

Статьи

УДК 616.831—001:547.466—08

В. А. Розанов, В. А. Цепколенко, М. В. Левицкий,
И. М. Галич, А. Я. Розанов, А. П. Король, Б. А. Насибуллин

Экспериментальное обоснование способа фармакометаболической защиты мозга от гипоксии при тяжелой черепно-мозговой травме

В эксперименте показано, что комплекс функционально связанных витаминов, включающий тиамин, липоат, D-пантотенат, никотинат и рибофлавин в «пируватдегидрогеназных» соотношениях снижает угнетение активности дегидрогеназ α -кетокислот в мозгу и печени при тиопенталовом наркозе, усиливает поступление $[^{35}\text{S}]$ -липоата в мозг и снижает острую токсичность тиопенталанатрия (ТпНа). Этот же комплекс (в котором тиамин, пантотенат и рибофлавин заменены на соответствующие коферментные формы), дополненный компонентами, стимулирующими функцию ГАМК-шунта мозга (пиридоксальфосфат, глутамат, α -кетоглутарат, ГАМК), при введении крысам с тяжелой черепно-мозговой травмой на фоне пролонгированного действия тиопенталового наркоза (барбитуровой защиты) улучшает восстановление мозговых функций, что сопровождается нормализацией кетоглутаратдегидрогеназной активности, поддержанием функции ГАМК-шунта и снижением содержания ГАМК и ГЛ в мозгу. Полученные результаты обосновывают целесообразность использования витаминно-коферментно-метаболического комплекса в острый период травматической болезни мозга с целью повышения эффективности антигипоксического действия ТпНа и коррекции его нежелательных метаболических эффектов.

Введение

Ишемия и сопутствующая ей гипоксия, вызванные нарушением кровоснабжения «переходной зоны» очага повреждения, — основные патогенетические звенья необратимых повреждений мозга при тяжелой черепно-мозговой травме (ТЧМТ) [2, 4, 8]. В связи с этим актуальной задачей является разработка способов фармако-метаболической защиты мозга от гипоксии в острый период ТЧМТ. В последнее время в комплексной терапии острого периода тяжелой травматической болезни мозга широкое распространение получила длительная (в течение 3—5 сут) инфузия тиопенталанатрия (ТпНа) в дозах, вызывающих наркотический эффект и ТпНа в сочетании с гамма-оксимасляной кислотой (ГОМК) [4, 18]. Терапевтический эффект ТпНа при ТЧМТ, как полагают [7], обусловлен торможением окислительных реакций в ткани мозга, снижением продукции лактата, ограничением внутриклеточного тока Ca^{2+} и вызываемой им фосфолипазной и протеазной деструкции, благоприятными гемодинамическими сдвигами в очаге ушиба, купированием гиперактивности симпатoadренальной системы. Особое внимание уделяется улучшению кровоснабжения «переходной зоны» очага ушиба (зоны размножения мозга) и снижению потребления

© В. А. РОЗАНОВ, В. А. ЦЕПКОЛЕНКО, М. В. ЛЕВИЦКИЙ, И. М. ГАЛИЧ,
А. Я. РОЗАНОВ, А. П. КОРОЛЬ, Б. А. НАСИБУЛЛИН, 1991

O₂ мозгом при лечебном барбитуровом наркозе [2, 4, 7]. В то же время угнетение реакций окисления в митохондриях, наблюдаемое при травме [7], нуждается в коррекции для улучшения утилизации того минимума O₂, который поглощается мозгом в условиях барбитурового наркоза. С этой целью может быть применен комплекс функционально связанных витаминов (КФСВ), участвующих в качестве коферментов в определенных молярных соотношениях в регуляции окисления пирувата митохондриями [11, 12]. С одной стороны, принципиально важным является соблюдение «пируватдегидрогеназного» соотношения компонентов, соответствующего их естественному соотношению в составе мультиэнзимных комплексов дегидрогеназ α -кетокислот, что обеспечивает кооперативность эффектов при транспорте витаминов через биомембраны и повышает эффективность утилизации пирувата митохондриями [11, 12]. С другой стороны, представляется перспективной направленная регуляция ГАМК-шунта, играющего компенсаторную роль в метаболизме мозга при гипоксии [16, 21].

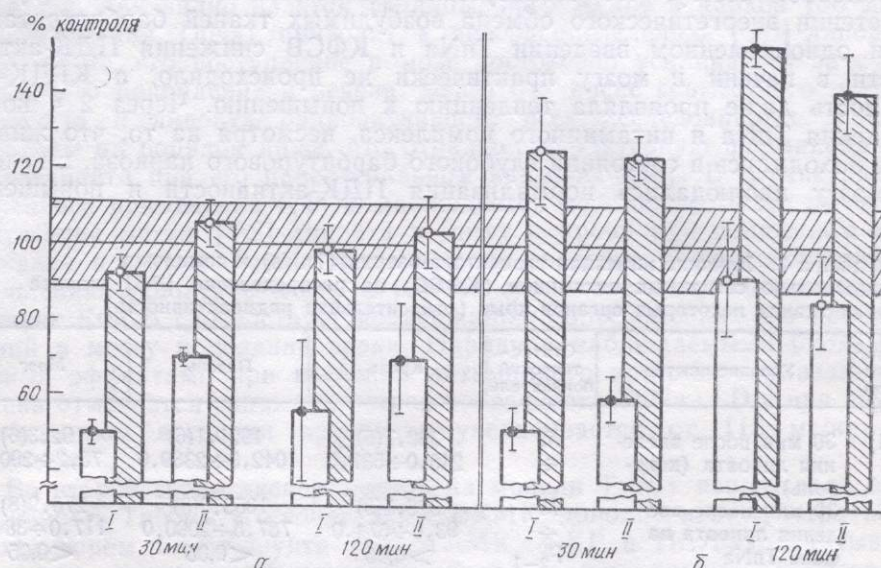
Цель работы — обосновать необходимость комплексного подхода к защите мозга от гипоксии в острый период ТЧМТ, основанного на применении ТпНа в сочетании с факторами метаболитной терапии.

Методика

Объектом исследования служили крысы линии Вистар массой 200—240 г обоего пола. В общей сложности в работе использовано 160 животных. В первой серии экспериментов изучали модифицирующее влияние КФСВ, включающего тиамин-хлорид, липоат, D-пантотенат-Са, никотинат и рибофлавин (1; 4,5; 10; 7,5; 1 мг/кг соответственно) в соотношениях 1:15:25:40:5 соответственно на некоторые метаболические эффекты ТпНа (100 мг/кг внутривентриально) и на распределение [³⁵S]-липоата в организме при тиопенталовом наркозе. С этой целью через 30 и 120 мин после введения тиопентала (1-я группа) и после одновременного введения ТпНа и КФСВ (2-я группа) животных забивали, извлекали головной мозг и печень, получали митохондриальную фракцию и после ее разрушения замораживанием—оттаиванием определяли пируват- и кетоглутаратдегидрогеназную (ПДК и КГДК соответственно) активность с помощью модифицированной нами традиционной методики [5, 13]. При изучении распределения [³⁵S]-липоата (синтезирован в изотопной лаборатории Одесского госуниверситета им. И. И. Мечникова) последний (4,6 мг/кг) вводили внутримышечно одновременно с внутривентриальным введением ТпНа (100 мг/кг) и через 30 и 3 600 мин после введения забивали животных и определяли радиоактивность крови, печени и мозга по стандартной методике, используя отечественный газопоточный счетчик «Протока» 2154-1-1 М. Отдельно регистрировали летальность животных при введении ТпНа (самостоятельно и в сочетании с комплексом витаминов) и рассчитывали LD₅₀ для ТпНа с помощью пробит-метода [15].

Во второй серии экспериментов изучали эффективность применения только ТпНа и в сочетании с витаминно-коферментно-метаболитным комплексом (ВКМК), включающим кокарбоксилазу, липоат, 4-фосфопантотенат-На, никотинат, флавиномононуклеотид, пиридоксальфосфат (ПАЛФ), α -кетоглутарат (α -КГ), гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и глутамат (ГЛ) в молярных соотношениях — 1:15:25:40:5:6,5:65:275:90 и дозах — 0,7; 4,5; 11; 7,5; 3,5; 3; 15; 50 и 20 мг/кг соответственно при экспериментальной ТЧМТ. Дозированную травму наносили под кратковременным фторотановым наркозом. Животных наркотизировали в замкнутой камере вместимостью 1,5 л, через которую пропускали фторотано-воздушную смесь скоростью 2,5—3 л/мин (критерием эффективности наркоза считали боковое положение), после достижения наркотического состояния животных выдерживали в камере еще 5—10 с. Общая продолжительность пребывания в состоянии наркоза составляла 1,5—2 мин, в течение которых осуществляли фиксацию

в станке и наносили дозированную травму посредством удара свободно падающим грузом (сила удара 0,46 Дж, площадь бойковой части 0,45 см²). Подробно условия травмирования, клинические проявления травмы описаны ранее [14]. Контролем служили животные, подвергнутые мнимому травмированию (кратковременная фиксация в станке под фторотановым наркозом). На 3-и сутки после травмы и ежедневного двукратного (в 8 и 19 ч) введения ТпНа (40—50 мг/кг) и ВКМК животных забивали и в ткани головного мозга определяли ПДК- и КГДК-



Влияние тиопентала натрия (незаштрихованные столбики) и комплекса функционально-связанных витаминов (заштрихованные столбики) на пируватдегидрогеназную активность (а) и кетоглутаратдекарбоксилазную активность (б) в головном мозгу (I) и печени (II) крыс.

активность феррицианидным методом [20], аспартат (АСТ)- и аланинаминотрансферазную (АЛТ)-активность, как рекомендовано в руководстве [5], а также состояние ГАМК-шунта. С этой целью определяли глутаматдекарбоксилазную (ГДК)- и ГАМК-трансаминазную (ГАМК-Т)-активность, используя методы Промышлова и соавт. [9] и Сытинского и соавт. [17], а также содержание ГАМК и ГЛ с помощью хроматографии на бумаге. В ходе исследования вели наблюдения за отдельными группами животных, защита мозга от гипоксии у которых осуществлялась с помощью ТпНа и его сочетания с ВКМК. В течение 14 сут учитывали летальность в острый период травмы, меру неврологического дефицита, двигательную активность в «открытом поле» и на 15-е, 16-е сутки — условнорефлекторную деятельность по формированию условного оборонительного рефлекса активного избегания с помощью «челночной камеры» [10]. Затем животных декапитировали, головной мозг извлекали, фиксировали в 10%-ном формалине, заливали в парафин, готовили срезы (18 мкм) и окрашивали гематоксилин-эозином для обзорных целей и галлоцианином по Эйнарсону для морфометрических исследований. При морфометрии в пяти случайно выбранных полях зрения срезов коры головного мозга крыс подсчитывали общее число (плотность) нейронов, а также число нормо-, гипо- и гиперхромных нейронов.

Результаты экспериментов обрабатывали статистически с применением критерия t Фишера — Стьюдента и непараметрических методов (критерия U Вилкоксона — Манна — Уитни) [13].

Результаты и их обсуждение

Как видно из рисунка (черные кружочки — $P < 0,05$, светлые кружочки — $P > 0,05$), ПДК- и КГДК-активность митохондриальной фракции печени и мозга достоверно и значительно снижалась через 30 мин после инъекции ТпНа (100 мг/кг) и составляла от 70 до 50 % контрольных значений, в зависимости от ткани. Наиболее выраженное угнетение активности комплексов дегидрогеназ кетокислот наблюдается в головном мозгу, что согласуется с известными данными [1] об угнетении энергетического обмена возбудимых тканей барбитуратами. При одновременном введении ТпНа и КФСВ снижения ПДК-активности в печени и мозгу практически не происходило, а КГДК-активность даже проявляла тенденцию к повышению. Через 2 ч после введения ТпНа и витаминного комплекса, несмотря на то, что животные находились в состоянии глубокого барбитурового наркоза, в печени и мозгу наблюдалась нормализация ПДК-активности и повышение

Таблица 1. Влияние инъекции тиопентала-натрия (ТпНа) и комплекса функционально связанных витаминов (КФСВ) на распределение [^{35}S]-липоата в крови тканях некоторых органов крыс (относительная радиоактивность)

Номер серии опыта	Условие опыта	Статистический показатель	Кровь	Печень	Мозг
1	30 мин после введения липоата (контроль)	M ÷	339,7(6) 245,0÷537,0	1921,1(6) 1042,5÷2389,0	192,3(6) 75,2÷290,4
2	30 мин после введения липоата на фоне ТпНа	M ÷ P_{2-1}	328,5(8) 93,6÷574,0 >0,05	1353,0(8) 787,5÷2090,0 <0,05	270,9(8) 117,0÷384,0 <0,05
3	3 600 мин после введения липоата на фоне ТпНа	M ÷ P_{3-2}	28,2(5) 11,9÷38,1 <0,001	214,5(5) 187,0÷249,0 <0,001	14,2(7) 7,4÷22,1 <0,001
4	3 600 мин после введения липоата на фоне ТпНа и КФСВ	M ÷ P_{4-3}	52,0(9) 21,0÷88,2 <0,05	142,3(10) 90,7÷224,5 <0,01	22,4(20) 9,2÷37,4 <0,05

Примечания: в скобках — число опытов; здесь и в табл. 2 при Р приведены номера сравниваемых серий.

Таблица 2. Состояние ГАМК-шунта и связанных с ним процессов в ткани травмированного черепа (ТЧМТ) и защиты мозга от гипоксии с помощью длительной инфузии комплексом (ВКМК), мкмоль·г⁻¹·мин⁻¹·г⁻¹ ткани

Номер серии опыта	Условие опыта	Статистический показатель	Исследуемый	
			ПДК	КГДК
1.	Контроль (минимальное травмирование)	n M ±m	23 0,118 0,008	23 0,508 0,021
2.	3-и сутки после ТЧМТ	n M ±m P_{2-1}	9 0,061 0,007 <0,001	9 0,341 0,136 <0,001
3.	3-и сутки после ТЧМТ и ТпНа	n M ±m P_{3-2}	14 0,080 0,007 >0,05	13 0,315 0,026 >0,05
4.	3-и сутки после ТЧМТ и ТпНа с ВКМК	n M ±m P_{4-2} P_{4-3}	10 0,074 0,008 >0,05 >0,05	10 0,479 0,018 <0,05 <0,05

КГДК-активности по сравнению с контрольными значениями показателей интактных животных (см. рисунок).

Таким образом, введение витаминного комплекса, включающего пять витаминов в «пируватдегидрогеназных» молярных соотношениях на фоне барбитурового наркоза, позволяет добиться активации именно дегидрогеназ кетокислот, являющихся лимитирующими стадиями цикла трикарбоновых кислот.

Результаты оценки поступления $[^{35}\text{S}]$ -липоата в мозг, печень и кровь под влиянием ТпНа и витаминного комплекса представлены в табл. 1. Как видно из этой таблицы, погружение в наркоз (30 мин после введения ТпНа) приводит к перераспределению $[^{35}\text{S}]$ -липоата в организме, его поступление в мозг достоверно усиливается за счет сниженного накопления в печени. Через 6 ч после совместного введения ТпНа и липоата радиоактивность всех исследованных тканей в среднем на порядок ниже, что отражает характерную фармакодинамику липоата при его парентеральном введении [19]. В случае однократного применения КФСВ наблюдается достоверно более высокое содержание метки $[^{35}\text{S}]$ -липоата в мозгу и крови при сниженном содержании в печени. Таким образом, если введение ТпНа способствует накоплению липоата в мозгу в ранние сроки после его инъекции, то введение КФСВ способствует поддержанию более высоких его концентраций в мозгу в поздние сроки. Наряду с наблюдаемыми биохимическими эффектами при введении витаминного комплекса указанного состава отмечается снижение острой токсичности ТпНа: LD_{50} при внутрибрюшинном введении препарата увеличивается от 115 мг/кг до 125 мг/кг.

Во второй серии экспериментов на модели ТЧМТ испытывали эффективность ТпНа и его сочетания с ВКМК, дополненным субстратами и кофактором ГАМК-шунта (ГЛ, ГАМК, α -КГ и ПАЛФ). Учитывая нарушение гематоэнцефалического барьера при травме, некоторые витаминные факторы заменили коферментами (тиаминпирофосфат, рибофлавин-мононуклеотид), молярное количество каждого из которых было адекватно молярному количеству соответствующего витамина, или предшественниками коферментов (4-фосфопантотенат-Na). Как показали результаты наших предварительных исследований, в динамике тяжелой травматической болезни мозга в ткани травмированного полушария наблюдаются значительное угнетение активности дегидрогеназ α -кетокислот и компенсаторная активация аминотрансфераз и фермен-

ного полушария головного мозга крыс на 3-и сутки после тяжелой ушибно-пенетрантной травмы (ТпНа) и его сочетанием с витаминно-коферментно-метаболическим

показатель							
АСТ	АЛТ	ГЛ	ГДК	ГДК ₂	ГАМК	ГАМК-Т	
20	17	14	13	13	13	13	
6,611	0,780	8,124	0,176	0,045	3,312	0,228	
0,283	0,144	0,571	0,020	0,004	0,402	0,014	
10	10	10	9	10	10	10	
6,823	1,594	8,313	0,146	0,052	2,809	0,285	
0,143	0,307	0,846	0,017	0,005	0,413	0,046	
>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	>0,005	>0,05	>0,05	
10	10	9	9	10	10	10	
9,959	0,380	8,241	0,104	0,040	2,769	0,297	
0,215	0,028	0,474	0,008	0,004	0,173	0,033	
<0,001	<0,001	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	
6	6	6	6	6	6	—	
0,728	0,978	6,013	0,174	0,064	1,747	0,230	
0,589	0,316	0,254	0,011	0,004	0,153	0,016	
<0,001	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	
>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	

тов ГАМК-шунта (максимальная выраженность — на 3-и сутки после травмы) [14]. В связи с этим мы оценивали биохимические эффекты антигипоксической защиты на 3-и сутки после травмы и экспериментальной терапии. Как видно из табл. 2, применение ТпNa (2 раза в сутки по 40—50 мг/кг внутривенно) в течение первых 3 сут после ТЧМТ вызывает у животных появление в ткани травмированного полушария ряда метаболических отличий от животных, антигипоксически незащищенных. Так, если активность дегидрогеназ α -кетокислот остается пониженной, то АСТ-активность значительно и достоверно возрастает, АЛТ-активность резко снижается, отчетливо и достоверно снижается также максимальная и эндогенная ГДК-активность. При этом у животных, получавших ТпNa, как и у незащищенных, сохраняется компенсаторная активация ГАМК-Т, содержание ГЛ и ГАМК существенных изменений не претерпевает. Использование в комплексной антигипоксической защите ВКМК существенно модифицирует метаболические эффекты ТпNa при ТЧМТ (см. табл. 2). Так, отмечается достоверная активация подавленной КГДК-активности (при сохранении низких значений ПДК-активности), достоверное повышение максимальной и «эндогенной» ГДК-активности, поддержание высокой АСТ- и повышение АЛТ-активности при тенденции к снижению ГАМК-Т-активности. Существенным итогом применения ВКМК является достоверное снижение содержания ГЛ и ГАМК в ткани травмированного полушария. Учитывая, что резкое повышение содержания ГЛ и ГАМК является характерным для начальных стадий гипоксии — ишемии мозга и указывает на срыв компенсаторных механизмов обмена, а снижение, вероятнее всего, свидетельствует об усиленной утилизации их как энергетических субстратов [3, 18], полученные результаты можно расценивать как свидетельство коррекции метаболизма. Помимо биохимического обоснования этот вывод подкрепляется результатами изучения общепатологических (табл. 3) и морфометрических показателей. Как выяснилось (см. табл. 3), введение ВКМК на фоне пролонгированного действия наркоза ТпNa приводило к снижению летальности в острый период ТЧМТ, ускорению редукции неврологического дефицита, смене наблюдаемой тенденции к снижению массы животных тенденцией к ее повышению. По результатам морфометрических исследований, у защищенных животных на 16-е сутки после ТЧМТ в травмированном и контрлатеральном полушариях головного мозга отмечалось увеличение общего числа (плотности) нейронов в поле зрения от $(8,1 \pm 1,0)$ до $(14,3 \pm 1,6)$ нейронов и от $(9,1 \pm 1,1)$ до $(14,1 \pm 1,8)$ соответственно, что косвенно свидетельствует о меньшей выраженности остаточного отека нейрона и уменьшения объема межклеточного пространства. Одновременно (преимущественно в травмированном полушарии) наблюдалось увеличение числа нормо- и гипохромных нейронов за счет уменьшения числа гиперхромных. Так, если в травмированном полушарии мозга на каждые 100 нейронов выявляется 38 нормохромных, 36 гиперхромных и 26 гипохромных, то в соответствующем полушарии мозга животных после фармако-метаболической защиты от гипоксии соотношение составляет 40 нормохромных, 30 гиперхромных и 30 гипохромных. Последнее можно расценивать как увеличение доли (%) возбужденных или находящихся в переходном состоянии нейронов. Результаты оценки функционального состояния нервной системы животных (условнорефлекторной деятельности, поисково-исследовательской активности в «открытом поле») через 14 сут после ТЧМТ также свидетельствуют об улучшении сохранности высших мозговых функций в ранний посттравматический период у защищенных животных. В частности, отмечено уменьшение длительности латентного периода условной реакции активного избегания от $3,7 \pm 0,8$ с у незащищенных животных до $1,2 \pm 0,2$ с у защищенных.

Обсуждая полученные результаты, мы обратились к концепции регуляции метаболизма при ТЧМТ, развитой Промысловым [8], согласно которой коррекция энергетического метаболизма мозга может

сутки после
ие эффекты
эксперимен-
Na (2 раза
рвых 3 сут
мированного
антигипокси-
-кетокислот
достоверно
и достовер-
ность. При
ых, сохраня-
Л и ГАМК
в комплекс-
ицирует ме-
отмечается
сохранении
максималь-
АСТ- и по-
МК-Т-актив-
достоверное
ого полуша-
АМК явля-
емии мозга
а снижение,
ии их как
аты можно
омимо био-
езультатами
их показате-
е пролонги-
летальности
еского дефи-
ы животных
рических ис-
осле ТЧМТ
вного мозга
онов в поле
) до $(14,1 \pm$
ншей выра-
ема межкле-
в травмиро-
мо- и гипо-
их. Так, если
онов выявля-
х, то в соот-
ко-метаболи-
рмохромных,
ценивать как
в переходном
го состояния
ьности, поис-
через 14 сут
ости высших
защищенных
и латентного
0,8 с у неза-
к концепции
вым [8], со-
мозга может

Таблица 3. Общебиологические показатели, характеризующие эффективность сравняемых способов экспериментальной терапии при тяжелой черепно-мозговой травме (ТЧМТ)

Показатель	Срок наблюдения				Интегральная оценка состояния животных
	1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	10-сутки	
Минимальная травма (контроль)					
Изменение относительной (% исходной) массы	+0,7	Нет свед.	+2,0	0	Обычное состояние без заметных отклонений
Летальность, %	14	5,5	0	0	В первые 2—3 сут состояние тяжелое, к 4—5-м суткам — восстанавливается, затем — становится внешне нормальным
Изменение относительной массы, %	-1,0	Нет свед.	-1,0	-2,5	
Неврологический дефицит, балл	12,5	9,0	0,5	Нет свед.	
Истинная травма, леченная тиопенталом натрия — ТпNa (18 травмированных животных)					
Летальность, %	17	0	0	0	В первые 3 сут пребывают в состоянии наркоза с кратковременными светлыми промежутками, в последующем мало подвижны
Изменение относительной массы, %	-1,7	-1,0	-0,5	-1,5	
Неврологический дефицит, балл	12,0	8,0	0	Нет свед.	
Истинная травма, леченная ТпNa и витаминно-коферментно-метаболическим препаратом (23 травмированных животных)					
Летальность, %	10	0	0	0	В первые 3 сут находятся в состоянии наркоза с перерывами, в последующем состояние быстро восстанавливается, подвижны.
Изменение относительной массы, %	+0,5	+2,0	+1,5	-2,75	
Неврологический дефицит, балл	9,5	4,25	0	Нет свед.	

быть реализована посредством поддержания более высокой функциональной активности ЦНС. Эта концепция основывается на наблюдениях, в которых применение средств для наркоза после ТЧМТ приводит к еще большему подавлению нарушенного вследствие травмы энергообмена, а применение психостимуляторов дает противоположный эффект и тем самым обеспечивает метаболическую коррекцию. Следует подчеркнуть, что и в наших экспериментах применение ТпНа при ТЧМТ приводило к еще большему угнетению КГДК-активности, однако нами выявлено, что ТпНа обеспечивает поддержание повышенной ГАМК-Т-активности, что указывает на ускоренную утилизацию ГАМК. В то же время, одновременное применение ВКМК на фоне метаболической дезорганизации, обусловленной ТЧМТ, модифицирует метаболические эффекты ТпНа, в частности, нормализует КГДК-активность, поддерживает работу ГАМК-шунта, ускоряя расхождение ГАМК и ГЛ. Таким образом, при сохранении положительных эффектов ТпНа (улучшение кровоснабжения «переходной зоны» очага ушиба головного мозга, ограничение стресс-реакции, общее снижение энергетических затрат) достигается дополнительная метаболическая коррекция. При этом становится эффективнее экспериментальная терапия, что в целом свидетельствует о целесообразности использования сочетания фармакологических и метаболических препаратов и обосновывает возможность их применения в клинике.

V. A. Rozanov, V. A. Tsepkolenko, M. V. Levitsky,
I. M. Galich, A. Ya. Rozanov, A. P. Korol, V. A. Nasibullin

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE METHOD OF PHARMACO-METABOLIC BRAIN PROTECTION AGAINST HYPOXIA WITH SEVERE CRANIOCEREBRAL INJURY

The experiment has shown that a complex of functionally related vitamins including thiamine, lipoate, D-pantothenate, nicotinate and riboflavine in «pyruvate-dehydrogenase» ratios decreases inhibition of the activity of α -keto acid dehydrogenases in the brain and liver with thiopental anesthesia, intensifies arrival of [35 S]-lipoate to the brain and decreases acute toxicity of sodium thiopental (TnNa). The same complex (where thiamine, pantothenate and riboflavine are substituted by the corresponding coenzyme forms) complemented by the components stimulating the function of GABA-bypath of the brain as administered to rats with serious craniocerebral injury on the background of prolonged anaesthesia effect improves recovery of the brain functions, that is followed by normalization of ketoglutarate-dehydrogenase activity, maintenance of GABA-bypath function and by a decrease of GABA and glutamate content in the brain. The results obtained substantiate the advisability to use vitamin-coenzyme-metabolic complex in the acute period of traumatic brain disease aimed to increase efficiency of the antihypoxic TnNa effect and to correct its undesirable effects.

N. I. Pirogov Medical Institute, Ministry of Public Health
of the Ukrainian SSR, Odessa;
All-Union Research Institute of Water Transport,
Ministry of Public Health of the USSR,
I. I. Mechnikov University, Odessa

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Архипов В. И., Буданцев А. Ю. Изменения энергетического состояния мозга при фармакологических воздействиях // Фармакол. и токсикол.—1986.—49, № 3.—С. 115—119.
2. Зотов Ю. В., Кондаков Е. Н., Харитонов К. И. и др. Локальный кровоток и метаболизм в области очага размножения головного мозга // Журн. выпр. нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко.—1983.—№ 3.—С. 6—10.
3. Коменгони П. А. Биохимические аспекты ишемии головного мозга // Патол. физиология и эксперим. терапия.—1980.—24, № 5.—С. 79—84.
4. Маневич А. З., Потапов А. А., Брагина Н. Н. Патофизиологические основы интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы // Вестн. АМН СССР.—1986.—6.—С. 60—64.

5. Маслова 15, № 5.
6. Методы Ленинград.
7. Миротв...
8. Промысл...
9. Промысл...
10. Раевский С. 284—
11. Розанов торых ф № 3.—С
12. Розанов процесс
13. Розанов назного журн.—
14. Розанов ГАМК-ш говой тр С. 11—1
15. Сепетлис Медици
16. Сытинск ной сист
17. Сытинск ксилазы мозга // 78.
18. Усенко лой чере логическ 1987.—М
19. Халмура ных вита
20. Gubler C 1961.—2
21. Benzi B. cinate cy P. 193—

Всесоюз. на гиены вод М-ва здраво

УДК 612.112.93

Ф. Б. Шапи

Влияние на секре при им

У крыс в зацией, зн клеток, и в 4 раза. дается в т время выс рокиноват 150 ед/200 15 мин им

© Ф. Б. Шапи

ISSN 0201-84

кой функцио-
на наблюде-
ИМТ приводит
равмы энерго-
оложный эф-
цию. Следует
е ТпНа при
тивности, од-
е повышенной
зацию ГАМК.
не метаболи-
ет метаболи-
К-активность,
вание ГАМК
эффектов ТпНа
ба головного
нергетических
орекция. При
что в целом
ния фармако-
возможность

IA WITH

amins including
ate-dehydrogena-
ses in the brain
o the brain and
(where thiami-
oenzyme forms)
ath of the brain
ground of pro-
hat is followed
of GABA-bypath
The results ob-
plex in the acu-
ntihypoxic TnNa

ния мозга при
— 49, № 3.—

овоток и мета-
р. нейрохирур-

Патол. физио-

основы интен-
ССР.— 1986.—

. Т. 37. № 5

5. Маслова М. Н., Сытинский И. А. // Патол. физиол. и эксперим. терапия.— 1971.— 15, № 5.— С. 88—92.
6. Методы биохимических исследований / Под ред. М. И. Прохоровой.— Л.: Изд-во Ленинград. ун-та, 1982.— 272 с.
7. Миротворская Г. Н., Кирсанова А. К. Влияние барбитуратов на устойчивость мозга к гипоксии // Анестезиол. и реаниматол.— 1983.— № 3.— С. 63—72.
8. Промыслов М. Ш. Обмен веществ в мозге и его регуляция при черепно-мозговой травме.— М.: Медицина, 1984.— 84 с.
9. Промыслов М. Ш., Соловьева Т. В., Анискина Р. И. Особенности обмена γ -аминобутирата в опухолях мозга // Вопр. мед. химии.— 1968.— 14, № 6.— С. 619—622.
10. Раевский К. С., Харламов А. Н. // Фармакология и токсикология.— 1980.— № 3.— С. 284—288.
11. Розанов А. Я. Значение биомембран в метаболизме и реализации действия некоторых функционально связанных витаминов // Укр. биохим. журн.— 1970.— 42, № 3.— С. 302—308.
12. Розанов А. Я., Дьяченко Л. Ф., Тоцкий В. Н. и др. Митохондрии (ферментативные процессы и их регуляция).— М.: Наука, 1976.— С. 131—134.
13. Розанов В. А., Пархоменко Ю. М. Активность пируват- и кетоглутаратдегидрогеназного комплексов в различных отделах головного мозга крыс // Укр. биохим. журн.— 1987.— 59, № 1.— С. 29—34.
14. Розанов В. А., Цепколенко В. А., Левицкий М. В. и др. О компенсаторной функции ГАМК-шунта в энергетическом метаболизме мозга при дозированной черепно-мозговой травме // Журн. вопр. нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко.— 1988.— № 5.— С. 11—15.
15. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях.— М.: Медицина, 1986.— 419 с.
16. Сытинский И. А. Гамма-аминомасляная кислота в деятельности центральной нервной системы.— Л.: Наука.— 200 с.
17. Сытинский И. А., Бернштам В. А., Прияткина Т. Н. Активность глутаматдекарбоксилазы и содержание гамма-аминомасляной кислоты в разных отделах головного мозга // Нервная система.— Л.: Изд-во Ленинград. ун-та, 1967.— Вып. 8.— С. 73—78.
18. Усенко Л. В., Клигуненко Е. Н. Обмен биогенных аминов в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы при использовании в комплексном лечении фармакологической защиты головного мозга от гипоксии // Анестезиол. и реаниматол.— 1987.— № 1.— С. 44—49.
19. Халмурадов А. Г., Тоцкий В. Н., Чаговец Р. В. Мембранный транспорт коферментных витаминов и коферментов.— Киев: Наук. думка, 1982.— 280 с.
20. Gubler C. J. Studies on the physiological functions of thiamine // J. Biol. Chem.— 1961.— 236, N 12.— P. 3112—3129.
21. Benzi B., Pastoris O., Dossena M. Relationship between γ -aminobutyrate and succinate cycles during and after cerebral ischemia // J. Neurosci. Res.— 1982.— 7, N 2.— P. 193—201.

Всесоюз. науч.-исслед. ин-т
гигиены водн. транспорта
М-ва здравоохранения СССР, Одесса

Материал поступил
в редакцию 24.09.90

УДК 612.112.93—06.612.115.3

Ф. Б. Шапиро, Б. А. Умарова, Т. Н. Дугина, С. М. Струкова

Влияние экзогенного гепарина на секреторный статус тучных клеток крысы при иммобилизационном стрессе

У крыс в стрессорной ситуации, вызванной 60-минутной иммобилизацией, значительно возрастает высвобождение гепарина из тучных клеток, и соответственно индекс их насыщения гепарином снижается в 4 раза. Наибольшая секреторная активность тучных клеток наблюдается в течение первых 30 мин иммобилизации. Установлено, что в это время высвобождение гепарина происходит путем гранулолизиса (мерокриновая секреция). У крыс, получивших гепарин (15 или 150 ед/200 г), секреция гепарина тучными клетками в течение первых 15 мин иммобилизации происходит так же интенсивно, как и у контроль-

© Ф. Б. ШАПИРО, Б. А. УМАРОВА, Т. Н. ДУГИНА, С. М. СТРУКОВА, 1991