

В. М. САМВЕЛЯН, Н. М. ОГАНЕСЯН, М. А. ВАРОСЯН

ИЗМЕНЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ ГЕМАТО-ЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО И ГИСТО-ГЕМАТИЧЕСКИХ БАРЬЕРОВ ПОСЛЕ ЗАКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) является сложным комплексом физиологических механизмов и анатомических структур, осуществляющим не только защитные, но и регуляторные, трофические функции отдельных органов и систем, направленным на поддержание постоянства внутренней среды—гомеостаза [8, 9, 19, 21 и др.].

Велико значение гемато-энцефалического барьера при различных формах церебральной патологии, и особенно при закрытой черепно-мозговой травме и отеке-набухании головного мозга [2, 4—6, 10, 26].

Нами было отмечено, что среди многих веществ, обладающих различным фармакологическим действием (холинолитическим, холиномиметическим, адренолитическим, адреномиметическим, антигистаминным, противовоспалительным и т. д.), наибольшую активность на экспериментальных моделях травматического и осмотического отека мозга проявил препарат № 7351 (диэтиламинопропиловый эфир дифенилизопропоксикусусной кислоты), обладающий выраженным мускаринолитическим эффектом [15—18].

Мы сочли целесообразным изучить влияние препарата № 7351 на проницаемость ГЭБ, как одного из возможных механизмов противоотечного действия препарата. Одновременно интересно было проследить, как изменяется проницаемость других тканевых барьеров, в частности барьеров сердца и печени.

Методика. Проницаемость ГЭБ у интактных и у животных с закрытой черепно-мозговой травмой изучали при помощи введения радиоактивного изотопа фосфора— P^{32} (в составе двузамещенного фосфорнокислого натрия).

Опыты проводили на 3-х группах крыс (по 10 в каждой) весом 100—130 г, которым радиофосфор вводили в дозе 4 мкюри на 100 г веса внутрибрюшинно. Радиоактивность мозговой ткани определяли спустя один час после введения в организм.

Первая группа крыс служила контролем.

Второй группе крыс наносили закрытую черепно-мозговую травму по методике Г. Н. Кассиля [9]. После травмы животные на несколько секунд теряли сознание, у некоторых развивались клонические судороги.

Третьей группе крыс в течение трех дней профилактически вводили

внутримышечно препарат № 7351* в дозе 10 мг/кг (ранее установленная терапевтическая доза). Четвертую инъекцию делали за 10—15 мин. до травмы.

Животных декапитировали через час, мозг промывали в физиологическом растворе; удаляли видимые сосуды, высушивали фильтровальной бумагой, измельчали до гомогенной кашицы и наносили на мишень из алюминиевой фольги. Радиометрию сырых навесок проводили в «толстом» слое на установке ПП-8 («Волна»), при помощи торцового счетчика Т-БФЛ-25. По формуле прямой пропорциональной зависимости «толстых» слоев стандарта и препарата высчитывали удельную радиоактивность препарата. Одновременно проводили радиометрию проб крови, размельченных тканей сердца. Из каждого органа готовили по 3 мишени. Опыты проведены на группе из 30 крыс.

Результаты опытов. Результаты проведенных экспериментов приведены в табл. 1 и на рис. 1, 2. В таблице представлена удельная радиоак-

Таблица 1

Изменение проницаемости ГЭБ при закрытой черепно-мозговой травме
и после лечения препаратом № 7351

Группы животных	Удельная радиоактивность в имп/мин					Проницаемость в ‰
	М	$\pm m$	σ	t	P	
Контрольные	1015	± 130	147	—	—	100
Травма	1317	± 193	217	2,8	$P < 0,002$	129,8
Леченные	1067	± 88	100	2,57	$P < 0,01$	105

тивность мозга интактных крыс (1015 ± 130) через 1 час после травмы (1317 ± 193) и группы крыс, в течение трех дней получающих препарат № 7351 (1067 ± 88). Отчетливо видно повышение радиоактивности после травмы по сравнению с интактными животными, т. е. повышение проницаемости ГЭБ (данные статистически достоверны $P < 0,002$). Не менее отчетливо снижение проницаемости ГЭБ после профилактического применения препарата № 7351 ($P < 0,01$).

Таким образом, становится очевидным, что после закрытой черепно-мозговой травмы проницаемость ГЭБ для меченого фосфора повышается на 29,8%. Профилактическое введение препарата снижает повышенную проницаемость на 24,8%, т. е. проницаемость после лечения при нанесении травмы повышается всего на 5%.

Определение радиоактивности миокарда животных показало, что после черепно-мозговой травмы его проницаемость тоже возрастает, но не так отчетливо, как в мозге: радиоактивность ткани повышается всего на 4%, а после лечения снижается незначительно (на 1%).

* Препарат № 7351 впервые синтезирован в ИТОХ АН АрмССР (директор — акад. А. Л. Мнджоян).

Разительные изменения проницаемости наблюдаются в тканях печени. После черепно-мозговой травмы радиоактивность печени увеличивается на 28% по сравнению с нормой и даже после трехдневного лечения совершенно не снижается (рис. 2).

В пробах крови после черепно-мозговой травмы радиоактивность резко падает (на 39%), после предварительной терапии повышается на 6%. Таким образом, после лечения радиоактивность крови все же бывает снижена на 33% по сравнению с нормой.

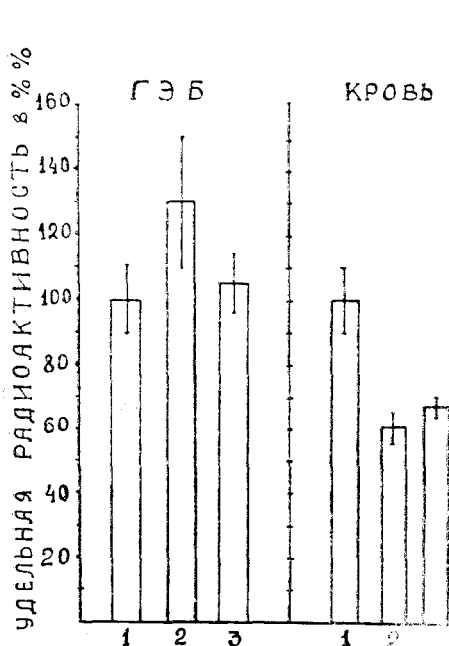


Рис. 1. Изменения удельной радиоактивности в мозге и крови белых крыс после закрытой черепно-мозговой травмы и при лечении препаратом № 7351. 1. Радиоактивность мозга интактных крыс. 2. После травмы. 3. После лечения.

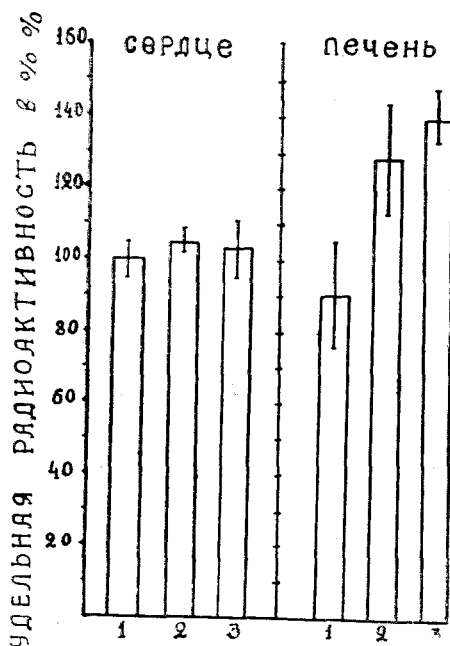


Рис. 2. Изменения удельной радиоактивности в сердце и печени крыс после закрытой черепно-мозговой травмы и предварительного лечения препаратом 1. Интактные крысы. 2. После травмы. 3. После лечения.

Обсуждение результатов. Применение метода радиоактивных изотопов для изучения проницаемости гисто-гематических барьеров, по-видимому, является наиболее рациональным, так как радиоактивные индикаторы не изменяют нормальных соотношений в организме и не нарушают течения физиологических, физико-химических процессов. Этим они выгодно отличаются от витальных красителей и рентгеноконтрастных веществ, широко применяемых ранее для определения проницаемости ГЭБ в эксперименте и в клинике.

Из литературных данных известно, что изменение проницаемости ГЭБ является основным патогенетическим фактором в механизме развития, в особенности травматического отека мозга [12].

Авторы отмечают, что при травматическом отеке развивается компенсаторное сужение магистральных артерий мозга, уменьшающих при-

ток артериальной крови, однако настолько резко возрастает проницаемость стенок мозговых сосудов, что даже при уменьшении количества протекающей крови и количества функционирующих капилляров в наших опытах так резко повышается радиоактивность ткани мозга (на 29,8%). Если в отношении мозга повышение проницаемости можно объяснить непосредственной травмой этой области, то столь резкое увеличение проницаемости тканей печени (28%), по-видимому, носит сугубо рефлекторный характер.

Изменение радиоактивности крови отражает те сдвиги, которые возникли в тканях, а именно, значительное понижение радиоактивности крови происходит за счет накопления меченого фосфора в тканях мозга, печени и сердца, в результате повышения проницаемости их тканевых барьеров.

Накоплен довольно большой экспериментальный и клинический материал относительно изменения проницаемости ГЭБ и других гистогематических барьеров под влиянием лекарственных веществ.

Имеются данные, что проницаемость ГЭБ понижается при введении веществ не нейротропного действия—мочегонных [23], веществ с «Р»-витаминной активностью [14, 24]. Значительно понижают проницаемость ГЭБ широко применяемые в клинике нейротропные средства [20, 25 и др.].

Как в опытах на животных, так и в клинических наблюдениях методом введения радиоактивных изотопов фосфора обнаружено значительное понижение проницаемости ГЭБ при применении атропина, мезатона, пентамина [10 и др.]. Однако механизмы этого понижения проницаемости фактически не изучены.

Способность препаратов понижать проницаемость большинство авторов объясняет их нейротропным эффектом, так как известно, что функциональное состояние центральной нервной системы играет весьма важную роль в регуляции проницаемости [1, 7, 13, 22, 11].

За последние годы появились данные о том, что нейротропные средства могут осуществлять свои эффекты и при прямом воздействии на интимные биохимические процессы, путем изменения метаболизма тканей. С этой точки зрения нас интересовал вопрос, за счет каких механизмов осуществляется понижение проницаемости ГЭБ под влиянием препарата № 7351, не считая его нейротропного действия, установленного ранее изучением противосудорожной активности и по удлинению снотворного действия наркотиков [15, 17]. Имеются также прямые экспериментальные доказательства о блокировании ретикулярной формации ствола мозга препаратом № 7351 [3].

С этой целью, для исключения нервнорефлекторного изменения проницаемости мы изучили влияние препарата на развитие отека мозга при перфузии изолированной головы крысы физиологическим раствором при t 37°C. Полученные данные показали, что препарат № 7351 значительно тормозит развитие отека мозга.

В аспекте изучения механизма этого противоотечного действия были проведены эксперименты по определению влияния препарата на АТФ-азную активность мозга и агрегатное состояние основного компонента межклеточного вещества — гиалуроновой кислоты, определяющих в значительной степени проницаемость биологических мембран.

Результаты проведенных экспериментов показали, что препарат № 7351 заметно ингибирует АТФ-азную активность мозговой ткани в опытах *in vitro* и *in vivo* и повышает вязкость гиалуроновой кислоты при вискозиметрическом определении (В. Самвелян—неопубликованные данные).

Учитывая результаты этих экспериментов, мы можем полагать, что механизм противоотечного действия препарата № 7351, а также его способность понижать проницаемость ГЭБ в определенной степени обусловлены как его выраженным нейротропным действием и влиянием на тканевую метаболизм, так и путем прямого вмешательства в некоторые ферментативные реакции тканевых барьеров.

Однако изменение проницаемости различных барьеров вероятно имеет и свою специфику, так как проницаемость ГЭБ после лечения препаратом почти приближается к норме, в то время как проницаемость сердечных сосудов и тканей изменяется мало, а на печеночную ткань вообще не влияет.

В ы в о д ы

1. Закрытая черепно-мозговая травма вызывает заметное повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера для меченого фосфора (P^{32}) на 29,8% (± 2) по сравнению с интактными крысами.

2. Предварительное трехдневное введение препарата № 7351 в дозе 10 мг/кг, обладающего выраженным мускаринолитическим действием, понижает проницаемость ГЭБ на 24,8% ($\pm 1,5$).

3. Закрытая черепно-мозговая травма увеличивает проницаемость тканевых барьеров сердца (на 4%) и особенно ткани печени на 28%. В результате перехода изотопа в паренхиму органов радиоактивность крови снижается на 39%.

4. Учитывая ранее проведенные эксперименты по изучению фармакодинамики препарата № 7351, можно полагать, что механизм противоотечного его действия на экспериментальных моделях отека мозга и способность понижать проницаемость ГЭБ определяются как его прямым нейротропным действием, так и вмешательством в некоторые ферментативные процессы, определяющие проницаемость гисто-гематических барьеров.

Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Ն. Մ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ, Մ. Ա. ՎԱՐՈՍՅԱՆ

**ՀԵՄԱՏՈ-ԷՆՅԵՖԱԼԻԿ ԵՎ ՀԻՍՏՈ-ՀԵՄԱՏԻԿ ՊԱՏՆԵՇՆԵՐԻ
ԹԱՓԱՆՅԵԼԻՌԻԹՅԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆԸ ԳԱՆԳՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ՓԱԿ
ՎՆԱՍՎԱԾՔԻ ԵՎ ՆՐԱ ԹԵՐԱՊԻԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿ**

Ա մ փ ո ւ լ մ

Մեծ է հեմատո-էնցեֆալիկ պատենշի (ՀէՊ) նշանակությունը գանգուղեղի վնասվածքների և գանգուղեղի այտուցի ժամանակ: Ելնելով այն փաստից, որ N 7351 պրեպարատը դրսևորել է մեծ ակտիվություն ուղեղի այտուցի բուժման գործում, մենք ուսումնասիրել ենք նրա ազդեցությունը ՀէՊ-ի վրա, որպես հակաայտուցային մեխանիզմներից մեկը: Որոշվել է ռադիոակտիվ ֆոսֆորի քանակը ուղեղում, սրտում, լյարդում և, արյան մեջ գլխուղեղի վնասվածքից հետո: Նորմալ կենդանիների հետ համեմատած, վնասվածքից հետո ֆոսֆորի քանակը ուղեղում ավելանում է 29,8%, սրտում՝ 4%, իսկ լյարդում՝ 28%: Բուժումից հետո, ֆոսֆորի քանակը ուղեղում ավելանում է միայն 5%:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Белов Г. Ф. В кн.: Проблема сосудистой проницаемости, Медгиз, стр. 20—27, 1956.
2. Божко Г. Х. Пат. физиология и экспериментальная терапия, 1, 46—50, 1966.
3. Ваграмян З. А. Биологический журнал Армении АН АрмССР, 19, 2, 48—53, 1966.
4. Вейн А. М. В кн.: Гисто-гематические барьеры, М., 283, 1961.
5. Гращенко Н. И., Иргер И. М., Кассиль Г. И., Вейн А. М. и Каменецкая Б. И. Невропатология и психиатрия, 3, 351, 1959.
6. Доценко А. П. ДАН СССР, 120, 3, 673, 1958.
7. Казначеев В. П. В кн.: Очерки по сосудистой проницаемости, Медгиз, стр. 3, 1956.
8. Кассиль Г. Н. В кн.: Гисто-гематические барьеры, М., 262—278, 1961.
9. Кассиль Г. Н. В кн.: Гемато-энцефалический барьер, М., 1963.
10. Кассиль Г. Н., Вейн А. М., Каменецкая Б. И. ДАН СССР, 4, 833, 1957.
11. Майзелис М. Я. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 10, 39, 1965.
12. Мchedlishvili Г. И., Ахобадзе В. А. Вопросы нейрохирургии, 2, 13, 1960.
13. Рапопорт С. Я. и Громаковская М. М. В кн.: Гисто-гематические барьеры, М., 29—39, 1961.
14. Рудакова И. С., Загоревский В. А., Зыков Д. А. Тезисы кафедры фармакологии Волгоград. мед. и-та, В., 305, 1962.
15. Самвелян В. М. и Герасимян Д. А. Изв. АН АрмССР (биол. н.), т. 16, 12, 1963.
16. Самвелян В. М. В кн.: Объединенная конференция нейрохирургов, Ереван, стр. 425—427, 1965.
17. Самвелян В. М. Известия АН АрмССР (биол. н.), 18, 3, 1965.
18. Самвелян В. М. Биологический журнал Армении, 19, стр. 10, 1966.
19. Штерн Л. С. Успехи современ. биол., 3, 328, 1958.
20. Ansell G. B., Dohma H. J. Neurochem., 1, 150, 1956.
21. Bekey Z. The blood-brain barriers. Springfield, 1956.
22. Berndt W. O., Rech R. H. Proceed. Soc. Exp. Biol. Med., 112, 4, 950, 1963.
23. Quadbeck G., Helmchen H. Z. Naturforsch., 10, 6, 1955.
24. Quadbeck G., Randerath K. Z. Naturforsch., 86, 370, 1953.
25. Quadbeck G. a. Schmidt W. Arch. Exper. Pathol. a. Pharmacol., 237, 1, 94, 1959.
26. Stern W. E. a. Marshall C. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 78, 16, 1951.