

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 576.314:612.8.015:616—059.5—031.81.02 616.331—616.15—071.8

Г. Е. Батрак, А. И. Кушинская

О СРАВНИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ Na^+ K^+ АТФазы МИКРОСОМНОЙ ФРАКЦИИ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ И ТАЛАМУСА В УСЛОВИЯХ ГЛУБОКОГО ЭФИРНОГО НАРКОЗА

Работами отечественных и зарубежных исследователей установлено, что введение наркотиков в кровь в условиях достаточного снабжения головного мозга кислородом оказывает свое действие в первую очередь на элементы ретикулярной формации подкорковой области, в то время как кора больших полушарий и дыхательный центр проявляют относительно большую устойчивость к наркотикам и обеспечивают компенсаторные реакции и жизнедеятельность организма как целого [2—8, 10, 13, 14, 17].

Такие функциональные соотношения между корой головного мозга (КГМ) и центрами подкорковой области были установлены на физиологическом и биохимическом уровнях организации живой системы. Вопрос о действии на биофизическом уровне с учетом мембранных процессов, в частности, Na^+K^+ АТФазной активности, изучен мало. В литературе имеются сведения о том, что у интактных животных активность Na^+K^+ АТФазы в КГМ выше, чем в элементах подкорковой области [15, 18]. Вопрос о соотношении Na^+K^+ АТФазной активности в КГМ и подкорковых центрах в условиях наркоза оставался открытым.

Мы изучали сравнительную активность Na^+K^+ АТФазы микросом сенсомоторной зоны КГМ и медиального таламуса в условиях глубокого эфирного наркоза.

Методика исследований

Опыты проведены на 20 собаках — 10 опытных и 10 контрольных. Наркотизацию эфиром проводили с помощью наркозного аппарата «Наркон-А» (модель 155). Для суждения о корково-подкорковых взаимоотношениях в условиях эфирного наркоза регистрировали спонтанную биоэлектрическую активность сенсомоторной зоны КГМ и медиального таламуса. Electrodes погружали в исследуемые структуры головного мозга согласно координатам, приведенным в атласе Адрианова и Меринга [1] для собак. С целью сравнительной оценки функциональных особенностей исследуемых структур ЦНС проводили анализ биоэлектрической активности. В процессе наблюдений регистрировали также ЭКГ, артериальное давление (АД), внешнее дыхание. Количество эфира в артериальной крови определяли бихроматным методом. Через 40 мин от начала наркотизации животных умерщвляли внутривенным введением 20% раствора КСl.

Для исследования АТФазной активности из тканей изучаемых отделов мозга получали микросомальную фракцию методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности сахарозы. Для контроля было проведено электронномикроскопическое исследование полученной фракции микросом. С помощью микроизмельчителя из тканей головного мозга готовили 10% гомогенат в 0,25 М растворе сахарозы, центрифугировали его 20 мин при 8500 g. Полученную надосадочную жидкость центрифугировали 40 мин при 24000 g. Осадок гомогенизировали в 0,25 М растворе сахарозы с помощью стеклянного гомогенизатора с тефлоновым поршнем. Объем конечного гомогената составлял 1,2 мл. Реакционная смесь, в которой исследовали АТФазную активность, состояла из 2 ммоль MgCl_2 , 100 ммоль NaCl , 20 ммоль KCl , 50 ммоль трис- HCl -буфер, 2 ммоль АТФ. Суспензию микросомной фракции добавляли из расчета 200 мкг белка на 1,5 мл реакционной смеси. Инкубацию проводили при 37° в течение 10 мин. Реакцию прекращали добавлением 1 мл 10% раствора трихлоруксусной кислоты.

Определяли активность $\text{Mg}^{++}\text{Na}^+\text{K}^+$ АТФазы и Mg^{++} АТФазы, которую измеряли при полном катионном составе реакционной смеси, но при наличии 1×10^{-4} раствора строфантина К. По разнице между этими двумя величинами вычисляли Na^+K^+ АТФазную активность, угнетаемую строфантином.

Ферментную активность выражали в *мкмоль* фосфора на 1 *мг* белка в час. Содержание белка определяли по [20], фосфора — по [16]. Результаты обрабатывали методом вариационной статистики по [11].

Результаты исследований и их обсуждение

Наблюдения показали, что с углублением эфирного наркоза артериальное давление постепенно снижалось, уменьшались частота и амплитуда дыхательных экскурсий, ослабевала деятельность сердца. В этих условиях отмечались признаки торможения биоэлектрической активности исследуемых структур головного мозга. В первую очередь признаки замедления волновой активности наблюдались в медиальном таламусе, а по мере дальнейшего увеличения концентрации эфира в крови в реакцию вовлекались КГМ и центр дыхания.

Сравнительная активность АТФазы микросомальной фракции коры больших полушарий и таламуса в условиях глубокого эфирного наркоза (*мкмоль* Р/*мг* белка/час)

Зона мозга	Mg ⁺⁺ Na ⁺ K ⁺ АТФаза		Mg ⁺⁺ АТФаза		Na ⁺ K ⁺ АТФаза	
	контроль	эфирный наркоз	контроль	эфирный наркоз	контроль	эфирный наркоз
Сенсомоторная зона КГМ	29,44±2,38	36,93±4,6	13,22±2,34	19,16±3,06	16,23±1,31	17,75±1,75
Таламус		<0,2		<0,2		<0,5
	21,53±1,98	35,49±2,77	11,57±1,52	18,96±1,82	9,95±0,80	16,52±2,72
		<0,1		<0,01		<0,05

На 40 *мин* наркотизации концентрация эфира в артериальной крови составляла 157,31±17,13 *мг*%, уровень артериального давления 50 *мм* рт. ст. (ниже исходного на 47%, *p*<0,05), частота и амплитуда дыхательных экскурсий уменьшались на 31,5% (*p*<0,05) и 72,6% (*p*<0,05), соответственно. На ЭКГ амплитуда зубца *R* снижалась на 16,2%, интервал *PQ* удлинился на 21,5%.

Такие изменения АД, дыхания, сопровождались изменениями биопотенциалов исследуемых отделов головного мозга. Биоэлектрическая активность характеризовалась преобладанием медленноволновой активности при одновременном уменьшении количества быстрых колебаний. На ЭКоГ количество бета- и альфа-волн уменьшилось, соответственно, на 81,5% (*p*<0,05) и 11,2% (*p*<0,05), амплитуда — на 74,3% (*p*<0,05) и 42,4% (*p*<0,05). В несколько раз повысились количество и амплитуда дельта-волн. Число и амплитуда бета-волн уменьшились на 73,6% (*p*<0,05) и 43,2 (*p*<0,05). В два раза возросло число дельта-волн.

Анализ данных, приведенных в таблице, показал, что общая АТФазная активность микросом изучаемых отделов головного мозга при глубоком эфирном наркозе проявляет тенденцию к повышению. Na⁺K⁺АТФазная активность микросом в этих отделах мозга как в контроле, так и при эфирном наркозе неодинакова. У интактных животных активность Na⁺K⁺АТФазы в КГМ выше, чем в таламусе, и, составляет, соответственно, 16,23±1,31 и 9,95±0,80 *мкмоль* Р/*мг* белка/час. В условиях глубокого эфирного наркоза при концентрации эфира в артериальной крови 157,31±17,13 *мг*% это соотношение сохраняется, хотя степень его выраженности несколько уменьшается. В КГМ Na⁺K⁺АТФазная активность при этом составляла 17,75±1,75 *мкмоль* Р/*мг* белка/час, т. е. по сравнению с контролем существенно не изменилась (*p*<0,05). В таламусе она составила 16,52±2,72 *мкмоль* Р/*мг* белка/час. По сравнению с контрольным уровнем Na⁺K⁺АТФазная активность микросом таламуса возросла на 66% (*p*<0,05).

При проведении наших экспериментов мы поставили задачу выяснить соотношение между активностью Na⁺K⁺АТФазы в КГМ и таламусе в условиях глубокого эфирного наркоза. Наши наблюдения показали, что у интактных животных активность Na⁺K⁺АТФазы в микросомах КГМ выше, чем в таламусе. Эти факты согласуются с

данными Гармони и соавт. [18], Фэна и Коута [15], которые показали, что $\text{Na}^+\text{K}^+\text{АТФ}$ -азная активность в КГМ выше, чем в подкорковых структурах.

В наших экспериментах при концентрации эфира в артериальной крови $157,31 \pm 17,13 \text{ мг}\%$, снижении уровня АД в два раза, угнетении дыхания резко нарушается кровоснабжение головного мозга, значительно деформируется биоэлектрическая активность исследуемых отделов мозга. В этих условиях $\text{Na}^+\text{K}^+\text{АТФ}$ -азная активность, по сравнению с контролем, в КГМ существенно не изменилась, а в таламусе возросла на 66%, что согласуется с данными Левита [19], установившего, что фторотан и энфлюран в клинических концентрациях не изменяют активность $\text{Na}^+\text{K}^+\text{АТФ}$ -азы в КГМ белых крыс. Вопрос о действии этих наркотиков на $\text{Na}^+\text{K}^+\text{АТФ}$ -азную активность подкорковых центров оставался открытым.

Полученные нами факты о повышении АТФ -азной активности в таламусе при эфирном наркозе согласуются с данными Вагина и Коврижных [14], которые наблюдали повышение АТФ -азной активности в головном мозге крыс в условиях однократного тиопенталового наркоза. К сожалению, эти авторы исследовали ферментную активность целого мозга животных без учета сравнительной активности $\text{Na}^+\text{K}^+\text{АТФ}$ -азы в КГМ и подкорковых центрах. Между тем, для понимания природы наркотического торможения ЦНС эти данные необходимы.

Можно предположить, что активность $\text{Na}^+\text{K}^+\text{АТФ}$ -азы в КГМ и таламусе в терминальной фазе наркоза связана с особенностями энергообмена этих отделов мозга. В условиях гипоксии, которая наблюдается в терминальной фазе наркоза, $\text{Na}^+\text{K}^+\text{АТФ}$ -азная активность в КГМ изменяется несущественно, в то время как в таламусе, где преобладают анаэробные процессы энергообмена, эта активность повышается.

Выводы

1. В контроле и при эфирном наркозе $\text{Na}^+\text{K}^+\text{АТФ}$ -азная активность в микросомах сенсомоторной зоны КГМ выше, чем в таламусе.
2. При концентрации эфира в артериальной крови $157,31 \pm 17,13 \text{ мг}\%$ активность $\text{Na}^+\text{K}^+\text{АТФ}$ -азы в КГМ изменяется несущественно, а в таламусе повышается.

Литература

1. Адрианов О. С., Меринг Т. А. Атлас мозга собаки.— М.: Медгиз, 1959.— 236 с.
2. Батрак Г. Е. О роли больших полушарий головного мозга в регуляции адаптационно-приспособительных реакций организма.— Днепропетровск, 1970.— 25 с.
3. Батрак Г. Е. Проблема обезболивания.— Киев: Госмедиздат УССР, 1957.— 202 с.
4. Батрак Г. Е., Гутина М. А. Влияние эфирного наркоза на дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий различных отделов головного мозга.— Фармакол. и токсикол., 1953, 36, № 4, с. 405—406.
5. Батрак Г. Е. О соотношении между центрами и периферией при действии адреналина на кровяное давление: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.— Днепропетровск, 1941.
6. Батрак Г. Е., Зленко Е. Т., Неруш П. А. Зависимость реакции ЦНС собак на наркотики от уровня онтогенетического развития.— Материалы II съезда фармакол. УССР. Киев: Здоров'я, 1978, с. 13—14.
7. Батрак Г. Е. Боль, шок, наркоз.— Киев: Здоров'я, 1965.— 213 с.
8. Батрак Г. О., Доронин О. Г., Зленко О. Т., Неруш П. О. Про співвідношення між напругою потенціалів та енергетичним обміном у великих півкулях при введенні анальгетиків.— Матеріали IX з'їзду Укр. фізіол. товариства. Запоріжжя, 1972, с. 20.
9. Батрак Г. Е., Бондарь В. К., Гутина М. А., Доронин О. Г., Зленко Е. Т. Реактивность ЦНС в условиях наркоза. Современные проблемы фармакологии.— Материалы III съезда фармакологов СССР. Киев, 1971, с. 20—21.
10. Батрак Г. Е., Ткач Ю. И., Филонов В. Т., Хрусталева С. И., Ярош А. К. О сравнительной реактивности различных отделов мозга и мозжечка в условиях наркоза.— Тезисы докл. «Действие нейротропных средств на нервную и гормональную регуляцию», Ленинград, 1968, с. 22—28.
11. Вагин Ю. Е., Коврижных В. А. Хемилюминесценция при гидролизе АТФ АТФ -азой головного мозга крыс при действии на них агентов наркотической природы.— Фармакол. и токсикол., 1977, № 1, с. 28—32.
12. Монцевичюте-Эрингене Е. В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе.— Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1964, 13, № 4, с. 71—78.

13. *Неруш П. А.* Влияние эфирного наркоза на энергообмен мозга собак в онтогенезе.— Соврем. вопр. клинич. и теоретич. медицины. 33 итоговая научн. конф. Днепропетровского мед. ин-та. Днепропетровск, 1972, с. 169—170.
14. *Arduini A., Arduini M.* Effects of drugs and metabolic alteration on the brain stem arousal mechanism.— J. Pharm. and Expt. Therap, 1954, **110**, p. 76—85.
15. *Fahn S., Cote L. J.* Regional distribution of sodium-potassium activated adenosine triphosphatase in the brain of the rhesus monkey.— J. Neurochemistry, 1968, **15**, p. 433—436.
16. *Fiske C. H., Subbarow Y.* The colorimetric determination of phosphorus.— J. Biol. chem., 1925, **66**, p. 375—400.
17. *French J. D., Verzeano M. D., Magoun H. W.* Neural basis of anesthetic state.— A. M. A. Arch. Neurol., Pcs., 1953, **69**, p. 519—522.
18. *Harmony T., Holgren R., Urbay C.* Na⁺ K⁺ ATPase distribution on the brain of the rabbit.— Brain Res., 1967, **42**, N 5, p. 109—111.
19. *Jerry D., Levitt B.* The effects of halothane and enflurane on rat brain synaptosomal sodium—potassium—activated adenosine triphosphatase.— Anesthesiology, 1975, **42**, N 3, p. 267—274.
20. *Lowry O. H., Posebrough N. J., Farr A. L., Randall R. L.* Protein measurement with the Folinphenol reagent.— J. Biol. Chem., 1951, **193**, p. 265—276.

Кафедра фармакологии
Днепропетровского медицинского института

Поступила в редакцию
13.VII 1978 г.

УДК 612.323.5:612.327

В. И. Малюк, С. Д. Гройсман, Л. М. Киреева

ВЛИЯНИЕ СУКЦИНАТА НАТРИЯ НА МОТОРНУЮ И СЕКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА

Янтарная кислота является звеном в цикле трикарбоновых кислот Кребса, обеспечивающем энергетические нужды организма. Будучи естественным легко окисляющимся, нетоксичным метаболитом, сукцинат натрия, по [1, 2] ослабляет отрицательные последствия воздействия на организм ряда токсических веществ (барбитураты, ряд тератогенов), рентгеновского облучения, стрессорных состояний, т. е. обладает свойствами неспецифического адаптогена. Это делает перспективным использование сукцината натрия в клинике для устранения побочного действия лекарственных средств и для стимуляции реконвалесценции у инфекционных больных. Поскольку побочные эффекты лекарственных средств очень часто проявляются в виде нарушения функций пищеварительной системы, представляет интерес выяснить, как влияет сукцинат натрия на желудочно-кишечный тракт. В условиях хронического эксперимента этот вопрос не изучался. В опытах *in vitro* на лягушках [3] и *in situ* на кроликах [4] было показано, что сукцинат натрия восстанавливает способность предварительно истощенной слизистой оболочки желудка вновь секретировать HCl.

Методика исследований

Исследования проводили на собаках с фистулами желудка по Басову—Павлову и с фистулами двенадцатиперстной кишки по Якубовичу. Изучали влияние введения в желудок 10 мл 7,5, 15, и 30% раствора сукцината натрия на секреторную и моторную функции желудка. Было проведено 40 исследований секреторной функции и 40 исследований моторной функции желудка.

При исследовании секреторной функции желудка у собак натошак промывали желудок теплой водой и спустя 20—30 мин собирали четыре порции желудочного содержимого с интервалом 15 мин. Затем в желудок вводили сукцинат натрия и, выждав 15—20 мин, снова начинали забор желудочного содержимого каждые 15 мин. До забора первой порции раствор сукцината натрия эвакуировался из желудка. Это было видно из того, что при открывании желудочной фистулы желудочное содержимое не выплескивалось, а выходило постепенно. Кроме того, pH сукцината натрия нейтрально, а pH первого и последующих заборов желудочного содержимого не превышало 1,5—2,0. Определяли объем каждой порции желудочного содержимого. Дебит свободной соляной кислоты рассчитывали на основании результатов титрования желудочного сока 0,1 н. едким натром до pH 7. Кроме того, сукцинат натрия вводили внутривенно и внутрикишечно из расчета 200 мг/кг.