

у більшості хворих настало значне поліпшення суб'єктивного стану, що підтверджувалося також даними електроенцефалографічних і психологічних досліджень. При цьому найкращі результати були досягнуті у хворих з переважанням слабкості гальмівного і лабільністю збуджувального процесів. Для хворих з превалюванням гальмівних реакцій (тобто там, де реакції на дію суцільним світлом відбувалися за гіпо-реактивним типом і відзначалися виражені порушення при дослідженні психологічних тестів) 30-денний строк перебування у клініці виявлявся явно недостатнім, і методи психотерапевтичної дії мали бути розширеними.

Література

1. Жирмунская Е. А.—Вестн. АМН СССР, 1957, 2, 29.
2. Жирмунская Е. А.—Журн. неврол. и психиатр., 1962, 6, 862.
3. Коган А. В.—Физиол. журнал СССР, 1958, 44, 9, 810.
4. Ливанов М. Н.—Известия АН СССР, Отд. биол., 1944, 6, 331.
5. Майорчик В. Е.—Журн. высш. нервн. деят., 1956, 6, 4, 612.
6. Маньковский Н. Б., Горбач Н. Л.—В сб.: Вопросы клин. неврол. и психиатр., К., 1958, 2.
7. Пеймер И. А.—Конфер. по вопросам ЭЭГ центр. нервн. сист., Тез. докл., Л., 1957, 108.
8. Ронкин М. А., Племенский Ю. Г., Шейкин А. А.—В кн.: Актуальн. вопр. неврол. и нейрохир., М., 1963, 55.
9. Русинов В. С.—Журн. высш. нервн. деят., 1957, 7, 855.
10. Черфус И. А.—Журн. неврол. и психиатр., 1960, 10, 1320.
11. Чугунов С. А.—Клин. ЭЭГ., Медгиз, 1956.

Надійшла до редакції
5.III 1968 р.

ВПЛИВ ЛОБЕЛІНУ НА НАПРУЖЕННЯ КИСНЮ В ОБЛАСТІ ГІГАНТОКЛІТИННОГО ЯДРА ДОВГАСТОГО МОЗКУ СОБАК

В. А. Березовський, Л. Г. Томіліна, А. Я. Ротар

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Інститут біохімії АН УРСР, Київ

Широке використання в клінічній та експериментальній практиці лобеліну як засобу, що стимулює зовнішнє дихання, вимагає всебічного вивчення особливостей дії цього препарату.

Виходячи з відомого положення, що гіпоксія є природним стимулятором зовнішнього дихання, становило певний інтерес прослідкувати, чи не є зниження концентрації кисню в мозку причиною збудження дихання при дії лобеліну.

Раніше проведеними дослідженнями було показано, що після введення лобеліну в стовбуровій частині головного мозку собак зменшується кількість глікогену і збільшується рівень молочної кислоти [13], що можна розглядати як зміну співвідношень між аеробним і анаеробним шляхами розщеплення вуглеводів.

У зв'язку з цим ми поставили перед собою завдання дослідити зміни напруження кисню в області гігантоклітинного ядра довгастого мозку, який входить до складу дихального центра [11], та інтенсивність зовнішнього дихання викликаного лобеліном.

Методика досліджень

Досліди проведені в умовах гострого експерименту під хлоралозовим наркозом (60 мг/кг) на дев'яти собаках. Введення лобеліну здійснювалось через постійну канюлю в дозі 0,5 мг/кг в 2,5 мл фізіологічного розчину. Тривалість введення становила 3—4 сек. Як контроль до маніпуляції введення лобеліну проводилося аналогічне введення фізіологічного розчину в тому ж об'ємі.

Напруження кисню (pO_2) в мозку реєстрували за допомогою осклоаного платинового електрода діаметром 0,1 мм, довжиною до 60 мм з розміром відкритого кінця 0,6—0,8 мм. До і після кожного експерименту електрод калібрувався у фізіологічних розчинах з відомим вмістом кисню [5]. Одержані показники pO_2 виражались в мм рт. ст. кисню.

Як референтний електрод використовували каломельний напівелемент, з'єднаний з тілом тварини через водно-сольовий місток. Тварина та експериментатор ізолювались від землі. На електроди подавали постійну напругу 0,7 в [13] за принципом, запропонованим Геєровським [15, 17]. Графічну реєстрацію здійснювали за допомогою автоматичного електронного самописця ЕІП-09 через фотокомпенсаційний підсилювач Ф-18 [4, 5]. Зовнішнє дихання реєстрували з поверхні грудної клітки за допомогою пневматичної передачі на загальну стрічку.

Індикаторний електрод занурювали в мозок тварин через трепанційний отвір діаметром 2 мм за допомогою стереотаксичного апарата. Розміщення кінчика електрода перевіряли після досліду на зрізах мозку макроскопічно.

Спостережувані зміни аналізували відповідно періодам фізіологічної дії лобеліну: латентний період — до початку будь-яких змін зовнішнього дихання; період первинного апное; період стимуляції зовнішнього дихання; період вторинного апное та період нормалізації дихання.

Результати досліджень

Проведені вимірювання показали, що вихідне напруження кисню в області гігантоклітинного ядра довгастого мозку у різних собак виявляє значні індивідуальні відмінності від 19 до 57 мм, дорівнюючи в середньому 39 ± 3 мм рт. ст. В п'яти вимірюваннях виявлені високі показники, що наближались до рівня pO_2 артеріальної крові.

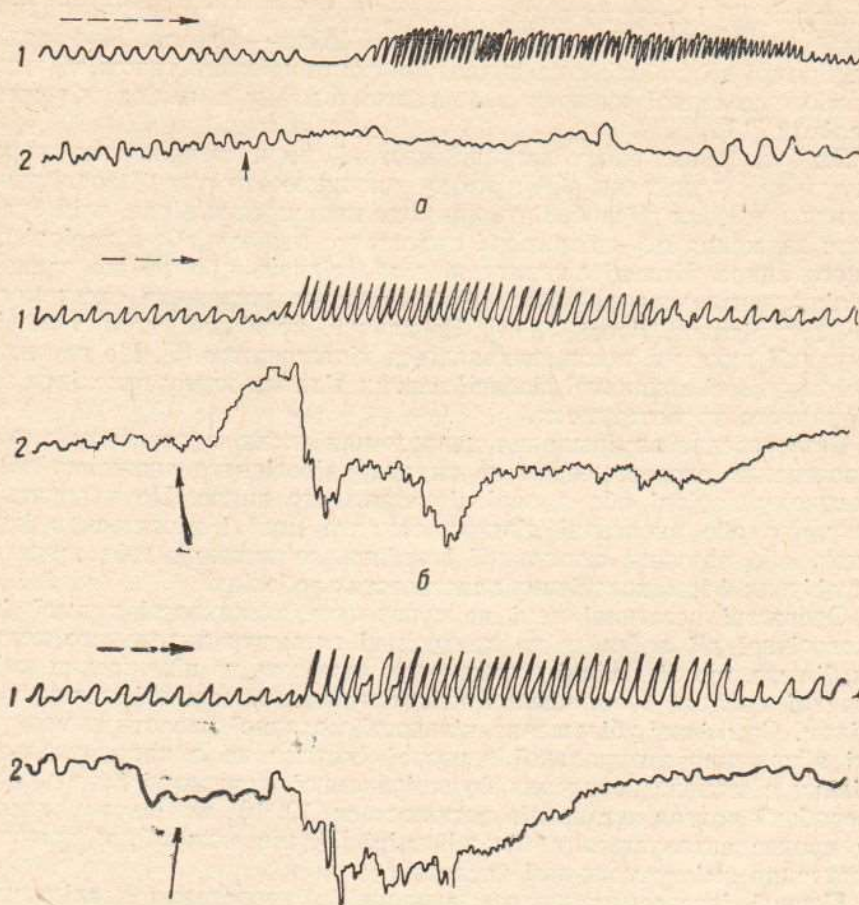
Після введення лобеліну спостерігався латентний період (до першого високоамплітудного вдиху) тривалістю від 5 до 21 сек, у середньому 13,8 сек. Реакція напруження кисню в цьому періоді була відмінною у різних тварин. Наприкінці латентного періоду в 13 дослідів змін pO_2 не зареєстровано. У п'яти дослідів з 20 відзначено зниження pO_2 на 3,0—13,0 мм рт. ст. У двох дослідів виявлено приріст на 3,5—4,0 мм рт. ст.; причому, в одному з цих дослідів (№ 16) pO_2 почало збільшуватися зразу ж після введення лобеліну (рисунок).

У семи дослідів слідом за латентним періодом відбувалось тимчасове припинення зовнішнього дихання — первинне апное тривалістю від 6 до 13 сек. Наприкінці цього періоду pO_2 в трьох дослідів виявилось зниженим на 9—15 мм рт. ст., у чотирьох останніх зміни не відзначені. В 13 дослідів первинного апное не відзначено.

Через 2—10 сек після початку стимуляції зовнішнього дихання напруження кисню в довгастому мозку підвищувалось. В деяких дослідів (№ 12, 15, 19) pO_2 підвищувалось одночасно із стимуляцією дихання. В усіх випадках, за винятком двох, через 37 ± 2 сек після початку введення лобеліну pO_2 досягало максимального приросту (55 ± 6 мм рт. ст.), так що приріст щодо вихідного рівня становив у середньому близько 11 ± 2 мм рт. ст. Активація зовнішнього дихання зберігалась в основному протягом однієї хвилини, слідом за чим у більшості дослідів виникав період вторинного апное. При цьому відбувалось поступове зниження pO_2 до 33 мм рт. ст. Зменшення напруження кисню щодо вихідної величини становило в середньому 5,6 мм рт. ст.

Через 3—5 хв після введення лобеліну частота і амплітуда зовнішнього дихання нормалізувались. Напруження кисню в цьому періоді проявляло тенденцію до відновлення до вихідного рівня. Проте середні показники напруження кисню у цей час становили 34 ± 1 мм рт. ст.

В ряді випадків, незважаючи на активацію зовнішнього дихання, pO_2 не підвищувалось або навіть проявляло тенденцію до повільного



Варіанти змін напруження кисню в області гігантоклітинного ядра довгастого мозку собаки під впливом лобеліну.

1 — пневмограма, 2 — хроноамперограма. Суцільною стрілкою позначено момент внутрішньовеного введення розчину лобеліну. Пунктирною стрілкою — напрям руху стрічки паперу. Інші пояснення в тексті.

зниження. Аналогічно в період вторинного апное в окремих випадках відзначено підвищення pO_2 , незважаючи на повну відсутність зовнішнього дихання. Ці факти потребують спеціального розгляду.

При введенні фізіологічного розчину, як контролю до маніпуляції введення лобеліну, в жодному випадку змін зовнішнього дихання і pO_2 не виявлено.

Обговорення результатів досліджень

Напруження кисню в певних ділянках мозку має свою анатомічну і функціональну топографію [4, 5, 22—25]. Показано, що різні фармакологічно активні речовини, що впливають на рівень обмінних процесів або ступінь кровопостачання тканини, викликають відповідні зміни напруження кисню. Лобелін як фізіологічно активна речовина може викликати такі зміни.

Відомо, що лобелін здійснює свій вплив на дихальний центр як рефлекторно [1], так і гуморально. Завдяки цьому він виявляється найкращим стимулятором при пригніченні активності дихального центра

гексеналом [8] і широко застосовується при центральних розладах регуляції зовнішнього дихання за типом Чейна—Стокса. Про можливість прямої дії лобеліну на дихальний центр свідчить також збільшення вмісту молочної кислоти в довгастому мозку в період збудження лобеліном [13].

Як було визначено у вступній частині, ми поставили мету перевірити, чи не є зниження pO_2 в мозку причиною стимуляції зовнішнього дихання в умовах дії лобеліну. Якщо це припущення вірне, слід було б чекати зниження pO_2 наприкінці латентного періоду або в періоді первинного апное. Наявні літературні дані свідчать про те, що введення лобеліну призводить до підвищення процента насичення оксигемоглобіном артеріальної крові [3, 14]. Загальний кров'яний тиск у періоді стимуляції дихання також виявляється підвищенням [9]. Це не виключає можливості локальної гіпоксії певних ділянок мозку внаслідок змін регіонарного кровотоку.

Безпосереднє вимірювання напруження кисню в довгастому мозку в проведених експериментах не виявило вірогідного зниження pO_2 в латентному періоді або в періоді первинного апное. Це наводить на думку, що або аноксичні ділянки занадто малі і містяться в інших місцях, або причину стимуляції зовнішнього дихання слід шукати в специфічних фармакологічних властивостях лобеліну.

Одержані негативні дані не суперечать можливості прямої фармакологічної дії лобеліну на центральні елементи дихального центра. Тим більше, що біохімічні дослідження вказують на підвищення вмісту молочної кислоти і зменшення глікогену при збудженні дихання лобеліном. Сам факт збільшення кількості молочної кислоти в мозку на фоні збудження центральної нервової системи не є парадоксальним, оскільки в момент посилення функціональної активності і аеробний, і анаеробний розпад вуглеводів посилюється [10, 12], при цьому анаеробний процес активується в більшій мірі [7], що може бути причиною підвищення вмісту молочної кислоти.

Певний інтерес становлять виявлені в проведених дослідженнях випадки, коли pO_2 в довгастому мозку не змінювалось або навіть знижувалось, незважаючи на активацію зовнішнього дихання. Аналогічні факти відзначені в періоді вторинного апное, коли pO_2 підвищувалось на фоні повної відсутності зовнішнього дихання. Така стабільність напруження кисню може виникати в результаті регуляції регіонарного кровотоку, який спричиняє істотний вплив на ступінь оксигенації тканини.

В літературі описані випадки, коли підвищення pO_2 в артеріальній крові приводило до спазму мозкових судин аж до глибокої непритомності. Про спазм судин при вдиханні кисню може свідчити і те, що максимум pO_2 в м'язах досягається до 7—8 хв [5], у спинномозковій рідині через 6 хв [19], і далі вдихання кисню не супроводжується підвищенням pO_2 в тканині, незважаючи на те, що рівень pO_2 артеріальної крові в два-три рази вищий.

При вдиханні кисню відбувається підвищення опірності судин мозку до 50% [18]. Ці механізми можуть обмежити приріст pO_2 в тканинах, незважаючи на збільшення напруження кисню артеріальної крові в періоді стимуляції зовнішнього дихання.

Наведені дані, що характеризують зміни pO_2 в області довгастого мозку, викликані лобеліном, відповідають спрямованості змін pO_2 , одержаних Бекетовим [1]. Однак порівняння даних ускладнено в зв'язку з тим, що автор визначав рівень pO_2 в корі та в підкорці тім'яної області. Крім того, результати обчислені в процентах до вихідного рівня без урахування величини залишкового струму. Оскільки залишковий

струм може становити від 25% [20] до 58% дифузійного струму [4] і навіть більше, в процентне обчислення результатів вноситься істотна помилка. Це утруднює кількісний розгляд результатів.

Проведені нами дослідження показали, що введення лобеліну призводить до фазних змін pO_2 в області гігантоклітинного ядра довгастого мозку, які не завжди відповідають змінам зовнішнього дихання. Достовірної зміни напруження кисню в латентному періоді дії лобеліну і в періоді первинного апное не відбувалось. Мабуть, локальна гіпоксія дихального центра не є обов'язковим компонентом стимуляції зовнішнього дихання.

Що ж до рівня абсолютних значень напруження кисню в досліджуваній ділянці мозку слід зазначити таке. За даними зарубіжних дослідників [22—25], напруження кисню в різних ділянках мозку, визначене відкритими електродами невеликого діаметра, може становити від 2 до 35 мм рт. ст. Одержані нами дані на щурах, при використанні електрода діаметром 0,1—0,2 мм, показали середні величини для кори і білої речовини відповідно близько 34 та 10 мм рт. ст. Для кролика аналогічні вимірювання показали близько 30 та 14 мм рт. ст. Напруження кисню в області гігантоклітинного ядра головного мозку собаки за тих же умов виявляється вищим — близько 39 мм рт. ст. Це узгоджується з даними літератури про високе крово- і кисневе постачання ядер головного мозку.

При вимірюванні напруження кисню електродами невеликого діаметра показники pO_2 мозку виявляються дещо меншими. Так при застосуванні електродів діаметром 14 і 27 мк напруження кисню мозку перебувало в межах 2—10 мм, і лише в одному досліді становило 17,5 мм рт. ст. Така розбіжність результатів виникає внаслідок того, що при збільшенні діаметра електрода підвищується статистична ймовірність розташування його біля магістральної судинки або артеріального капіляра. При цьому дифузія кисню здійснюється не рівномірно з усієї площі, а переважно з ділянки високого pO_2 . Завдяки цьому дифузійний струм відповідає не середньому, а максимальному рівню pO_2 ділянки тканини, що розташована під електродом. Крім того, існують і інші електрохімічні та біологічні причини, з яких дещо підвищуються абсолютні показники pO_2 на електродах більшого діаметра, що докладно розглянуто нами на останньому симпозіумі з поліарографічного визначення кисню в Києві (1968).

Наведені у цій роботі показники напруження кисню для мозку різних тварин відповідають сфері дифузії циліндричного електрода діаметром 0,1—0,2 мм і не можуть характеризувати ті мінімальні значення pO_2 , що спостерігаються у віддалених ділянках перикапілярного циліндра. Для вимірювання цих значень необхідні електроди діаметром 1—5 мк [22, 25]. Проте електроди, що перекривають поверхню кількох циліндрів меншою мірою підпорядковані випадковим регіонарним процесам і краще відтворюють функціональні зміни кисневого постачання тканини.

Висновки

1. Вихідне напруження кисню в області гігантоклітинного ядра довгастого мозку собаки під хлоралозовим наркозом становить 39 ± 3 мм рт. ст.
2. Внутрішнє введення лобеліну (0,5 мг/кг) призводить до активізації зовнішнього дихання і різноспрямованих змін і напруження кисню.
3. У проміжок часу між моментом введення лобеліну і першим посиленням вдихом, викликаним лобеліном, статистично достовірних змін pO_2 не виявлено.