

С. А. ХАЧАТРЯН

ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА И ГЛЮКОЗЫ НА СИСТЕМУ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТ-АДЕНОЗИНТРИФОСФАТАЗА ПРИ РЕАНИМАЦИИ

Ранее (1966—1967 гг.) нами было установлено, что непосредственно после оживления организма развивается инсулиновая недостаточность, ослабляется действие инсулина на углеводный обмен. Внутривенное введение инсулина с глюкозой за 30 мин. до кровопускания увеличивает энергетические запасы организма, в частности, в мозгу и сердечной мышце накапливаются макроэргические фосфорные соединения и гликоген, улучшается углеводный обмен в мозговой и мышечной тканях, а так же трофика миокарда, ускоряется и улучшается восстановительный период после оживления организма. После установления положительного влияния предварительного внутривенного введения инсулина с глюкозой особый интерес представляет исследование влияния инсулина с глюкозой, введенного непосредственно после восстановления сердечной деятельности организма, перенесшего клиническую смерть. К этому предположению мы пришли, исходя из наших исследований, указывающих на понижение функций инсулярного аппарата поджелудочной железы и инсулиновой активности крови после оживления организма.

Исходя из вышеизложенного, нами было применено внутривенное введение инсулина с глюкозой у оживленных собак непосредственно после восстановления сердечной деятельности. Наблюдения показали, что введение инсулина с глюкозой в раннем восстановительном периоде ускоряет появление роговичных рефлексов, восстановление статокINETической функции, обменных процессов в мозгу и сердечной мышце, а также электрической активности сердца и т. д. В данной работе приводятся данные относительно изменения системы «аденозинтрифосфат-аденозинтрифосфатаза» после оживления организма под влиянием инсулина и глюкозы, введенных после восстановления сердечной деятельности.

Опыты ставились на 29 половозрелых собаках-самцах. Клиническая смерть вызывалась путем смертельного кровопускания, а оживление организма—по комплексному методу В. А. Неговского. В состоянии клинической смерти собак держали в течение 2,5 минут. Для предотвращения свертывания крови внутривенно вводился раствор гепарина фирмы Гедеон-Рихтер 1—25 000 из расчета 0,5 мл 0,8% на кг веса животного. Количество АТФ определялось по неорганическому фосфору электроколориметрическим методом. Аденозинтрифосфатазная активность ор-

ганов определялась по методу Дубоиса и Поттера (1943) с последующим определением неорганического фосфора по Фиске и Субборау. Определение содержания АТФ и активности АТФ-азы производилось в мозговой ткани и сердечной мышце у собак через 1 ч. после восстановления сердечной деятельности. При этом вскрывалась грудная клетка и черепная коробка. Инсулин (0,5 ед/кг) и глюкоза (30 мл 40%-ного раствора) вводились непосредственно после восстановления сердечной деятельности.

Результаты исследований показывают, что через 1 ч. после восстановления сердечной деятельности количество АТФ по сравнению с терминальными состояниями в мозговой ткани и в сердечной мышце увеличивается (табл. 1), но не доходит до исходных величин (сравнение производилось с данными исходного наркозного фона заведомо здоровых собак). При этом количество АТФ в мозгу составляет $8,96 \pm 0,516$ мкг Р (ниже исходного уровня на 34,27%). Следует указать, что степень снижения АТФ в мозговой ткани в значительной мере отражается на глубине расстройств окислительных и синтетических процессов в ткани головного мозга у оживленных животных. В тех случаях, когда были констатированы низкие цифры АТФ в мозговой ткани, одновременно были отмечены выраженные расстройства и со стороны углеводного обмена в мозгу. В сердечной мышце количество АТФ также восстанавливается неполностью, составляя $19,75 \pm 0,551$ мкг Р (меньше на 17,02%), но она значительно ближе к исходным данным, чем это наблюдалось в мозгу.

Через 1 ч. после оживления организма отмечается некоторое понижение АТФ-азной активности как в мозговой ткани, так и в сердечной мышце (табл. 1). При этом в мозгу активность АТФ-азы составляет $7,43 \pm 0,428$ мкг Р (ниже исходного уровня на 11,66%), а в сердечной мышце— $21,41 \pm 1,124$ мкг Р (ниже исходного уровня на 15,69%). Понижение активности АТФ-азы указывает на то, что после оживления организма процесс распада макроэргических фосфорных соединений уступает их синтетическим процессам, что способствует накоплению этих соединений в органах.

Как видно из табл. 1, внутривенное введение инсулина с глюкозой непосредственно после восстановления сердечной деятельности приводит к ускоренному увеличению количества АТФ как в мозговой ткани, так и в сердечной мышце. При этом через 1 ч. после восстановления сердечной деятельности количество АТФ в мозгу составляет $15,43 \pm 0,638$ мкг Р, в сердечной мышце— $25,70 \pm 1,438$ мкг Р. Эти данные указывают, что в условиях применения инсулина и глюкозы содержание АТФ в мозгу и сердечной мышце через 1 ч. после оживления организма, увеличиваясь, превышает даже исходный наркозный уровень.

Через 1 ч. после восстановления сердечной деятельности и внутривенного введения инсулина с глюкозой наряду с увеличением количества АТФ в мозгу и сердечной мышце отмечается также повышение активности АТФ-азы, причем в процентном соотношении оно сравнительно больше выражено в мозговой ткани, чем в сердечной мышце. Повышение активности АТФ-азы, с одной стороны, и увеличение количества АТФ—

Таблица 1

Содержание АТФ (в мкг Р/100 мг свежей ткани) и активность АТФ-азы (в мкг Р/1 мг свежей ткани) в мозгу и сердечной мышце заведомо здоровых собак через 1 ч. после восстановления сердечной деятельности

Иссл. орган	Стат. обозначения	А Т Ф			Активность АТФ-азы		
		исходный нар- козный фон (до кровопускания)	через 1 ч. после восстано- вления сердечной деятельности		исходный нар- козный фон (до кровопускания)	через 1 ч. после восстано- вления сердечной деятельности	
			контрольные собаки	под действием инсулина и глюкозы		контрольные собаки	под действием инсулина и глюкозы
Мозг	М±m пределы колебания	13,63±0,661 (10,5—16,6)	8,96±0,516 (7,2—11,5)	15,43±0,638 (13,6—18,6)	8,41±0,442 (6,75—10,75)	7,43±0,428 (6,25—10,00)	9,04±0,585 (7,50—12,00)
	б Р п	1,87 (8)	1,46 <0,001 (8)	1,69 <0,05 (7)	1,25 (8)	1,21 >0,1 (8)	1,55 >0,05 (7)
Сердечная мышца	М±m пределы колебания	23,80±1,392 (18,7—27,8)	19,75±0,551 (17,8—22,0)	25,70±1,438 (20,7—31,7)	25,38±0,958 (21,00—28,75)	21,41±1,124 (16,50—24,25)	23,75±0,807 (20,00—27,25)
	б Р п	3,94 (8)	1,56 <0,05 (8)	3,81 >0,2 (7)	2,71 (8)	3,18 <0,02 (8)	2,14 >0,2 (7)

с другой, говорит о том, что внутривенное введение инсулина с глюкозой в периоде восстановления жизненных функций организма усиливает обмен макроэргических фосфорных соединений с повышением и их синтеза, и распада, что приводит к повышению энергетического обмена в организме и, в частности, в основных органах, имеющих первоочередное значение в процессе оживления организма, — в мозгу и сердце.

Быстрое восстановление содержания макроэргических фосфорных соединений создает предпосылки для нормализации функциональной деятельности центральной нервной системы в процессе восстановления после оживления организма. Эти предположения соответствуют представлениям В. А. Энгельгардта [11] о том, что в основе деятельности нервной системы лежат превращения фосфорной кислоты в мозгу. При рассмотрении и сравнении данных восстановления уровня АТФ в мозгу с восстановлением других показателей, и в частности роговичных рефлексов, непосредственная связь между ними становится наглядной. Быстрое восстановление синтеза макроэргических фосфорных соединений имеет большое значение в процессе восстановления после оживления организма. Как показывают работы И. Р. Петрова, З. А. Райко и Т. Е. Кудрицкой [3], при оживлении животных функциональная деятельность центральной нервной системы восстанавливается постепенно в соответствии с накоплением в ней макроэргических фосфорных соединений.

По М. И. Шустер [8], нормализация в содержании КФ и АТФ в ткани мозга, протекающая в условиях гликолиза, является необходимым и достаточным условием для восстановления бульбарных и стволовых функций, но недостаточна для восстановления высших отделов центральной нервной системы, нуждающихся в большом количестве энергии, получаемой путем аэробного расщепления углеводов. Применяемый нами метод введения инсулина вместе с глюкозой, вызывая усиленный обмен макроэргических фосфорных соединений, приводит также к усилению аэробного распада углеводов, т. е. к усиленному образованию энергии, необходимой для ускорения полного восстановления функциональной деятельности центральной нервной системы. Однако дача АТФ извне с комплексом мероприятий по оживлению не имела сколько-нибудь заметного влияния на восстановление синтетических процессов в мозговой ткани [3, 8]. Очевидно, внесение готовых макроэргических веществ не может снять последствий гипоксемии, нарушившей способность мозговой ткани к воспроизводящему синтезу этих веществ. Как показывают результаты наших работ, такое действие оказывает введение инсулина вместе с глюкозой.

В предыдущих наших исследованиях было показано, что лихорадочное состояние организма отрицательно отражается на длительности клинической смерти, возможности оживления и на полном восстановлении жизнедеятельности организма. Лихорадка углубляет нарушение углеводного обмена, функции инсулярного аппарата и измененное действие инсулина после клинической смерти и оживления организма. Процесс умирания, развивающийся на фоне лихорадочной реакции организ-

ма, усугубляется последней и приводит к резкому превалированию распада макроэргических фосфорных соединений над процессом их синтеза. Указанное нарушение обмена макроэргических фосфорных соединений, в частности уменьшение количества АТФ в мозгу и в сердечной мышце, вызывая нарушение углеводного обмена, значительно сокращает срок клинической смерти и затрудняет возможности оживления организма при его лихорадочных состояниях. Исходя из того, что АТФ является универсальным донатором и акцептором химической энергии в клетке, мы считаем указанный механизм одним из ведущих. Распад макроэргических фосфорных соединений при лихорадочных реакциях организма является существенным выражением нарушения обмена веществ в мозговой ткани и в других органах, что, в свою очередь, изменяет течение терминальных состояний.

Как видно из табл. 2, у лихорадящих собак через 1 ч. после восстановления сердечной деятельности содержание АТФ в мозгу и сердечной мышце значительно ниже, чем у заведомо здоровых собак. При этом количество АТФ в мозгу составляет $5,34 \pm 0,566$ мкг Р, а в сердечной мышце $12,08 \pm 0,660$ мкг Р, т. е. почти в два раза меньше, чем у заведомо здоровых собак. Было замечено, что у собак, у которых восстановление роговичных рефлексов запаздывало, содержание АТФ в мозгу и сердечной мышце было меньше, чем у собак, у которых восстановление роговичных рефлексов наблюдалось сравнительно раньше. Таким образом, лихорадочная реакция организма приводит к замедлению восстановления богатых энергией фосфорных соединений, в частности АТФ, в восстановительном периоде после оживления организма.

Через 1 ч. после восстановления сердечной деятельности у лихорадящих собак АТФ-азная активность понижается. В мозговой ткани она составляет $5,58 \pm 0,441$ мкг Р, в сердечной мышце— $19,96 \pm 0,966$ мкг Р, т. е. по сравнению с данными, полученными у заведомо здоровых собак, у лихорадящих собак АТФ-азная активность понижена. Для объяснения указанного факта значение приобретают данные наших исследований относительно SH-групп крови, полученные после оживления организма как у заведомо здоровых, так и у лихорадящих собак. Была взята кровь, оттекающая из мышечной ткани и мозга. Как показали наши исследования, в обоих случаях через 1 ч. после восстановления сердечной деятельности содержание SH-групп в сыворотке крови снижается, что сильнее было выражено у лихорадящих собак. Учитывая тиоловую природу АТФ-азы и большое значение SH-групп крови и органов в проявлении активности указанного фермента, можно сказать, что одним из существенных моментов понижения активности АТФ-азы после оживления организма, усугубляющегося при лихорадочной реакции организма, можно считать количественное уменьшение SH-групп в крови и органах организма.

Учитывая, что у лихорадящих собак через 1 ч. после восстановления сердечной деятельности количество АТФ также меньше, чем у заведомо здоровых собак, можно предполагать, что у лихорадящих собак после

Таблица 2

Содержание АТФ (в мкг Р/100 мг свежей ткани) и активность АТФ-азы (в мкг Р/1 мг свежей ткани) в мозгу и сердечной мышце лихорадящих собак через 1 час после восстановления сердечной деятельности

Исслед. орган	Стат. обозначения	А Т Ф			Активность АТФ-азы		
		исходный нар- козный фон (до кровопускания)	через 1 час после восстано- вления сердечной деятельности		исходный нар- козный фон (до кровопускания)	через 1 час после восстано- вления сердечной деятельности	
			контрольные собаки	под действием инсулина и глюкозы		контрольные собаки	под действием инсулина и глюкозы
мозг	М±m пределы колебания б Р п	9,25±0,618	5,34±0,566	10,13±1,215	12,21±0,844	5,58±0,441	6,39±0,475
		(6,2—11,5)	(3,6—7,8)	(7,8—13,2)	(8,50—15,00)	(4,50—7,25)	(4,50—7,75)
		1,75	1,50	3,22	2,39	1,08	1,26
			<0,01	>0,5		<0,001	<0,001
		(8)	(7)	(7)	(8)	(6)	(7)
сердечная мышца	М±m пределы колебания б Р п	17,61±0,830	12,08±0,660	19,65±0,820	32,28±1,438	19,96±0,966	21,71±0,838
		(13,8—20,7)	(9,4—14,2)	(17,2—22,5)	(26,50—37,25)	(17,25—24,00)	(19,25—25,25)
		2,35	1,75	2,01	3,81	2,56	2,22
			<0,001	>0,1		<0,001	<0,001
		(8)	(7)	(6)	(7)	(7)	(7)

оживления организма значительно страдают именно синтетические процессы макроэргических фосфорных соединений, что, в свою очередь, замедляет и затрудняет восстановительный период после оживления организма при его лихорадочной реакции. Конечно, имеется взаимосвязь между нарушением окислительных и синтетических процессов в отношении углеводного обмена, который, как было отмечено в наших предыдущих работах, более выражено нарушается у лихорадящих собак в периоде после оживления организма.

Действие внутривенного введения инсулина с глюкозой непосредственно после восстановления сердечной деятельности изучалось также у лихорадящих собак. Как показывает табл. 2, у лихорадящих собак через 1 ч. после восстановления сердечной деятельности и внутривенного введения инсулина и глюкозы количество АТФ в мозгу составило $10,13 \pm 1,215$ мкг Р, в сердечной мышце— $19,65 \pm 0,820$ мкг Р. При сравнении этих данных с данными, полученными у лихорадящих собак без последующего введения инсулина и глюкозы через 1 ч. после восстановления сердечной деятельности, видно, что внутривенное введение после восстановления сердечной деятельности приводит к ускоренному увеличению АТФ в мозговой ткани и сердечной мышце также у лихорадящих собак.

В указанном периоде исследования активность АТФ-азы составляет в мозгу $6,39 \pm 0,475$ мкг Р, в сердечной мышце— $21,71 \pm 0,838$ мкг Р. Эти цифры указывают на некоторое повышение активности АТФ-азы по сравнению с аналогичным опытом, но без применения инсулина и глюкозы. Таким образом, внутривенное введение инсулина с глюкозой в периоде восстановления после оживления организма выводит лихорадящих собак из состояния понижения энергетического обмена, угнетения синтетических процессов и распада макроэргических фосфорных соединений в периоде восстановления после оживления организма. Как показали наши исследования, внутривенное введение инсулина и глюкозы в период восстановления после оживления лихорадящего организма приводит также к ускоренному восстановлению углеводного обмена в мозгу, электрической активности сердца, трофики миокарда и т. д. Наши наблюдения показывают, что при внутривенном введении инсулина и глюкозы после восстановления сердечной деятельности у лихорадящих собак имеется прямая зависимость между степенью нормализации углеводно-фосфорного обмена в ткани мозга и функциональным состоянием центральной нервной системы после оживления организма и, в частности, восстановлением роговичных рефлексов.

Применение инсулина с глюкозой в период восстановления жизненных функций организма как у заведомо здоровых, так и у лихорадящих собак, перенесших клиническую смерть, усиливая процессы окислительного фосфорилирования, энергетически обеспечивающего нормальное функциональное состояние мозга, способствует устранению патологических нарушений во всем организме и улучшению восстановительных процессов после оживления организма.

Исходя из вышеизложенного, мы предполагаем, что применение инсулина с глюкозой после оживления организма, перенесшего клиническую смерть, может иметь практическое значение при реанимации в клинических условиях.

Кафедра патофизиологии
Ереванского медицинского института

Поступило 17/V 1967 г.

Ս. Հ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ

ԻՆՍՈՒԼԻՆԻ ԵՎ ԳԼՅՈՒԿՈՉԱՅԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱԴԵՆՈՉԻՆԵՐԵՔՖՈՍՖԱՏ- -ԱԴԵՆՈՉԻՆԵՐԵՔՖՈՍՖԱՏԱԶԱ ՀԱՄԱԿԱՐԳՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ՝ ՌԵԱՆԻՄԱՑԻԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ու մ

Շների մոտ ուսումնասիրված է ինսուլինի և գլյուկոզայի ազդեցությունը ադենոզիներեքֆոսֆատ-ադենոզիներեքֆոսֆատազա համակարգության վրա՝ օրգանիզմի վերականգնացման պրոցեսում: Կլինիկական մահն առաջացվել է ազդրային զարկերակից արյուն բաց թողնելու միջոցով, իսկ օրգանիզմի վերականգնացումը կատարվել է ըստ Վ. Ա. Նեգովսկու կոմպլեքսային մեթոդի: Շները կլինիկական մահվան վիճակում պահվել են 2,5 րոպե:

Հետազոտությունները պարզել են, որ սրտի գործունեության վերականգնումից 1 ժամ հետո ուղեղում մակրոէրգիկ միացությունների քանակը զգալի հետ է մնում ելման վիճակից: Այդ նյութերի վերականգնումը սրտում կատարվում է համեմատաբար արագ: Ադենոզիներեքֆոսֆատազայի ակտիվությունը իջնում է ինչպես ուղեղային հատվածում, այնպես էլ սրտամկանում:

Օրգանիզմի վերականգնացման ժամանակ, սրտի գործունեության վերականգնումից հետո ինսուլինի և գլյուկոզայի ներարկային ներարկումը բերում է ադենոզիներեքֆոսֆատի քանակի վերականգնման արագացման, բարձրանում է նաև ադենոզիներեքֆոսֆատազայի ակտիվությունը: Մի կողմից ԱՏՖ-ի քանակի շատացումը, մյուս կողմից ԱՏՖ-ազայի ակտիվության բարձրացումը, խոսում են այն մասին, որ ինսուլինի և գլյուկոզայի ներարկումը հասցնում է էներգետիկ պրոցեսների ուժեղացմանը սրտամկանում և ուղեղում:

Օրգանիզմի տենդային հակազդման ժամանակ, ռեանիմացիայից հետո, վերականգնման շրջանում ուշանում է «ԱՏՖ—ԱՏՖ-ազայի» համակարգության վերականգնումը: Նման վիճակում ինսուլինի և գլյուկոզայի ներարկումը նույնպես ուժեղացնում է ԱՏՖ-ի փոխանակությունը՝ առաջացնելով ԱՏՖ-ի քանակի շատացում և ԱՏՖ-ազայի ակտիվության բարձրացում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ильин В. С., Титова Г. В. Вопросы медицинской химии, 1956, 3, стр. 203.
2. Любимова М. Н., Энгельгардт В. А. Биохимия, 1939, 4, стр. 716.
3. Петров И. Р., Райко З. А., Кудрицкая Т. Е. Физиологический журнал СССР, 1957, 2, стр. 107.
4. Сейц И. Ф., Энгельгардт В. А. Биохимия, 1949, 14, стр. 487.

5. Смирнов Ю. Д., Неговский В. А. Вопросы нейрохирургии, 1941, 5, 5—6, стр. 70.
6. Хачатрян С. А. В кн.: Вопросы патологической физиологии. Ереван, 1966, стр. 101.
7. Хачатрян С. А. В кн.: Материалы 34-й научной сессии Ереванского мединститута. Ереван, 1967, стр. 41.
8. Шустер М. И. Архив патологии, 1953, XV, 2, стр. 55.
9. Шевес Г. С. В кн.: Труды Молотовского государственного медицинского института, т. 25, 1948, стр. 41.
10. Шевес Г. С., Кобылин А. А. Биохимия, 1951, 16, стр. 128.
11. Энгельгардт В. А. Известия АН СССР, 1945, 2, стр. 182.
12. Baron E. S. G., Singer T. P. J. Biol. Chem., 1945, 157, 221.
13. Binkley F. J., Ward S. M., Haagland C. Z. J. Biol. Chem., 1944, 155, 681.
14. Chernick S. S., Chaikoff J. Z. J. Biol. Chem., 1951, 188, 389.
15. Goranson E. S., Erulcar E. D. Arch. biochem., 1949, 24, 40.
16. Hall J. C., Sordahl Z. A., Stefko P. Z. J. Biol. Chem., 1960, 235, 5, 1536.
17. Kaplan N. O., Greenberg D. M. Am. J. physiol., 1944, 140, 4, 598.
18. Volfin P., Eboue D., Clauser H. Труды V Международного биохимического конгресса. М. 1962, 545.
19. Ziff M. J. Biol. Chem., 1944, 153, 25.