

УДК 616.831—005.98

В. М. САМВЕЛЯН, О. П. СОЦКИЙ, Ю. Н. КВИТНИЦКИЙ-РЫЖОВ,
В. Г. БЕЛЯВСКИЙ, Г. М. САРКИСОВА

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА РАЗВИТИЕ ОСМОТИЧЕСКОГО ОТЕКА МОЗГА

На модели осмотического отека мозга изучено действие различных физиологически активных веществ. Обнаружено, что наиболее выраженными противоотечными свойствами обладают моноэтаноламин и вещество гликолипидной природы. Морфологические и электронно-микроскопические исследования показали, что противоотечное действие гликолипида связано со своеобразным «замыканием» избыточной жидкости в церебро-васкулярной системе мозга.

Отек головного мозга является осложнением не только травматического повреждения черепа и нейрохирургических операций, он наблюдается при кардиохирургических вмешательствах, сопровождается некоторыми психическими болезнями, эпилептическими и гипертоническими кризами, инфаркт миокарда, развивается при отравлениях, различных инфекционных и внутренних заболеваниях [3, 6, 9 19 и др.]. Отек мозга является наиболее постоянным, практически обязательным и наиболее опасным следствием кислородного голодания любой природы [4 и др.]. Этот синдром фактически является проявлением общебиологической реакции всего организма на различные стрессовые воздействия.

Накоплен большой клинический и экспериментальный материал по фармакологической коррекции этого патологического состояния, однако из-за многогранности патофизиологических механизмов его формирования почти нет специфических противоотечных синтетических средств. Наиболее универсальными в этом плане являются осмотерапевтические воздействия, которые направлены на удерживание внутрисосудистой жидкости путем повышения осмолярности крови, увеличения фильтрации через почки, понижения проницаемости гисто-гематических и гемато-энцефалического барьеров. Применяемые с этой целью глицерин, маннит, сорбит, мочевины являются наиболее ранними противоотечными агентами и не теряют своего значения в настоящее время [12, 16, 17, 18 и др.].

За последние годы предложено много фармакологически активных веществ, тормозящих те или иные звенья развития отека,—сосудистые, тканевые, метаболические и пр. [5, 8, 11, 13]. Не умаляя значения этих веществ, мы считаем более целесообразным поиск противоотечных средств среди веществ биогенной природы, являющихся естественными

метаболитами или составными компонентами биологических мембран и клеток организма.

Материал и методика

Осмотический отек мозга воспроизводили на интактных белых крысах весом 160—200 г по методике Веганек и др. [14] при помощи 22% водной нагрузки. Оценка степени отека и противоотечного действия проводилась по специальной калибровочной шкале соотношения веса влажного мозга к весу тела животных и оценивалась в баллах [10]. Определялись процент погибших животных, время их гибели. Изучаемые вещества вводились в различных дозах внутривентриально за 30 минут до водной нагрузки. Каждая доза изучалась на 10 животных. В качестве контроля взято противоотечное действие глицерина. Группе животных препарат вводился в течение 3 месяцев.

Проводилось микроскопическое и электронно-микроскопическое изучение мозга*. Гистологические срезы окрашивались гематоксилин-эозином, гематоксилин-пикрофуксином, тионином, гематоксилином, импрегнировались азотнокислым серебром и золото-сулемовым раствором. Объекты для электронно-микроскопического изучения фиксировались в 2,5% растворе глутаральдегида на фосфатном буфере в 1% растворе четырехокси осмия. После обезживания в спиртах материал заливался в метакрилаты. Блоки подвергались полимеризации в желатиновых капсулах при температуре +56° в течение суток, затачивались и резались на ультрамикротоме УМТП-3. Просмотр и фотографирование производились в электронном микроскопе типа ЭВМ-1000Л при ускоряющем напряжении 75 киловольт. Ультратонкие срезы монтировались на электролитические сетки с формваровой подложкой, контрастировались цитратом свинца по Рейнольдсу.

Результаты и обсуждение

В контрольных опытах при развитии осмотического отека мозга $92 \pm 2\%$ животных погибало в течение 60 минут с выраженным увеличением веса мозга (интенсивность отека 7,5 баллов). Развивались нарушение дыхания, клонические судороги, нарушение сердечной деятельности. При предварительном введении препаратов интенсивность развития патологических явлений значительно изменялась. Результаты экспериментов представлены в таблице, откуда следует, что выраженным противоотечным действием обладает моноэтаноламин, гликолипид и глицерин. Рутин, препарат Л₁ и мочеви́на действовали примерно одинаково.

Изученные вещества имели различия в характере противоотечных эффектов. Так, препарат Л₁ (экстракт из корней растения, произрастающего в Армении**) оказывал защитное действие только при введении малых доз—10—15 мг/кг. Противоотечное действие препарата

* Микроскопическое и электронно-микроскопическое изучение проводилось в Киевском НИИ фармакологии и токсикологии МЗ УССР.

** Экстракт выделен в секторе природных соединений ИТОХ АН Арм. ССР.

гликолипидной природы, выделенного из мозга быка, в основном проявлялось в проценте выживших животных и удлинении времени выживания при значительной интенсивности отека мозга даже спустя контрольные сроки эксперимента. Действие моноэтаноламина, глицерина, рутина и мочевины проявлялось в снижении гидратации мозга.

Таблица

Сравнительная активность изученных веществ на модели осмотического отека мозга у белых крыс

Вещество	Доза, мг/кг	% выживших животных	Интенсивность отека в баллах	Время выживания, мин	% противоотечного действия	Число опытов
Глицерин* (контроль)	2—5	67±2	1,6	83	77	10
Моноэтаноламин	50	80±1 P<0,001	1,4	96	78	10
Гликолипид	5	80±1 P<0,001	1,8	155	67	10
Препарат Л ₁	10	60±4 P>0,1	1,2	160	65	10
Мочевина	150	55±5 P<0,05	3,5	154	65	10
Рутин	40	52±3 P<0,001	1,9	71	34	10
Нелеченные животные	—	8±0,5	7,5	—	—	10

* — При введении глицерина у крыс наблюдается выделение сукровицы из влагалища и мочеиспускательного канала.

Замедление развития отека под воздействием изученного гликолипида является одной из особенностей механизма противоотечного действия, так как дает возможность организму справиться с экстремальной водной нагрузкой, удлиняет время выживания подопытных животных, что подтверждается данными электронно-микроскопического изучения.

При длительном введении гликолипида (в течение 3 месяцев в дозе 10 мг/кг) у животных после водной нагрузки наблюдалось полное отсутствие отека ткани мозга. Ни одно из подопытных животных не погибло. Незначительный отек (1,3 балла) наблюдался у 40% животных.

С целью изучения механизма противоотечного действия гликолипида было проведено детальное микроскопическое исследование мозга после однократного введения в дозе 5 мг/кг.

Микроскопический анализ головного мозга животных (контроль) свидетельствует о ретенции избыточной воды в этом органе. Система кровеносных сосудов переполнена, однако без заметного повышения проницаемости их стенок. Количество цереброспинальной жидкости возрастает, в связи с чем имеет место пассивное пропитывание ею паравентрикулярной зоны (рис. 1 а). Комплексные дистрофические изменения структурных элементов мозговой ткани, свойственные длительному церебральному отеку-набуханию [7], отсутствуют: мозговое веще-

ство, в частности кора, не подвергается отечному разрыхлению. Несмотря на полнокровие, гистопатологических признаков гипоксического состояния мозговой ткани при световой микроскопии не отмечается.



Рис. 1. а—головной мозг крысы контрольной группы через 60 минут после водной нагрузки. Сосудистое сплетение бокового желудочка и разрыхленное белое вещество паравентрикулярного отдела. Целлондин. Гематоксилин-эозин. Об. 40, ок. 6,3 (460 $\times$) б—электронно-микроскопическая картина. Теменная доля. Нейропил. М—митохондрии; РО—разрывы отростков; ЭП—экстраструктуральное пространство. Ув. 44250 $\times$.

Данные электронно-микроскопического исследования этой же группы свидетельствуют о свойственных части нейронов явлениях хроматизации, по всей вероятности, имеющих гипергидратационное происхождение. Весьма характерна ультраструктурная картина стенок внутримозговых капилляров: обильный пиноцитоз и разбухание базальных мембран, обусловленное поступлением избыточной жидкости из кровяного русла. Однако в нейропиле все же имеет место частичное расширение экстраструктурального пространства (рис. 1 б), что свидетельствует о «прорыве» некоторого количества воды в мозговую ткань.

Таким образом, морфологическая картина головного мозга контрольных животных свидетельствует о начальной стадии преимущественно «пассивного» отека мозгового вещества, развивающегося независимо от глубоких первичных нарушений водно-солевого обмена паренхимы, не имеющего цитотоксического компонента.

Морфологическое изучение головного мозга животных, леченных гликолипидом, выявило ретенцию воды за счет перенаполнения цереброваскулярной системы (рис. 2 а) и ликворных путей. Масса мозга при этом увеличена. Подобная ситуация отвечает современным представлениям о «диффузном» набухании мозга, развивающемся (у человека) в результате повышения объема крови во внутричерепных сосудах как за счет увеличения ее количества, так и за счет перераспределения из пинальных сосудов в сосуды мозгового вещества [15]. Комплекс гистопатологических признаков, характеризующих светомикроскопическую картину церебрального отека-набухания, отсутствует. Глиальная реакция не выражена.

Исследование материала под электронным микроскопом выявляет интенсификацию обменных процессов в карิโอплазме нейронов—повышенное расходование рибонуклеопротеинов (рис. 2 б). Данное обстоятельство свидетельствует о нейротропности препарата гликолипидной

природы, а также подтверждает выдвинутый А. П. Авциным с соавторами [2] тезис о преимущественной карiotропности веществ нейрофармакологической группы. Определенные сдвиги, говорящие о повышенной функциональной активности, происходят и в нейроплазме. Экстраструктуральные пространства, в отличие от животных контрольной группы, почти отсутствуют (рис. 3а). Наряду с измененными внутримозговыми капиллярами встречаются сосуды с резко набухшим эндотелием. Вышеописанные факты позволяют предположить, что примененный препарат, помимо непосредственного воздействия на нейроны, укрепляет сосудистые стенки, препятствуя проникновению избыточной жидкости из сосудистого русла в мозговую ткань. Он как бы «закрывает» избыточную жидкость в цереброваскулярной системе (рис. 3б) и, таким образом, предупреждает развитие гипергидратационных изменений мозговой ткани, которые могли бы наступить вследствие повышенной водной нагрузки организма и возросшего кровенаполнения церебральных сосудов.

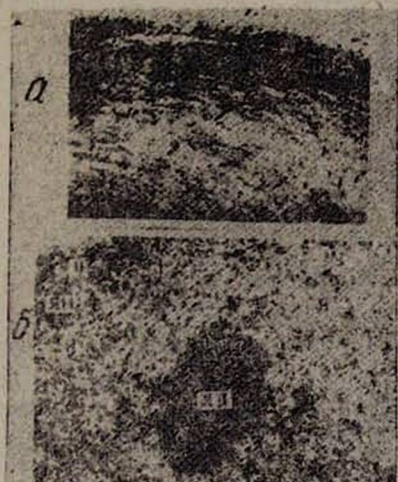


Рис. 2. а — головной мозг крысы, леченной гликолипидом. Вещество темной доли. Капиллярная гиперемия. Целлондин. Гематоксилин-пикрофуксин. Об. 10, ок. 6,3 (115 $\times$).

б — электронно-микроскопическая картина. Нейрон коры. Я — ядро; ЯД — ядрышко; ЯМ — ядерная мембрана; Ц — цитоплазма. Ув. 44250 $\times$.



Рис. 3. а — Та же группа, то же наблюдение. Кровеносный сосуд, нейропилы. Э — эритроцит в просвете сосуда; ЦЭ — цитоплазма эндотелиоцита; БМ — базальная мембрана; М — митохондрии; СП — синаптические пузырьки. Ув. 27000 $\times$. б — Э — эритроцит в просвете капилляра; ЦЭ — оводненная цитоплазма эндотелиоцита; М — митохондрии; БМ — базальная мембрана; Н — нейропил. Ув. 27000 $\times$.

Таким образом, новый гликолипид, выделенный из мозга быка, оказывает своеобразное противоотечное действие, отличающееся от действия большинства известных фармакологических агентов, что требует дальнейшего изучения его влияния на различные патофизиологические

Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Օ. Պ. ՍՈՏՔԻ, ՅՈՒ. Ն. ԿՎԻՏՆԻՏՔԻ-ՐՅՉՈՎ,
Վ. Գ. ԲԵԼՅԱՎՍԿԻ, Գ. Մ. ՍԱՐԿԻՍՍՈՎԱ

ՈՐՈՇ ՖԻԶԻՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎ ՆՅՈՒԹԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԳԼԵՈՒՂԵՂԻ
ՕՍՄՈՏԻԿ ԱՅՏՈՒՑԻ ԶԱՐԳԱՑՄԱՆ ՎՐԱ

Գլխուղեղի օսմոտիկ ատոուցի մոդելի վրա ուսումնասիրված է տարբեր ֆիզիոլոգիական ակտիվ նյութերի ազդեցությունը գլիցերինի հակաատուցային ազդեցության համեմատությամբ: Հայտնաբերված է, որ ամենացայտուն հակաատուցային հատկություններով օժտված են մոնոէթանոլամինը և եզի ուղեղից անջատված գլիկոլիպիդը: Մորֆոլոգիական և էլեկտրոնային մանրադիտակով կատարված հետազոտությունները բացահայտեցին, որ այդ գլիկոլիպիդի հակաատուցային մեխանիզմը պայմանավորված է գլխուղեղի անոթներում եղած հեղուկի յուրահատուկ «փականոսմով», որը պաշտպանում է ներվային հյուսվածքի բջիջների ատուցի զարգացումը:

V. M. SAMVELIAN, O. P. SOTSKI, Yu. N. KVITNITSKI-RYZHOV,
V. G. BELYAVSKI, G. M. SARKISSOVA

EFFECT OF SOME PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES
ON THE DEVELOPMENT OF OSMOTIC BRAIN EDEMA

On the model of osmotic brain edema different physiologically active substances were investigated in comparison with the antiedematic effect of glycerol. It was revealed that the most expressed antiedematic features belong to the substances of the glycolipid nature, discharged from the bull brain. Morphological and electron microscopic studies showed that the antiedematic effect is connected with the peculiar "surrounding" of the surplus liquid in the cerebrovascular system of the brain.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Абарис А. В. Материалы конференции молодых нейрохирургов. М., 1970, стр. 157.
2. Авцин А. П., Кузнецов В. И. и др. В кн.: Труды 4-го Всесоюзного съезда невропат. и психиатр., т. 4, в. 2. М., 1965, стр. 171.
3. Вяземский Н. М. Вopr. нейрохирургии, 1947, 12, II, стр. 39.
4. Гурвич А. М. Невропатол. и психиатрия, 1971, 8, стр. 1267.
5. Денисенко П. П. Фармакол. и токсикол., 1962, 3, стр. 269.
6. Егоров Б. Г., Кандель Э. И. Вopr. нейрохирургии, 1958, 2, стр. 3.
7. Квитницкий-Рыжов Ю. Н. Отек и набухание головного мозга. Киев, 1978.
8. Квитницкий-Рыжов Ю. Н., Белявский В. Г. Фармакол. и токсикол., 1973, 5, стр. 628.
9. Новодержкина И. С. Патологич. физиол. и экспер. терап., 1969, 6, стр. 72.
10. Самвелян В. М. Там же, 1966, 4, стр. 80.
11. Самвелян В. М. Экспериментальная терапия отека головного мозга. Ереван, 1981.
12. Шток В. Н. Вopr. нейрохирургии, 1962, 2, стр. 43.
13. Яснецов В. С., Козлов С. Н. Труды I национальн. конгресса фармакологов Болгарии. София, 1978, стр. 178.

14. Beranek R., Fantis A. et al. Československe Akad. Ved., 1955, 48.
15. Bruce D., Alavi A. et al. J. Neurosurg., 1981, 54, 2, 170.
16. Jevic M. D., Settlage Ph. JAMA, 1956, 160, 943.
17. Kuschinski G. Verch. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch., 1973, 39, 62.
18. MacIver J. N., Lassman L. P. et al. Lancet, 1958, 7, 7046, 544.
19. Lovell G. Brit. Med. J., 1937, 4004, 656.

УДК 616—007.272:612.014.2+616.379

В. И. РУСАКОВ, Э. С. ГУЛЯНЦ, Н. Н. ЖУРАВЛЕВА

ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ КИШЕЧНИКА НА ГИСТОФИЗИОЛОГИЮ ИНСУЛЯРНОГО АППАРАТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В разные сроки моделирования непроходимости кишечника в инсулиноцитах обнаружены дистрофические и некротические изменения, волнообразные колебания уровня цинка, гипергликемия и быстрое формирование инсулярной недостаточности; ее профилактика наиболее эффективна в ранние (2—12 часов) сроки развития непроходимости кишечника.

Острая непроходимость кишечника (ОНК) нередко осложняется развитием панкреатита и панкреатогенного перитонита [5]. Механизм развития этих осложнений недостаточно выяснен, важное значение в их происхождении придают дуоденостазу и повышению давления в панкреатическом протоке и его ветвях [3, 8]. Альтерация секреторной паренхимы поджелудочной железы сочетается с поражением ее инкреторного аппарата, а нарастающая гипергликемия подавляет моторную активность кишечника [1, 2, 6]. В механизмах развития ОНК важное значение принадлежит снижению моторики кишечника, стазу его содержимого и возрастанию давления в просвете кишки и протоках поджелудочной железы—факторам, способствующим повреждению ее инкреторной ткани.

В работе поставлена задача изучить влияние ОНК в эксперименте на гистофизиологию островковой ткани поджелудочной железы.

Материал и методы исследований

Опыты выполнены на 65 белых крысах массой 180—220 г, у которых моделировали высокую странгуляционную ОНК путем перекута тощей кишки на 360° на расстоянии 10—15 см от ее начала; петлю кишки удерживали лигатурой. Гистофизиологию инсулярного аппарата изучали у интактных животных (контроль), а также в ранние (2—12 часов), поздние (24 часа) и терминальные (30—38 часов) сроки от начала моделирования. Содержание цистинсодержащих групп В-клеток панкреатических островков, которые являются показателями количества инсулина в инсулиноцитах, выявляли методом Гомори с альдегид-фукином, а содержание цинка—путем окраски срезов 0,2% водно-аммиачным раствором дитизона по Окамото в модификации В. А. Ещенко. В каждой из экспериментальных групп животных использовали полярно-