбуждения затрудняется. В одном случае происходит приближение уровня порогового потенциала к критическому уровню деполяризации, в другом – отдаление его от этого уровня. Последний характерен для снижения возбудимости под анодом в результате увеличения гиперполяризации.

Основываясь на таких теоретических установках, мы полагаем, что в первой фазе парабиоза совершается усиленный процесс гиперполяризации, проявляющийся повышением порога возбудимости нерва, а при второй фазе уровень мембранных потенциала становится низким, гиперполяризация легко срывается в сторону деполяризации, нерв становится легко возбудимым.

Третья фаза парабиоза возникает тогда, когда у нервного волокна из-за полного дефицита АТФ, становится невозможным осуществление процесса гипер-поляризации, следовательно, сле-

дом за этим исчезает и возможность появления деполяризации, т.е. нерв теряет свойство возбудимости и проведения возбуждения. По существу это состояние и является ничем иным как третьей фазой парабиоза.

Зависимость процесса возбуждения от обеспеченности натриевого насоса энергетическим материалом может быть иллюстрирована математически. Реальный уровень ( $C$ ) поляризации мембранны клетки или аксолеммы нервного проводника можно рассматривать как функцию ( $f$ ) обеспеченности натриевого насоса энергетическим материалом:  $C = f(AT\Phi)$ .

Порог возбудимости мембранны ( $V$ ) следует считать функцией ( $f$ ) фактического т. е. реального уровня гиперполяризации:  $V = f(C)$ .

Однообразный характер ответной реакции на различную силу раздражения при третьей фазе парабиоза можно связать с более интенсивным снижением гиперполяризации, когда она настолько слаба, что при любой силе раздражения в одинаковой степени легко уступает процессу деполяризации.

Парадоксальную стадию парабиоза по всей вероятности, можно объяснить значительным уменьшением поступления  $AT\Phi$  к натриевому насосу. При большой силе раздражителя малый запас  $AT\Phi$  весь расходуется в начальном этапе его действия, а при малой силе раздражителя имеющееся количество  $AT\Phi$  расходуется как бы экономно, и работа натриевого насоса растягивается на относительно длительный период времени действия раздражителя. В итоге парабиотизирующий эффект окажется значительнее при малой силе раздражителя, чем при большой.

Таким образом, проведенные эксперименты свидетельствуют о том, что возникновение парабиоза не обусловлено прямым повреждающим действием химических веществ непосредственно самого натриевого насоса, а является опосредованным следствием действия химических агентов, как результат вызывания дефицита  $AT\Phi$ .

Следовательно, генез возникновения парабиотического состояния следует считать связанным с угнетением структуры, ответственной за синтез  $AT\Phi$  или с нарушением функции переноса  $AT\Phi$  и  $AD\Phi$  из митохондрий до клеточной мембранны и обратно.

Из сказанного выше можно прийти к заклю-

чению, что вопрос о механизме парабиоза теперь переходит на новый уровень рассмотрения: если в узком понимании парабиоз - это процесс остановки работы натриевого насоса в результате недостатка  $AT\Phi$ , то изначальное происхождение его следует отнести к альтерации химическими веществами системы синтеза  $AT\Phi$ . По современным представлениям, синтез  $AT\Phi$  является десятиступенчатым цепным процессом цикла Г.Кребса, совершающимся в замкнутой системе матрикса митохондрий, где энергия одной молекулы глюкозы трансформируется в энергию 38 молекул  $AT\Phi$ . В клетке синтезированный  $AT\Phi$  доставляется к натриевому насосу плазматической мембранны этой клетки.

Предполагается, что к аксолемме осевого цилиндра  $AT\Phi$  поступает из митохондрий Шванновских клеток (нейролеммоцитов). В пользу такой гипотезы имеется ряд убедительных доводов. Осевой цилиндр удален от ядра собственной нервной клетки на большие расстояния - до 1 м. При таких условиях продукты метаболизма должны поступать в аксоны из другого, более близкого источника. Это может быть только Шванновская клетка, плазматическая мембрана которой является аксолеммой осевого цилиндра. Один нейролеммокит может обеспечивать оболочкой 5-21 осевых цилиндров [21].

Из митохондрий нейролеммоцитов  $AT\Phi$ , по всей видимости, транспортируется до натриевого насоса аксолеммы осевого цилиндра через специальные перемычки [21], соединяющие тело клетки с аксолеммой. Изолированный периферический нерв навряд ли может беспрерывно функционировать в течение многих часов, как было установлено П. Е. Введенским, не имея близкого источника снабжения энергетическим материалом. Об этом же свидетельствует тот факт, что аксон у рака сохраняет возбудимость после перерезки в течение 100 дней. Особенно убедительно в этом отношении то, что область перехвата Ранвье чрезвычайно богата митохондриями. Это подтверждает, что потенциал действия в миелиновых нервных волокнах возникает, как установлено Г. Като и И. Тасаки, только в области перехвата Ранвье, а межперехватные участки являются практически невозбудимыми [Оке О.А.]. Таким образом, в обеспечении энергетическим материалом как натриевого насоса клетки, так и осевого цилиндра нервного волокна

принципиальной разницы оказывается нет. Из этого вытекает важное следствие, что процесс подобный парабиозу может развиваться в любой клеточной структуре организма, как в аксонемме нервного волокна. Этой констатацией мы еще раз высказываем мнение о том, что парабиоз - это общебиологическая реакция на повреждающее действие токсических веществ.

Между тем, такое утверждение находит поддержку в наличии тесной функциональной зависимости между токсичностью химических веществ и их пара-биотизирующим действием. Так, коэффициент корреляции между ПДК веществ и их коэффициентом парабиотизирующего эффекта был найден в пределах + 0.83 – 0.88 в воде водоемов и + 7.73 – 0.96 в воздухе рабочей зоны. Эти данные также иллюстрируются на рис. 4 показом графического изображения функциональной зависимости между парабиотизирующим действием химических веществ на изолированный нервный проводник и их показателями ПДК.

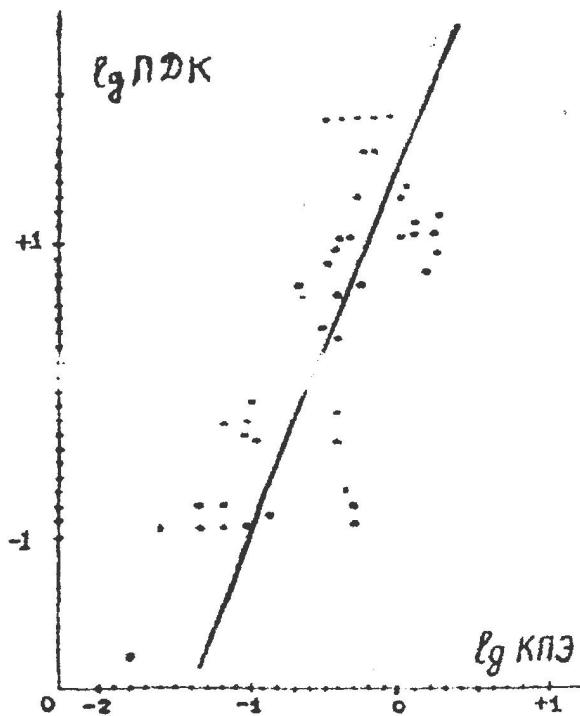


Рис. 4. Функциональная зависимость между КПЭ и ПДК веществ в воздухе рабочей зоны

Обнаруженная функциональная зависимость делает возможным, с одной стороны, определение ПДК химических веществ по их парабиоти-

зирующему эффекту, а с другой стороны, высказать новую точку зрения, т. е. новое понимание патогенеза общетоксического действия химических веществ.

Так, обусловленность возникновения парабиотического процесса как следствие дефицита АТФ при сохранности структуры механизма натриевого насоса и наличие тесной функциональной зависимости между ПДК веществ и их парабиотизирующим эффектом дает возможность утверждать, что мишенью общетоксического действия химических веществ в организме животных является окислительное фосфорилирование, т. е. так называемый золотой энергетический механизм жизни, совершающийся в кристаллах митохондрий клеток в результате функционирования цикла трикарбоновых кислот (т. е. цикла Кребса).

Таким образом, результаты указанных выше научных исследований вносят существенный вклад в токсикологию как науку.

Нам представляется, что парабиоз в широком понимании – это многоступенчатый патологический процесс: нарушение синтеза и возможно транспорта АТФ к клеточным структурам, как результат нарушения функционального процесса в митохондриях клеток агентами химической природы, в последующем вследствие этого возникновение дефицита АТФ в снабжении натриевого насоса, в результате чего в начале происходит ослабление, а затем и остановка функциональной деятельности нервного проводника или клетки как таковой.

Признание всего этого делает пророческими слова А.А. Ухтомского о том, что парабиоз представляет собой существенную часть общей патологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Атчабаров Б.А. Поражения нервной системы при свинцовой интоксикации. И-во «Наука», Алма-Ата, 1966, 487 стр.
2. Атчабаров Б.А. Парабиоз - основа общебиологических реакций на повреждающее действие токсических веществ. Ж. Гигиена труда и профзаболеваний, №9. 1981 г., Москва, стр. 26-31.
3. Атчабаров Б.А., Бойко З.Ф., Умарова К.М. Способ определения предельно допустимой концентрации токсических веществ. Авт. свид. 1372657. СССР, 1985.
4. Атчабаров Б.А., Сейтмухамбетова Н.Ш. О механизме парабиотического процесса. Вестник НАН РК, №3, 1994 г., стр. 60-69.

5. Атчабаров Б.А. Универсальность (фазового характера в реакциях организма на возрастающее действие токсических веществ. Ж. Клиницист, №2, 1995г., Алма-Ата, стр. 14-21.
6. Атчабаров Б.А. К механизму общетоксического действия химических веществ. Ж. Клиницист, № 1, 1995г., Алма-Ата, стр. 11-15.
7. Атчабаров Б.А. К вопросу о механизме общетоксического действия химических веществ. Сб.: Медицина труда и промышленная экология, № 8, 1998 г. Караганда, стр. 21-25.
8. Атчабаров. Б.А., Сламжанова С.Б. К вопросу о механизме парабиотического процесса. Сб.: Актуальные вопросы гигиены, профзаболеваний и инфекционной патологии. Алматы, 1998 г., стр. 3-11.
9. Атчабаров Б.А.. Сламжанова С.Б. Механизмы возникновения парабиотического процесса.. Известия МОН РК-НАН РК. Серия биологическая и медицинская, №1, 2002, Алматы, стр. 37-43.
10. Бойко З.Ф. Изменения функционального состояния нерва под влиянием ионов свинца. Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Алма-Ата, 1969.
11. Бойко З.Ф., Умарова К.М. К токсикологической характеристике кадмия, бериллия и ртути. - В сб.: Тезисы докладов Всесоюзной учредительской конференции по токсикологии. - М., 1980.- С. 37.
12. Умарова К.М. Особенности парабиотического действия некоторых металлов и их связь с параметрами токсикометрии. Автореф. дисс., Алма-Ата, 1990. 13. Сламжанова С.Б. Парабиотизирующее действие химических веществ - как показатель их общетоксических свойств. Автореф. дисс.. Алматы. 2002 г.
14. Павлов И.П. Двадцатилетний опыт объективного изучения нервной деятельности животных. М., 1951 1.
15. Введенский Н.Е. //Возбуждение, торможение и наркоз. О происхождении и природе нервного наркоза. - В кн. Физиология нервной системы. - М., 1952.- Т.2.
16. Васильев П.В. Значение физиологического учения Н.Е. Введенского для невропатологии. М.- Мед-гиз, 1953,
17. Симонов П.В. Три фазы в реакциях организма на возрастающий стимул. - М., 1962.
18. Ухтомский А.А. Собрание сочинений, т.6, л., 1962.
19. Латманова Л.В. Очерки физиологии возбуждения. - М., 1972.
20. Ходарев Б.И. Общая физиология возбудимых мембранных: Руководство по физиологии, Москва, 1975 г., 165 стр.
21. Сотников О.С. Функциональная морфология живого мякотного волокна. Л., 1976, 269 стр.