

УДК 616—001.8—053.31—092.9—003.96:615.232

ВПЛИВ ЕТИМІЗОЛУ НА АДАПТИВНІ МОЖЛИВОСТІ ОРГАНІЗМУ НОВОНАРОДЖЕНИХ КРОЛИКІВ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ХРОНІЧНУ ВНУТРІУТРОБНУ ГІПОКСІЮ

М. Л. Тараховський, Л. А. Бондаревський, А. Г. Ципкун

Експериментальний відділ Київського інституту педіатрії, акушерства та гінекології

Беручи до уваги, що організм плода при ряді захворювань вагітності перебуває в умовах кисневого голодування, стає очевидною важливість вивчення впливу хронічної гіпоксії на плід та новонароджено-го [4, 6, 7]. Після перенесеної внутріутробної гіпоксії у новонароджених відсутні реакції на вплив зовнішнього середовища, що, на думку авторів, характеризує зниження адаптації до позаутробного життя [8, 10, 11].

Межі пристосувальних реакцій плода вузькі, здатність до адаптації низька, ніж у більш зрілому віці [4]. Це диктує необхідність пошуку можливих шляхів підвищення адаптивних можливостей організму плода та новонародженого, що перенесли гіпоксію.

Літературні дані свідчать, що представник нового класу антифейнів етимізол, крім стимулюючого впливу на центр дихання, збуджувально впливає на систему гіпофіз — кору надніркових залоз, стимулює тканинне дихання, аеробний та анаеробний гліколіз, підвищує вміст глюкози в крові [1, 3].

Ми досліджували зміни адаптивних реакцій новонароджених кроликів, що розвивались в умовах хронічної гіпоксії, а також вивчали можливість посилення адаптивних можливостей організму при застосуванні етимізолу.

Методика досліджень

Досліди проведенні на 113 новонароджених кроликах у перший день їх постнатального розвитку, яких поділили на три групи: I — (контроль), народжені від самок, яким проведено лапаротомію; II — народжені від самок, у яких викликана хронічна внутріутробна гіпоксія плода; III — народжені від самок, у яких викликана хронічна внутріутробна гіпоксія плода та яким вводили етимізол.

Хронічну внутріутробну гіпоксію плода в II та III групах створювали за запропонованим нами методом шляхом дозованого двобічного звуження головних стовбуრів *V. uterinae* у вагітних самок. Звуження здійснювали прив'язуванням судини стержня певного діаметра, з наступним звільненням стержня з-під лігатури. Оперативне втручання здійснювали через 14—15 днів після початку вагітності. Операцію проводили під внутрівенним гексеналевим наркозом (50—60 мг/кг). Етимізол в дозі 2,5 мг/кг вводили внутріенно, двічі на добу, починаючи з 24 днів вагітності і до моменту родів.

Оскільки підтримання гомеостазу значною мірою визначається функціональним станом центральної нервової системи, апарату кровообігу та дихання, ми вивчали їх реакцію на механічне та електричне подразнення. Електричне подразнення наносили за допомогою електростимулятора ICE-01 (напруга 3 в, безперервна серія імпульсів, час подразнення 10 сек). Механічне подразнення тривалістю 10 сек здійснювали за допомогою спеціального пристроя, що дозволяв дозувати тривалість та інтенсивність подразнення. Показниками реакції організму кроликів була біоелектрична активність мозку та серця і характер дихання. ЕЕГ реєстрували за допомогою біополярних сталевих електродів від фронтальної та потиличної ділянок головного мозку на електро-

енцефалографі 4ЕЕГ-3. ЕКГ реєстрували в II стандартному відведенні на електрокардіографі «Елкар», дихання реєстрували на плетизмографі РПУ-1, що перетворював на електричний сигнал коливання капсули Марея, фіксованої на черевній поверхні тіла кроликів. Реєстрацію всіх показників проводили до нанесення подразнення, та через 1, 2, 3, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 хв після нього. Про функціональну активність кори надниркових залоз судили за вмістом кортикостерону (в $\mu\text{г}\%$) в плазмі периферичної крові. Кислотно-лужну рівновагу крові визначали на апараті «Мікро-Аструп», вміст глікогену в печінці визначали за методом Монтгомері.

Результати досліджень

Кролики контрольної групи характеризувались високим рівнем функціонального стану апарату кровообігу та дихання. Частота дихальних рухів 120—156 за хв, частота скорочень серця 260—300 за хв. Для біоелектричної активності мозку характерна наявність повільних високоамплітудних Δ -ритмів з частотою 0,5—3 гц та амплітудою до 80 мкв, на які нашаровувались хвилі типу β (частота 35—70 гц, амплітуда 9—12 мкв) та поодинокі α -хвилі. Подібний характер ЕЕГ кривих, що свідчить про наявність гальмівного процесу в корі, характерний для новонароджених [10].

При механічному подразненні ритм скорочень серця у кроликів цієї групи не зазнавав істотних змін або характеризувався тахікардією (збільшення на 40—60 уд/хв). Паралельно у всіх новонароджених відзначали прискорення дихання на 28—40 за хв, з незначним збільшенням амплітуди дихальних рухів. Біоелектрична активність мозку при механічному подразненні характеризувалась збільшенням амплітуди та зменшенням частоти високочастотних ритмів типу β , і, водночас, зменшенням амплітуди α -ритму; Δ -ритми істотних змін не зазнавали (рис. 1).

При застосуванні електричного подразнення виявлено однотипні зміни в реакціях серця та дихання. Характерним було збільшення амплітуди ритмів у всіх кроликів цієї групи.

В II групі зареєстрована значна (38%) пізня постімплантацийна загибель плодів та наявність мертвонароджень, що характерно для хронічних гіпоксичних станів плода [2]. Прямим підтвердженням наявності гіпоксії у плода є зміни кислотно-лужної рівноваги крові, що проявляється зниженням pH крові з 7,32—7,34 у новонароджених першої групи до 7,20—7,22 у кроликів, що розвивалися в умовах гіпоксії, а також зменшенням у останніх pO_2 і різким підвищеннем pCO_2 в периферичній крові. Привертає увагу зниження вмісту глікогену в печінці до 182—232 мг% (в контролі 304—340 мг%), що також може бути підтвердженим гіпоксичних зрушень в організмі. Про ці зрушенння свідчать також зменшення зубця T на ЕКГ в 1,5—1,8 рази, або поява негативного T , що поряд зі зміною інших параметрів характеризує наявність кисневого голодування м'яза серця (рис. 2).

Вихідна функціональна активність апарату кровообігу та дихання новонароджених II групи була такою ж високою, як і у кроликів контрольної групи. Частота дихання 108—156 за хв, частота скорочень серця 250—375 уд/хв. Різниця в порівнянні з I групою статистично недостовірна. Біоелектрична активність мозку у кроликів, що перенесли гіпоксію, характеризувалась відсутністю високоамплітудних повільних Δ -хвиль, більшою виразністю α -ритмів як за частотою, так і за амплітудою.

Істотно відрізняється характер реакцій кроленят цієї групи на нанесення механічного подразнення. Так, із семи новонароджених тільки у одного спостерігали нерізко виражену (на 10 за x^2) тахікардію у всіх

інших частота скорочення не змінювалась. дихання. Тільки одні вав прискоренням ч не змінювалась, абсолютним частоти дихання

Реакція біоелектричним амплітуди та

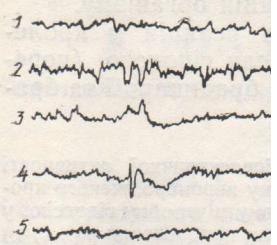


Рис. 1. ЕЕГ новонарод
від самки з лапа
Кроленя № 2, самка № 6,
1973 р. 1 - вихідна ЕЕГ; 2,
через 1, 3, 30, 60 хв після на-
подразнення

І групи зареєстрована амплітуди β -хвиль. α -ритму і появі Δ -хвиль нових ЕЕГ (рис. 3).

Аналогічні резу-
тричне подразнення.

Як і в контроль реєстровано відновл Вивчення функціона нят, що перенесли гі кроленятами контро становив у I та II г ($p > 0,05$).

При аналізі вихту кровообігу та дихність істотної різниці них не зареєстровані на подразнення нага, суванні механічного шення частоти скоро не змінювалась. В ці постімплантацийні з результатами II групи. У новонароджених к крові становив 44,3±
ніянні з I групою, так

як показують нежних на механічне у кроленят контрольнію. У останніх, як практикуються зменшенні

інших частота скорочень серця на протязі всього періоду спостереження не змінювалась. Виявлено різницю і у відповідних реакціях апарату дихання. Тільки один новонароджений, як і кроленята I групи, реагував прискоренням частоти дихання. У інших величина цього показника не змінювалась, або (у двох кроленят) характеризувалась уповільненням частоти дихання (на 10—15 за хв.).

Реакція біоелектричної активності мозку характеризувалась зниженням амплітуди та збільшенням частоти швидких β -ритмів, тоді як у

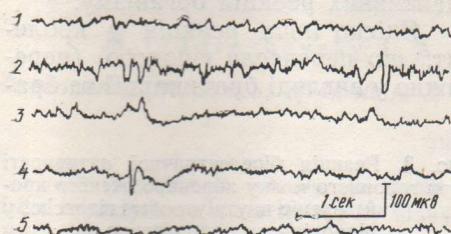


Рис. 1. ЕЕГ новонародженого кролика від самки з лапаротомією.

Кроленя № 2, самка № 6, дослід від 24.VII 1973 р.; 1 — вихідна ЕЕГ; 2, 3, 4, 5 — відповідно через 1, 3, 30, 60 хв після нанесення механічного подразнення.

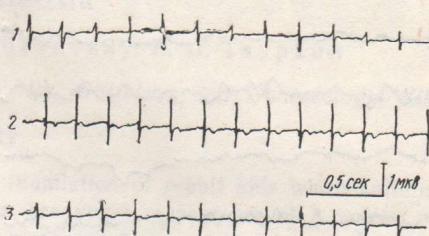


Рис. 2. ЕКГ новонародженого кролика. 1 — кроленя № 3 від самки з лапаротомією № 15; 2 — кроленя № 1, яке перенесло хронічну внутріутробну гіпоксію, від крольчих № 3; 3 — кроленя № 2, що перенесло внутріутробну гіпоксію, від крольчих № 28, лікованої етимізолом.

I групи зареєстровано, як правило, зменшення частоти і збільшення амплітуди β -хвиль. Паралельно відзначено збільшення частоти α -ритму і появу Δ -хвиль у всіх кроленят даної групи, відсутніх на фенових ЕЕГ (рис. 3).

Аналогічні результати одержано і при аналізі реакцій на електричне подразнення.

Як і в контрольних спостереженнях, на протязі 1 год не було зареєстровано відновлення вихідних параметрів ЕЕГ, ЕКГ та дихання. Вивчення функціональної активності кори надниркових залоз у кроленят, що перенесли гіпоксію, не виявило істотної різниці в порівнянні з кроленятами контрольної групи. Вміст кортикостерону в плазмі крові становив у I та II групах відповідно $35,15 \pm 3,04$ та $30,80 \pm 1,0$ мкг% ($p > 0,05$).

При аналізі вихідного стану центральної нервової системи, апарату кровообігу та дихання у кроленят III групи привертає увагу відсутність істотної різниці в порівнянні з кроленятами I групи. На ЕКГ у них не зареєстровано негативного зубця T (рис. 3). Характер реакції на подразнення нагадував реакцію новонароджених I групи. При застосуванні механічного подразнення у 50% кроленят зареєстроване збільшення частоти скорочень серця на 15—25 за хв, у інших вона істотно не змінювалась. В цій групі зареєстроване достовірне зниження пізньої постімплантацийної загибелі плодів в порівнянні з аналогічними результатами II групи. Мертонародження в цій групі не зареєстроване. У новонароджених кроленят III групи вміст кортикостерону в плазмі крові становив $44,3 \pm 3,68$ мкг% і був достовірно вищим як при порівнянні з I групою, так і з II ($p < 0,05$).

Як показують наведені результати, характер реакцій новонароджених на механічне та електричне подразнення істотно відрізняється у кроленят контрольної групи та тих, що перенесли внутріутробну гіпоксію. У останніх, як правило, реакції апарату кровообігу та дихання характеризуються зменшенням частоти скорочень серця та дихання. При

оцінці цих відмінностей ми враховували, що ранній період постнатального онтогенезу характеризується адренергічним фоном, що обумовлює характер підтримання гомеостазу при дії на організм факторів зовнішнього середовища [6]. Участь симпато-адреналової системи в адаптивних реакціях пояснює типову для інтактних новонароджених тахікардію та тахіпнею у відповідь на нанесення подразнення. Характерні зміни активності мозку свідчать про посилення збудження в корі, що є важливою умовою для реалізації адаптивних реакцій організму.

Якісно інша реакція у кроленят, що перенесли гіпоксію (переважно у вигляді брадикардії та бра-

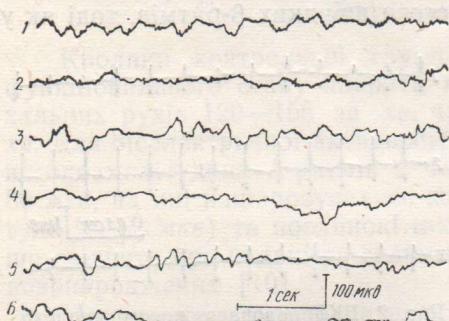


Рис. 3. Реакція біоелектричної активності кори головного мозку новонародженого кролика, який переніс внутріутробну гіпоксію, у відповідь на подразнення.

Кроленя № 2, самка № 3, дослід від 30.X 1973 р. 1 — вихідна ЕЕГ; 2, 3, 4, 5, 6 — відповідно через 1, 3, 5, 30, 60 хв після механічного подразнення.

дипное), свідчить про перехід центрів симпатичної іннервації в стан гальмування. Очевидно, тривала внутріутробна гіпоксія обумовлює неадекватну реакцію симпато-адреналової системи при подразненні. Відомо, що гіпоксія приводить до зміни функцій симпато-адреналової системи [7, 8]. Отже можна гадати, що хронічна гіпоксія плода врешті приводить до виснаження даної системи і появи якісно інших реакцій на подразнення.

Введення етімізолу вагітним самкам приводило до істотних змін характеру реакцій апарату кровообігу та дихання новонароджених, у порівнянні з спостережуваними у кроленят від нелікованих самок. Це проявлялося у якісних змінах реакцій серця та дихання, що наближались до реакцій новонароджених I групи.

Виявлене в наших дослідах збільшення вмісту кортикостерону в плазмі крові кроленят при введенні етімізолу вагітним самкам характеризує підвищення функціональної активності кори надниркових залоз, що має істотне значення для нормалізації адаптивних реакцій кроленят.

Одержані результати обґрунтують можливість застосування етімізолу для посилення адаптивних можливостей плода, при хронічному кисневому голодуванні організму вагітної та профілактики наслідків антенатальної гіпоксії у новонародженого.

Література

1. Аничков С. В., Рыженков В. Е.— В кн.: Современные проблемы фармакологии, Материалы III съезда фармакологов СССР, Киев, 1971, 10.
2. Барилляк И. Р., Охрончук Б. В.— Бюлл. экспер. биол. и мед., 1972, 74, 8, 889.
3. Богословская С. И., Фармакол. и токсикол., 1974, 37, 6, 708.
4. Бодяжина В. И.— Вопросы этиологии и профилактики нарушений развития плода, М., «Медгиз», 1963.
5. Гутман Л. Б.— Вопросы охраны материнства и детства, 1964, 9, 51.
6. Пап А. Г., Гутман Л. Б.— Вестник АМН СССР, 1969, 1, 76.
7. Персианинов Л. С.— Асфиксия плода и новорожденного, М., «Медицина», 1967.
8. Петрушина В. А.— Особенности кислотно-щелочного состояния крови плодов и новорожд. при сахарном диабете матери. Автореф. дисс., М., 1974.
9. Розанова В. Д.— В кн.: Труды V научной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии, М., 1962, 194.

Effect of Etimizol

10. Сидоренко И. Г.
11. Устинова С. И.— от матерей с серд.-сос.

EFFECT OF ETIMIZOL IN NEW-BORN RABBITS

M. L. Tagakho

Experimental Department

The reactions to electric stimulation from hypoxia were characterized by changes in the EEG and an increase in the functional activity of the sympathetic innervation centre (2.5 mg/kg) to pregnant rabbits created, caused a decrease in the functional activity of the apparatus of circulation and etimizol by their character. The results of the studies of newborns suffered from prenatal period may be intensified,

10. Сидоренко И. Г.— Вопросы охраны материнства и детства, 1965, 10, 12, 38.
 11. Устинова С. И.— Некоторые показатели углеводного обмена новорожд. детей от матерей с серд.-сосуд. забол., Автореф. дисс. Красноярск, 1974.

Надійшла до редакції
23.XII 1974 р.

EFFECT OF ETIMIZOL ON ADAPTATION POTENTIALITIES OF ORGANISM
IN NEW-BORN RABBIT KIDS SUFFERED FROM CHRONIC
PRENATAL HYPOXIA

M. L. Tarakhovsky, L. A. Bondarevsky, A. G. Tsypkin

Experimental Department of Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology, Kiev

Summary

The reactions to electric and mechanical stimulation of rabbit kids which suffered from hypoxia were characterized by bradycardia, bradypnea, appearance of Δ waves on EEG and an increase in the cardiac rate, that may evidence for transition of the sympathetic innervation centres into the state of inhibition. Administration of etimizol (2.5 mg/kg) to pregnant females in whom chronic prenatal hypoxia of the foetus was created, caused a decrease in percentage of the prenatal death of the foeti, an increase in the functional activity of the adrenal cortex. The responses of the central nervous system, apparatus of circulation and respiration in the rabbits from the females treated with etimizol by their character were similar to these recorded in the rabbit kids of the group. The results of the studies testify to the fact that adaptation potentialities of the newborns suffered from prenatal hypoxia induced administration of etimizol in the antenatal period may be intensified.