

УДК 616—008:591.28:616—001.8:615.213:615.276

М. Л. Тараховский, А. Г. Цыпкун, Г. М. Шмүтер

**ВЛИЯНИЕ L-ДОФА И УНИТИОЛА
НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У КРОЛЬЧАТ, ПЕРЕНЕСШИХ
ХРОНИЧЕСКУЮ ВНУТРИУТРОБНУЮ ГИПОКСИЮ**

В настоящее время имеются четкие клинико-экспериментальные доказательства структурно-функциональных нарушений в мозге новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию [3, 4, 9]. По мнению ряда авторов, внутриутробно перенесенная гипоксия является одной из ведущих причин детских церебральных параличей — ДЦП [15].

Учитывая новые данные о нейро-химических аспектах патогенеза ДЦП, назрела необходимость совершенствования терапии данного заболевания с включением новых средств, нормализующих метаболические и медиаторные процессы в центральной нервной системе.

Для нормализации медиаторных процессов в мозговой ткани при лечении паркинсонизма и ряда других нарушений экстрапирамидной системы применяют прекурсор дофамина — *L*-ДОФА. Восстанавливая запасы дофамина в мозге, препарат уменьшает выраженность основных симптомов болезни [5, 7, 16].

При лечении ряда неврологических заболеваний у взрослых, в том числе при гепато-церебральной дистрофии, хроническом экстрапиримидном синдроме успешно используется отечественный препарат унитиол [1, 2]. Положительный эффект унитиола авторы объясняют увеличением в мозге содержания сульфгидрильных групп, которое снижается при повышении судорожной активности. Следует считать также со свойством унитиола нормализовывать холинергические и адренергические процессы в мозге [17]. Унитиол уменьшает чувствительность к судорожному действию электрического тока, коразола, пикротоксина, что позволило рекомендовать его для купирования эпилептического статуса [12, 13].

Имеются лишь единичные сообщения об использовании унитиола и L-ДОФА при неврологических расстройствах у детей [8, 14]. Вместе с тем, наличие противосудорожного эффекта у обоих препаратов, возможность нормализации с их помощью нарушенных внутрицентральных отношений позволяет считать перспективным их применение у детей, перенесших внутриутробную гипоксию.

Мы изучали влияние *L*-ДОФА и унитиола на функциональное состояние центральной нервной системы крольчат, перенесших гипоксию в антенатальном периоде развития.

Методика исследований

Исследования выполнены на девяти интактных крольчатах и 22 крольчатах, перенесших внутриутробную гипоксию. Моделирование гипоксии у беременных крольчих осуществляли по [18] путем дозированного двустороннего сжатия основных венозных стволов, отходящих от рогов матки во время беременности.

Электрокортико-
ных электродов от фр-
фалографе 4ЭЭГ-3. С
и крови крольчат оп
ПАТ-3 в модификаци
в стволовых структурах

Для лечения кр
нацию. Лечение начин

Унитиол в дозе 1 г 3 раза в день. Препараты вводили орально. Препараты второй группы вводили внутримышечно по 0,2 мл под кожу. Ультразвуковые исследования проводили четыре недели после окончания лечения.

Исследования в двухнедельного и двухнедельного возрастного возраста, переноса, перенесшие внутривязного возраста, перекрольчата месячного ДОФА и унитиол.

цифровые результаты критерия t Стьюдента.

Pez

Установлено, что мозги интактных и II группы) существовали наличием на амплитудой 10—130 мкВ и медленн 30—80 мкВ (см. р

Между крольч
нии катехоламино
таблицу).

Из менения содержа

Группа кормов	Содержание
I	0
II	0
III	0
IV	0
V	0
VI	0
VII	0

У крольчат III гипоксию, по сравнению с I, выявлены отличия в хвосте, которые заключаются в том, что в тотой 4,5—7,5/с и быстрые β -волны ч

Электрокортикограмму регистрировали с помощью биполярных игольчатых стальных электродов от фронтальной и затылочной областей головного мозга на электроэнцефалографе 4ЭЭГ-3. Содержание сульфгидрильных групп в стволовых структурах мозга и крови крольчат определяли методом амперометрического титрования на приборе ПАТ-3 в модификации [10]. Количественное определение содержания норадреналина в стволовых структурах головного мозга проводили по [11].

Для лечения крольчат опытной группы применяли L-ДОФА, унитиол и их комбинацию. Лечение начинали с двухнедельного возраста.

Унитиол в дозе 50 мг/кг вводили подкожно, L-ДОФА в дозе 200 мг/кг — через рот. Препараты вводили один раз в сутки на протяжении двух недель. Крольчатам контрольной группы вводили в те же сроки стерильный изотонический раствор хлорида натрия по 0,2 мл под кожу. Животных забивали в зависимости от задач эксперимента через две или четыре недели после рождения.

Исследования выполнены на семи группах животных: I — интактные крольчата двухнедельного возраста; II — интактные крольчата месячного возраста; III — крольчата двухнедельного возраста, перенесшие внутриутробную гипоксию; IV — крольчата месячного возраста, перенесшие внутриутробную гипоксию; V — крольчата месячного возраста, перенесшие внутриутробную гипоксию, получавшие унитиол; VI — крольчата месячного возраста, перенесшие внутриутробную гипоксию, получавшие L-ДОФА; VII — крольчата месячного возраста, перенесшие внутриутробную гипоксию, получавшие L-ДОФА и унитиол.

Цифровые результаты исследований обработаны статистически с использованием критерия *t* Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Установлено, что показатели биоэлектрической активности головного мозга интактных крольчат двухнедельного и месячного возраста (I и II группы) существенно не отличались между собой и характеризовались наличием на ЭЭГ быстрых ритмов (типа β) частотой 11—26/с, амплитудой 10—16 мкВ; α -волн частотой 2,8—7,1/с, и амплитудой 21—30 мкВ и медленных Δ -волн, имеющих частоту 2,5—3,8/с и амплитуду 30—80 мкВ (см. рисунок).

Между крольчатами I и II групп не выявлено различий в содержании катехоламинов в мозге, сульфгидрильных групп в мозге и крови (см. таблицу).

Изменения содержания сульфгидрильных групп и норадреналина в мозге крольчат при действии L-ДОФА и унитиола

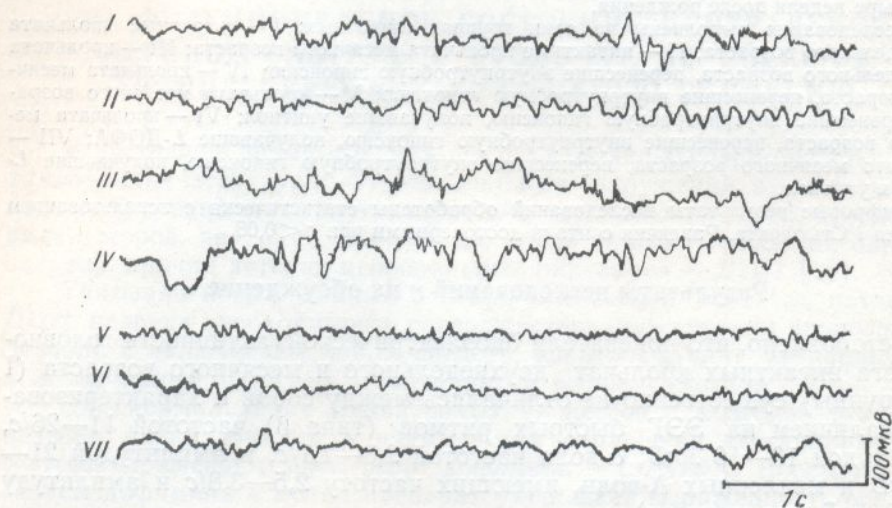
Группа крольчат	Содержание норадреналина $\gamma/\text{г}$ ткани $M \pm m$	Содержание сульфгидрильных групп, $\mu\text{мг}/\text{г}$ ткани или мл крови	
		мозг $M \pm m$	кровь $M \pm m$
I	$0,488 \pm 0,021$	$0,123 \pm 0,034$	$397,8 \pm 35,05$
II	$0,438 \pm 0,047$	$0,133 \pm 0,030$	$415,6 \pm 42,4$
III	$0,469 \pm 0,047$	$0,100 \pm 0,028$	$305,6 \pm 40,12$
IV	$0,360 \pm 0,071$	$0,032 \pm 0,0091$	$361,9 \pm 47,24$
V	$0,350 \pm 0,077$	$0,207 \pm 0,025$	$314,0 \pm 26,08$
VI	$0,580 \pm 0,055$	$0,099 \pm 0,009$	$294,9 \pm 37,42$
VII	$0,420 \pm 0,027$	$0,221 \pm 0,017$	$392,8 \pm 49,19$

У крольчат III и IV групп, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, по сравнению с интактными животными того же возраста, выявлены отличия в характере биоэлектрической активности головного мозга, которые заключались в преобладании на ЭЭГ медленных Δ -волн частотой 4,5—7,5/с и амплитудой 36—42 мкВ, на которые наслаивались быстрые β -волны частотой 11—21/с и амплитудой 11—13 мкВ и α -вол-

ны частотой 8—11 Гц. Особенно выраженные отличия наблюдались в III группе животных (15 день постнатальной жизни).

В стволовых структурах головного мозга крольчат IV группы определялось сниженное содержание сульфгидрильных групп. Различий в содержании сульфгидрильных групп в крови и норадреналина в мозге между интактными животными и крольчатами, перенесшими внутриутробную гипоксию, не выявлено.

Введение унитиола крольчатам V группы приводило, по сравнению с нелечеными животными IV группы, к достоверному увеличению со-



Электrokортикограмма крольчат двухнедельного и месячного возраста (в день забоя).

Римские цифры — группа крольчат.

держания сульфгидрильных групп в мозге (более чем в 2,5 раза) без существенного изменения содержания сульфгидрильных групп в крови и норадреналина в мозге. Эти цифры также достоверно не отличались от соответствующих показателей месячных крольчат II контрольной группы. На ЭЭГ крольчат V группы по сравнению с животными, не получавшими унитиол, уменьшалась частота медленных Δ -волн до 3,2—5,4/с.

Тенденция к нормализации биоэлектрической активности коры головного мозга в виде уменьшения медленных ритмов типа Δ отмечена и в VI группе животных, получавших L-ДОФА. Показатели биоэлектрической активности коры головного мозга этих крольчат существенно не отличались от наблюдаемых у месячных крольчат II контрольной группы, родившихся от интактных самок (см. рисунок). В головном мозге крольчат VI группы, получавших L-ДОФА, по сравнению с животными IV группы, достоверно увеличивалось содержание норадреналина (до $0,580 \pm 0,055$ вместо $0,360 \pm 0,071$ $\mu\text{г}/\text{г}$ ткани).

У животных VII группы, которым совместно вводили L-ДОФА и унитиол, характер биоэлектрической активности головного мозга такой же, как и у животных контрольной II группы. На ЭЭГ этих животных определялись медленные Δ -волны частотой 2,0—3,0/с и амплитудой 50—60 мкВ, на которые наслаивались α -волны частотой 5,0—5,5/с и амплитудой 21—32 мкВ, а также быстрые β -волны, имеющие частоту 13—16/с и амплитуду 12—14 мкВ.

В головном мозге животных с сульфгидрильных групп, который показателем

Таким образом, ожидается изменение содержания норадреналина в мозге, характеризованного биологическими показателями, толковать как с внутриутробной гипоксией, гидрильных групп, вительных процессов, выраженными и

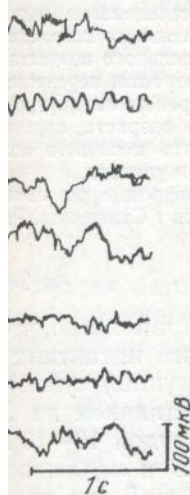
Раздельное влияние ожидать, под влиянием норадреналина, внутриутробной гипоксией биологическими показателями, увеличением в мозге.

Совместное введение содержания биологических показателей ЭЭГ, выяснение последствий и адренергических изменений некоторыми аминорами.

Полученные результаты раздельного и совместного введения L-ДОФА и унитиола, перенесших

1. Вайнштейн И. А. Лептичных усилителей.
2. Гончаренко Л. Введение унитиола в Киев, «Здоровья».
3. Жукова Т. П. 1-й ступень гипоксии дис. М., 1972, 24.
4. Жукова Т. П., асфиксии плода ринства и детств.
5. Краснова Е. А. лечения паркинсона, 1973, 4, с. 520—521.
6. Ливанов М. Н. дицина», 1974, 2.
7. Матлина Э. Ш. Дибобес Г. К. аминов и их метаболитов и психопатол. и психиатрии.
8. Мельничук П. И. тических форм.
9. Заблудский А. отделов центральной нервной системы.

ния наблюдались в
чат IV группы опре-
х групп. Различий
норадреналина в мозге
перенесшими внутри-
удило, по сравнению
тому увеличению со-



есячного возраста

чем в 2,5 раза) без
ных групп в крови
верно не отличались
чат II контрольной
с животными, не по-
ных Δ -волн до 3,2—

активности коры го-
лов типа Δ отмечена
казатели биоэлектри-
чат существенно не
II контрольной груп-
). В головном мозге
нению с животными
норадреналина (до

о вводили L-ДОФА
головного мозга такой
ЭЭГ этих животных
с и амплитудой 50—
5,0—5,5/с и амплиту-
де частоты 13—16/с

В головном мозге животных VII группы, по сравнению с нелечеными животными IV группы, существенно увеличивалось содержание сульфгидрильных групп, причем эти величины превышали соответствующий показатель во второй контрольной группе животных.

Таким образом, хроническая внутриутробная гипоксия плода сопровождается изменением показателей биоэлектрической активности коры головного мозга у двухнедельных и месячных крольчат, которые можно охарактеризовать как преобладание тормозных процессов [6]. Изменения биоэлектрической активности коры мозга можно, по-видимому, истолковать как следствие метаболических нарушений в мозге, вызванных внутриутробной гипоксией. Действительно, снижение содержания сульфгидрильных групп, характеризующее состояние окислительно-восстановительных процессов в стволовых структурах мозга, сопровождается выраженными изменениями его биоэлектрической активности.

Раздельное применение L-ДОФА и унитиола оказывало нормализующее влияние на показатели электрокортикограммы. Как и следовало ожидать, под влиянием L-ДОФА происходило увеличение содержания норадреналина в подкорковых структурах мозга крольчат, перенесших внутриутробную гипоксию. Применение унитиола, наряду с нормализацией биоэлектрической активности коры головного мозга, сопровождалось увеличением содержания свободных сульфгидрильных групп в мозге.

Совместное применение L-ДОФА и унитиола сопровождалось увеличением содержания сульфгидрильных групп в мозге, нормализацией показателей ЭЭГ без изменения содержания норадреналина в мозге. Объяснение последнего факта можно найти в том, что между унитиолом и адренергическими медиаторами существует взаимосвязь, причем, по мнению некоторых авторов [19], унитиол угнетает метаболизм катехоламинов.

Полученные данные позволяют положительно оценить возможность раздельного использования L-ДОФА и унитиола в комплексном лечении детей, перенесших внутриутробно хроническую гипоксию.

Литература

1. Вайнштейн И. А. До питання про механізм дії унітіолу при лікуванні деяких нейролептичних ускладнень.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1972, 18, с. 415—416.
2. Гончаренко Л. Е. Структурные изменения нейроглии головного мозга кроликов при введении унитиола в лечебных и токсических дозах.— Фармакол. и токсикол. Вып. 6, Киев, «Здоров'я», 1971, с. 87—93.
3. Жукова Т. П. Развитие сосудистой системы мозга и патогенез отдаленных последствий гипоксического поражения мозга во внутриутробном периоде. Автореф. докт. дис. М., 1972, 24 с.
4. Жукова Т. П., Пурин В. Р. Динамика изменений мозга, возникающих под влиянием асфиксии плода и новорожденного животного в эксперименте.— Вопр. охраны материнства и детства, 1972, 8, с. 19—24.
5. Краснова Е. А., Роменская Л. Х. Клинико-энцефалографические исследования при лечении паркинсонизма препаратами L-ДОФА.— Журн. невропатол. и психиатрии, 1973, 4, с. 520—523.
6. Ливанов М. Н. Основные проблемы электрофизиологии головного мозга. М., «Медицина», 1974, 287 с.
7. Матлина Э. Ш., Кандель Э. И., Васильев В. Н., Ядгаров И. С., Большакова Т. Д., Дибобес Г. К. Влияние L-ДОФА на динамику экскреции с мочой ДОФА, катехоламинов и их метаболитов у здоровых детей и больных паркинсонизмом.— Журн. невропатол. и психиатрии, 1973, 2, с. 205—209.
8. Мельничук П. В., Сосновская Л. С., Хайлова И. М. К вопросу о лечении гиперкинетических форм ДЦП.— Журн. невропатол. и психиатрии, 1975, 10, с. 1463—1467.
9. Заблудский А. Л., Майзелис М. Е., Кругликов Р. И. Особенности функций высших отделов центральной нервной системы крыс, подвергшихся острой гипоксии в антенатальном периоде.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1976, 82, с. 929—930.

10. Нистратова С. Н. Применение метода меркуриметрического титрования для количественного определения тканевых сульфгидрильных групп.— Тиоловые соединения в медицине. Тр. науч. конф., Киев, 1957, с. 89—95.
11. Осинская В. О. Исследование обмена адреналина и норадреналина в тканях животного организма.— Биохимия, 1957, 22, с. 537—547.
12. Полякова Н. Б. Потенцирование возбуждающего действия фенамина соединениями, содержащими активные сульфгидрильные группы.— Моделирование нервно-психических расстройств и лабораторные методы исследования. М., 1970, с. 140—148.
13. Полякова Н. Б., Коханов В. П. Противосудорожная активность унитиола и цистеина в опытах с максимальным электрошоком у крыс.— Тр. Московск. ин-та психиатрии, 1968, 52, с. 293—300.
14. Рубинштейн М. Я., Скорнякова Э. С. Унитиол в комплексном лечении острого периода закрытой черепно-мозговой травмы.— Журн. невропатол. и психиатрии, 1975, 3, с. 353—356.
15. Семенова К. А. Детские церебральные параличи. М., 1968, 259 с.
16. Столярова Л. Г., Кистенев Б. А. О лечении паркинсонизма препаратами L-ДОФА.— Журн. невропатол. и психиатрии, 1973, 2, с. 199—205.
17. Таракховский М. Л. Фармакологическая характеристика ганглиолитиков — производных моно- и бисчетвертичных аммониевых соединений. Автореф. докт. дис., Л., 1966, 32 с.
18. Таракховський М. Л., Бондаревський Л. А., Ципкун А. Г. Вплив етимізолу на адаптивні можливості організму новонароджених кроликів, що перенесли хронічну внутрішньоматкову гіпоксію.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1975, 21, № 6, с. 795—799.
19. Stoutchev T. S., Koleva M., Kirova A. Influence of potassium ethylxanthogenate and unithiol on the amphetamine-induced locomotor activity, hexobarbital sleeping time and dopamine hydroxylase activity.— Proc. Eur. Soc. Study drug Toxicity, 1974, 15, Amst.— New York, p. 345—349.

Лаборатория патологической физиологии
и экспериментальной терапии
Киевского института педиатрии,
акушерства и гинекологии

Поступила в редакцию
5.VII 1977 г.

M. L. Tarakhovskij, A. G. Tsyapkun, G. M. Shmuter

EFFECT OF L-DOPA AND UNITHIOL ON FUNCTIONAL STATE OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN RABBITS SUFFERING FROM CHRONIC INTRAUTERINE HYPOXIA

Summary

Two-week and one month rabbits suffered from intrauterine chronic hypoxia were compared with the intact animals. Differences were found in the electrocorticogram indexes, in the content of norepinephrine and sulphhydryl groups in the trunclal structures of the brain. These differences characterize the changes in the functional state of the central nervous system. Application of L-DOPA and unithiol had a normalizing effect on the indexes of electrocorticogram. L-DOPA increased the content of norepinephrine, unithiol — that of free sulphhydryl groups in the cerebral subcortex structures. With combined application of these preparations no increase in the content of norepinephrine was observed. The data obtained permit the possibility of differentiated applying L-DOPA and unithiol in the complex treatment of children suffered from chronic intrauterine hypoxia to be estimated positively.

Laboratory of Pathological Physiology
and Experimental Therapy, Institute
of Pediatrics, Obstetrics and
Gynecology, Kiev

УДК 591.481:612.17.

К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ НА ЭЛЕКТРОКОРТИКАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ

Применение и тельно выключать зволюет провести са на деятельность не только теорети когда измененная ческое состояние, кологическая бло органа.

При изучении передачи гипотала β-адренорецепторо ламуса [5, 11]. Пр применяемые при гипоталамуса элек щения раздражени ляют синусовую т кардию, но они не возможности ликв изучено влияние М амина, β-адренобл и их комбинаций гипоталамуса. Прс поталамуса к серди

В хронических оп (ЭКГ) в трех стандар вентромедиальное ядро электрическим током от электродов по методике раздражении указанны

Ввиду того, что р направленные эффекты важно для анализа вл тормозных влияний с г ние применяли также д поталамуса осуществля импульса 3 мс. При с 100 мкА, остальные пар: Нейротропные пре амин — 1,5—2; обзидан 0,7. В таких же количес