

Механизмы метаболических нарушений мозга при острой смертельной кровопотере

Долгих В.Т.

Mechanisms of metabolic brain disturbances after acute fatal blood loss

Dolgikh V.T.

Омская государственная медицинская академия, г. Омск

© Долгих В.Т.

В опытах на 210 белых беспородных крысах-самцах, перенесших 5-минутную клиническую смерть от острой кровопотери, изучены механизмы нарушения энергетического, углеводного и липидного обмена в ткани головного мозга в постреанимационном периоде. Установлено, что ведущими патогенетическими факторами этих метаболических нарушений являются: первичная и вторичная гипоксия, метаболический ацидоз, чрезмерная активация процессов перекисного окисления липидов, эндотоксемия и перегрузка нейронов ионами кальция. Предложена блок-схема патогенеза ранних постреанимационных нарушений метаболизма головного мозга. Правомерность основных положений этой блок-схемы доказана с помощью вводимых животным до клинической смерти антигипоксантов гутимина (50 мг/кг) и γ -оксибутирата натрия (300 мг/кг), антиоксиданта ионола (100 мг/кг), блокатора медленных Са-каналов изоптина (0,1 мг/кг).

Ключевые слова: острая кровопотеря, клиническая смерть, реанимация, головной мозг, метаболизм.

In the course of experiments in 210 white mongrel male rats, endured 5-min clinical death from acute blood loss the mechanisms of energy, carbohydrate, lipid metabolism disturbance in postresuscitated brain tissue have been studied. It has been established that primary and secondary hypoxia, metabolic acidosis, excessive lipid peroxidation process activity, endotoxemia, neuron overload by Ca ions appeared to be the principle pathogenetic factors of the above-mentioned disturbances. Pathogenetic block-scheme of early postresuscitation metabolic disturbances in brain was presented. The validity of this block-scheme principle theses was demonstrated by means of gutimin antihypoxanth (50 mg/kg) and sodium γ -hydroxybutyrate (300 mg/kg), ionolantioxidant (100 mg/kg), slow isoptin Ca-canals blocker (0,1 mg/kg) injected before clinical death.

Key words: acute blood loss, clinical death, resuscitation, brain, metabolism.

УДК 616.831: 616 – 005.1

Введение

Последние десятилетия ознаменовались интенсивными исследованиями в области экспериментальной и клинической реаниматологии, начатыми еще в середине 30-х годов прошлого столетия академиком РАМН В.А. Неговским. В большей степени они касаются многогранных аспектов, связанных с восстановлением функций центральной нервной системы [1, 4, 20, 22]. И это не случайно, ибо окончательный исход реанимации во многом определяется полнотой восстановления функций ЦНС [9]. В основе интрацеребральной патологии лежат глубокие нарушения метаболизма, затрагивающие все виды об-

мена, которые могут привести к необратимым изменениям на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и системном уровнях организации ЦНС [1, 10]. В этой связи представляется актуальным изучить патогенетические факторы и пусковые механизмы ранних метаболических нарушений

в головном мозге и попытаться их уменьшить с помощью препаратов, воздействующих на ведущие звенья патогенеза постреанимационной энцефалопатии.

Материал и методы исследования

Эксперименты выполнены на 210 белых беспородных крысах-самцах, наркотизированных

небуталом (25 мг/кг внутривенно). 5-минутную клиническую смерть вызывали острым кровопусканием из сонной артерии, а оживление осуществляли центрипетальным нагнетанием выпущенной крови, закрытым массажем сердца и искусственной вентиляцией легких в режиме умеренной гипервентиляции [9].

Учитывали время восстановления сердечных сокращений, самостоятельного дыхания, роговичных рефлексов и неврологический статус [7]. В конце клинической смерти и в различные сроки постреанимационного периода прижизненно замораживали головной мозг путем погружения головы животного в жидкий азот. Далее все манипуляции с тканью мозга проводили в жидком азоте. В гомогенате мозга определяли содержание креатинфосфата, АТФ, АДФ, АМФ, неорганического фосфата (F_n), гликогена, лактата, пирувата, гидроперекисей липидов (ГП), оснований Шиффа (ОШ), свободных жирных кислот (СЖК) и антиокислительную активность (АОА) липидов ранее использованными методами [6]. Содержание ГП и ОШ рассчитывали на 1 мг липидов. С учетом содержания адениловых нуклеотидов и F_n определяли величину энергетического потенциала и потенциала фосфорилирования ткани головного мозга [9]. С целью уменьшения метаболических нарушений в головном мозге и выявления ведущих патогенетических факторов его постреанимационного повреждения использовали препараты направленного действия: антигипоксанты гутимин (50 мг/кг) и γ -оксибутират натрия (ГОМК, 300 мг/кг), антиоксидант ионол (100 мг/кг), блокатор медленных Са-каналов изоптин (0,1 мг/кг). Препараты вводили внутривенно отдельно за 30 мин до клинической смерти. У животных, погибавших в течение первой недели постреанимационного периода, методом световой микроскопии микропрепаратов головного мозга, окрашенных гематоксилином и эозином, изучали структурные изменения.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что при благоприятном течении восстановительного периода постепенно уменьшался неврологический дефицит, а при неблагоприятном он неуклонно нарастал, достигая 100

баллов, и животные погибали. Максимально гибли животные в первые сутки и особенно в течение 3 ч после оживления.

При гистологическом исследовании головного мозга независимо от сроков гибели животных доминировали сосудистые изменения, наиболее выраженные в системе микроциркуляции. В течение первых трех суток формировались в основном легкие и среднетяжелые сосудистые повреждения и реже — тяжелые. Сосудистые нарушения легкой степени характеризовались преимущественным изменением тонуса сосудов и их неравномерным кровенаполнением, набуханием и десквамацией эндотелия, периваскулярным отеком. При сосудистых нарушениях средней тяжести в капиллярах, венах и артериолах выявлялось полнокровие, сладжи и стазы, очаговые некрозы стенок сосудов и периваскулярные кровоизлияния. Тяжелые нарушения характеризовались наличием в сосудах микротромбов, тотальным некрозом сосудистых стенок и массивными кровоизлияниями. Сосудистые нарушения сопровождались дистрофическими изменениями нейронов коры, подкорковых образований и ствола мозга, носившими гнездный характер и прямо коррелировавшими с тяжестью сосудистых нарушений.

Повреждение мозга начинается уже во время кровопускания и определяется, в первую очередь, нарушением энергетических процессов (см. таблицу). Прогрессирующее снижение pO_2 в артериальной крови и коре головного мозга [9] приводит к резкому ограничению транспорта электронов по дыхательной цепи [8] и снижению сопряженного с ним ресинтеза АТФ. В итоге окислительно-восстановительный потенциал сдвигается к более восстановленному состоянию [9]. Одновременно отмечается многократное снижение содержания в мозге креатинфосфата и АТФ и накопление АДФ, АМФ и неорганического фосфата, что закономерно снижает энергетический потенциал нейрона и увеличивает потенциал фосфорилирования. Эти начальные нарушения энергетического обмена активируют анаэробный гликолиз. Отмечается быстрое нарастание лактата в мозге за счет повышения скорости гликолиза и гликогенолиза [1].

Гипоксия, нарушение энергетического обмена и метаболический ацидоз активируют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1], о чем свидетельствует двукратное увеличение содержания в мозге гидроперекисей липидов и оснований Шиффа на фоне резкого снижения антиоксидантной активности липидов, свидетельствующего о повышенном расходе естественных антиоксидантов [15, 21]. Гипоэргоз и активация процессов липопероксидации обуславливают деструкцию нейрональных мембран, ингибирование транспортных АТФаз и повышенное поступление Ca^{2+} в нейроны [13, 16, 19], усугубляющих разобщение окисления с фосфорилированием.

Тем не менее через 5 мин после оживления, когда в организме выявляются гипердинамические изменения, двукратное увеличение сердечного выброса [5] и феномен роскошной церебральной перфузии, в головном мозге [9] отмечается повышение содержания АТФ, креатинфосфата и уменьшение АМФ и неорганического фосфата, значительное снижение содержания лактата. Подобная динамика показателей энергетического и углеводного обмена свидетельствует об обратимости

повреждений митохондрий во время умирания и клинической смерти.

Однако после 30-минутной рециркуляции и реоксигенации на протяжении полутора часов наблюдения отмечается усиление катаболических процессов, что проявляется снижением АТФ, креатинфосфата и энергетического потенциала нейронов; нарастает содержание первичных и конечных продуктов ПОЛ, усиленно расходуются антиоксиданты на фоне повышенного содержания свободных жирных кислот — эндогенного субстрата липопероксидации. За счет перераспределения углеводов (в печени и скелетных мышцах многократно снижается концентрация гликогена) в ткани мозга содержание гликогена восстанавливается и даже превышает контрольный уровень [5].

Такие нарушения метаболизма головного мозга свидетельствуют о том, что мозг не столько повреждается во время умирания и клинической смерти,

сколько в первые часы после оживления, при этом ведущую роль играют следующие патогенетические факторы: первичная и вторичная гипоксия, метаболический ацидоз, нарушение энергетического обмена (гипозергоз), чрезмерная активация процессов ПОЛ, гиперкатехоламинемия, нарушения в системе гемостаза, эндотоксемия и перегрузка нейронов Ca^{2+} . Эндотоксемия подтверждалась увеличением веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови с $4,7 \pm 0,42$ до $9,9 \pm 0,65$ усл. ед., а на эритроцитах — с $17,2 \pm 1,33$ до $22,1 \pm 0,98$ усл. ед.

Гипоксия как пусковой патогенетический фактор, возникающая во время терминального состояния, вызывает длительную активацию симпатико-адреналовой системы, что сопровождается выбросом адреналина из надпочечников [5, 9]. Повреждающий эффект катехоламинов реализуется через избыточную стимуляцию β -адренорецепторов цитоплазматической мембраны, активацию аденилатциклазной системы и повышение уровня цАМФ — внутриклеточного мессенджера катехоламинов [22]. В итоге увеличивается концентрация СЖК в крови и ткани мозга, усиливаются процессы ПОЛ, нарастает гидролиз

нейрональных фосфолипидов и образование из них лизоформ.

Следующий патогенетический фактор — это метаболический ацидоз, достигающий максимально низких значений через 10—15 мин после оживления (рН $7,02 \pm 0,004$; в контроле рН $7,40 \pm 0,015$). При этом содержание лактата в сыворотке крови повышается с $2,40 \pm 0,16$ до $7,85 \pm 0,52$ ммоль/л, а пирувата — с $0,47 \pm 0,035$ до $1,15 \pm 0,09$ ммоль/л [9]. Он нарушает метаболизм головного мозга за счет ингибирования транспортных АТФаз и ферментов цикла Кребса; разобщения окисления, сопряженного с фосфорилированием; нарушения активации Са-связывающего белка кальмодулина, призванного активировать многие ферменты в клетке; нарушения микроциркуляции в виде агрегации, сладжирования и микротромбообразования [18].

Следующий патогенетический фактор — чрезмерная активация процессов липопероксидации, обусловленная глубоким распадом АТФ до ксантина при участии ксантиноксидазы с образованием супероксидного радикала; накоплением восстановленных переносчиков электронов, при окислении которых во время реанимации образуются супероксидные радикалы; ингибированием антиоксидантных ферментов и истощением запаса антиоксидантов; накоплением в мозге СЖК, служащих субстратом липопероксидации; аутоокислением катехоламинов с образованием семихинона, который может сбрасывать электрон на кислород, образуя супероксидный радикал [15]. Кроме того, воздействие оксида азота, который, взаимодействуя с кислородом, поступающим во время умеренной гипервентиляции, являющейся обязательным элементом реанимационного пособия, образует пероксинитрит — сильнейший оксидант, способный инициировать перекисное окисление липидов и модифицировать антиоксиданты [14].

Чрезмерная и длительная постреанимационная активация процессов липопероксидации оказывает повреждающее действие на нейрональные мембраны. Взаимодействие активных форм кислорода с полиненасыщенными жирными кислотами фосфолипидов мембран обуславливает их окислительную деградацию, что сопровождается

уменьшением содержания в мембранах фосфолипидов, имеющих ненасыщенные жирные кислоты. Вследствие этого липидная мембрана становится более жесткой, что способствует ингибированию транспортных АТФаз [1, 9], рецепторов и белков, окружающих ионные каналы [12, 15], формированию кластеров и образованию каналов повышенной проницаемости, в частности для Ca^{2+} [17], и перегрузке нейронов Ca^{2+} .

Кроме того, активация процессов ПОЛ становится одной из причин констрикции мелких церебральных сосудов и микротромбоза вследствие повреждения перекисными соединениями липидов эндотелия, агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов к поврежденному эндотелию церебральных сосудов, что в конечном итоге приводит к нарушению микроциркуляции и формированию феномена «no-reflow» [12].

Детергентоподобное действие на мембраны нейронов оказывают СЖК (см. таблицу). В основе их повреждающего действия лежит амфифильная природа и способность включаться в билипидный слой мембран, повреждать их и тем самым способствовать накоплению Ca^{2+} в клетке. Избыток СЖК в ткани мозга усугубляет нарушения энергетического обмена вследствие их ингибирующего действия на АТФ-АДФ-транслоказу и угнетает окислительное фосфорилирование в митохондриях.

Не менее важным патогенетическим фактором метаболических нарушений в мозге является эндотоксемия. Токсические вещества низкой и средней молекулярной массы, максимально накапливающиеся в сыворотке крови через 30 мин после реанимации, обуславливают нарушение сопряжения окисления с фосфорилированием; активацию анаэробного гликолиза; вазоконстрикцию и шунтирование кровотока и повышение проницаемости клеточных мембран [5].

Общим конечным звеном патогенетической цепи ранних постреанимационных повреждений головного мозга становится избыток кальция в нейроне. Накопление кальция в нейронах начинается уже во время клинической смерти, а с возобновлением кровообращения благодаря реоксигенации и усилению процессов липопероксида-

ции, повреждающих нейрональные мембраны, нарастают еще в большей степени [5].

Схематически пусковые механизмы, ведущие патогенетические факторы метаболических нарушений в головном мозге при умирании и оживлении организма, а также возможные пути коррекции этих нарушений отражены на рисунке.

Поскольку одним из ведущих звеньев патогенеза постреанимационных повреждений головного мозга является гипоксия, то в наших исследованиях с целью уменьшения гипоксических повреждений использовано 2 препарата, обладающих антигипоксическими свойствами: γ -оксипутират натрия и гутимин. Антигипоксический эффект ГОМК реализуется как через ЦНС благодаря активации тормозной ГАМК-ергической системы головного мозга [11], так и через непосредственное участие в метаболических процессах, улучшающих биоэнергетику клетки.

Введение ГОМК до смертельной кровопотери способствовало более раннему восстановлению стволовых центров регуляции жизненно важных систем. У крыс, защищенных ГОМК, раньше восстанавливались сердечные сокращения, самостоятельное дыхание и роговичные рефлексы, а летальность в течение 6 ч после оживления снизилась с 67 до 13%. На фоне введенного препарата существенно уменьшался неврологический дефицит (с $28 \pm 2,2$ до $9 \pm 1,3$ баллов) в течение первых двух суток после оживления, а через неделю отмечалось внешне практически полное неврологическое восстановление ($2 \pm 0,3$ балла). При неблагоприятном течении постреанимационного периода постепенно нарастал неврологический дефицит, достигая через 4—5 сут 100 баллов, и животные погибали.

Под влиянием препарата уменьшался катаболизм адениловых нуклеотидов, о чем свидетельствовало более высокое содержание АТФ и креатинфосфата и уменьшение концентрации АДФ, АМФ и неорганического фосфата. Вследствие этого на 13,6% возрастал энергетический потенциал нейронов. Сохранялся гликогенный резерв мозга, поскольку ГОМК существенно уменьшал гликолитические процессы, о чем свиде-

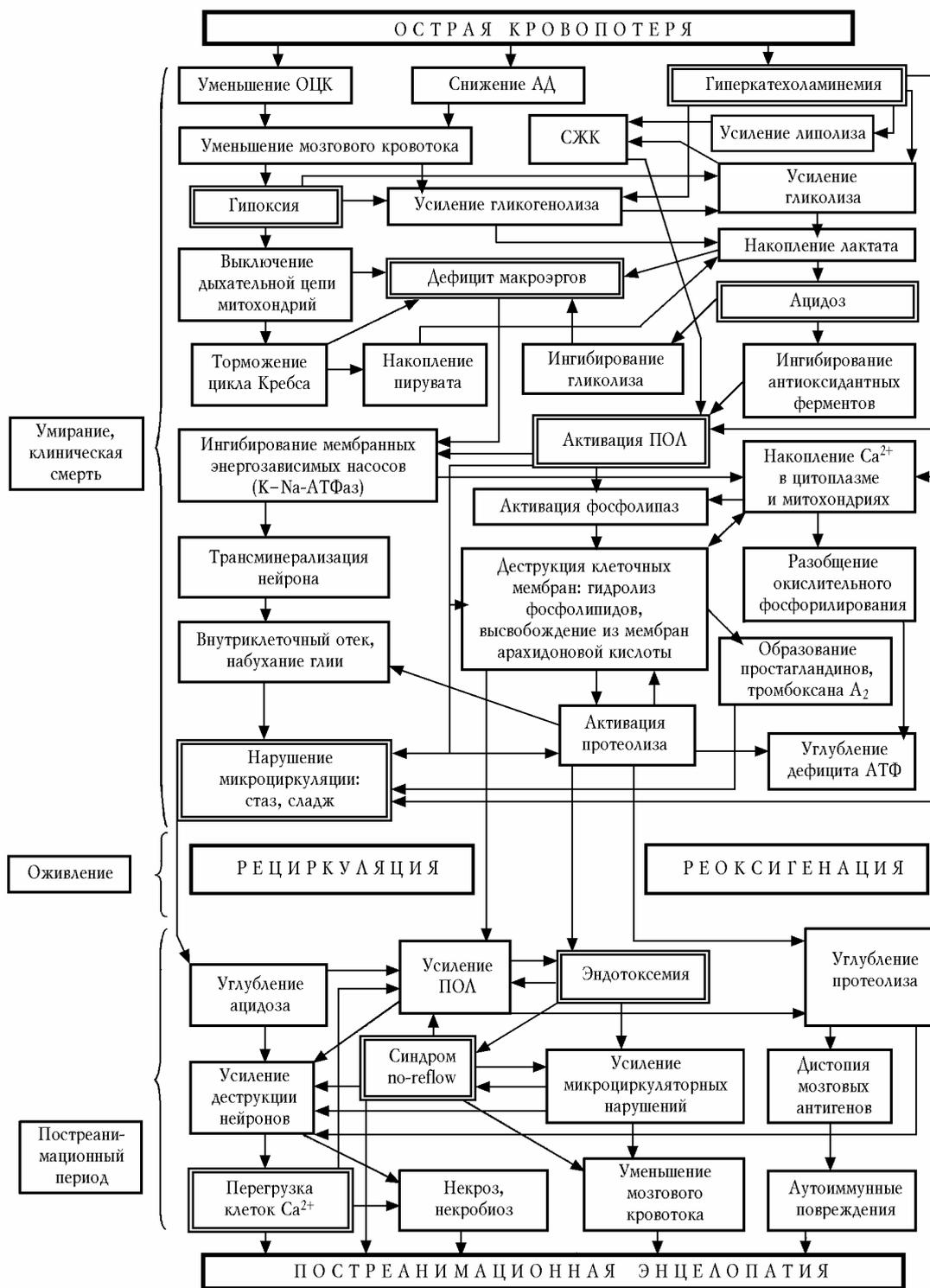
тествовало снижение в 2,8 раза содержания лактата и в 1,3 раза пирувата в ткани мозга.

Предварительно вводимый ГОМК предотвращал чрезмерную активацию процессов липопероксидации, о чем свидетельствовало двукратное уменьшение содержания гидроперекисей липидов и оснований Шиффа благодаря высокой активности антиоксидантных ферментов и меньшего расхода естественных антиоксидантов.

Кроме ГОМК, в наших исследованиях использовался также гутимин, антигипоксический эффект которого реализуется на клеточном уровне через изменение метаболизма [3]. Способность препарата всасываться, проникать через гематоэнцефалический барьер и максимально концентрироваться в митохондриях надежно защищает энергообразующий аппарат нейронов от гипоксических и реоксигенационных повреждений. Препарат снижает кислородный запрос организма, активирует

аэробный и анаэробный гликолиз, ускоряет утилизацию лактата и тормозит в условиях гипоксии липолиз [3].

Гутимин, как и ГОМК, способствовал более раннему появлению при оказании реанимационного пособия сердечных сокращений, самостоятельного дыхания и роговичных рефлексов, снижал раннюю постреанимационную летальность. Гутимин ускорял нормализацию автоматизма, возбудимости и проводимости сердца, работа которого отличалась большей электрической стабильностью, что закономерно улучшало мозговой кровоток [5]. Использование этого препарата еще в течение 5 сут после оживления (период максимальных постреанимационных повреждений организма) снизило в 1,5 раза постреанимационную летальность [5]. Будучи универсальным антигипоксиком, гутимин защищает головной мозг от гипоксических повреждений.



На фоне вводимого препарата значительно уменьшался неврологический дефицит в первые

трое суток после оживления ($8,0 \pm 1,2$ балла; без препарата — $39,9 \pm 2,8$ балла), и отчетливо

уменьшались метаболические нарушения в головном мозге: увеличивался энергетический потенциал нейронов, ограничивался анаэробный гликолиз и накопление в ткани мозга молочной кислоты, с меньшей интенсивностью протекали процессы ПОЛ (см. таблицу).

Как известно, гипоксия, метаболический ацидоз, ишемия и последующая реперфузия и реоксигенация во время оказания реанимационного пособия индуцируют чрезмерное усиление свободнорадикальных процессов. Свободные кислородные радикалы образуются в митохондриях, нейрональных мембранах, эндотелиальных клетках, лейкоцитах, адгезирующих на эндотелии [12]. Они вызывают перекисидацию липидных компонентов биомембран, повышая их проницаемость, что обуславливает перегрузку нейронов Ca^{2+} , активацию протеолитических ферментов, повреждающих нейроны [5].

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что уже во время кровопотери и клинической смерти происходит снижение антиокислительной активности липидов и ингибирование антиоксидантных ферментов в ткани мозга вследствие активации процессов липоперексидации. Мы попытались повысить мощность этой системы введением синтетического антиоксиданта ионола, являющегося «ловушкой» свободных радикалов [2]. Осуществляя такое воздействие, мы исходили из понимания того, что чрезмерная активация ПОЛ при терминальных состояниях сама по себе еще не служит безусловным доказательством роли ПОЛ в патогенезе постреанимационных повреждений организма и головного мозга в частности. Не исключено, что активация ПОЛ может быть не причиной, а следствием этих повреждений.

Для того чтобы доказать, является ли активация ПОЛ решающим звеном патогенеза постреанимационных повреждений мозга, необходимо еще до кровопотери заблокировать процессы липоперексидации с помощью антиоксиданта, предупредив тем самым накопление перекисных соединений, и выяснить, будут ли в таких условиях реализовываться постреанимационные повреждения организма в целом и мозга в частности.

Оказалось, что антиоксидант ионол, вводимый до смертельной кровопотери, способствовал более раннему восстановлению сердечных сокращений, предотвращал фибрилляцию желудочков, повышал электрическую стабильность сердца, способствовал более раннему восстановлению роговичных рефлексов. На фоне ионола неврологический дефицит не достигал столь больших величин ($10,0 \pm 1,1$ баллов) как у животных, не получавших этот препарат ($39,5 \pm 2,8$ баллов), и быстрее исчезал. Внешне практически полное неврологическое восстановление отмечалось, как правило, через 3—5 сут после оживления.

Ионол, проникая через гематоэнцефалический барьер, достоверно уменьшал метаболические нарушения в головном мозге. Это касается, в первую очередь, ограничения активации свободнорадикальных процессов, уменьшения катаболизма адениловых нуклеотидов, усиления сопряжения окисления с фосфорилированием.

Будучи синтетическим антиоксидантом фенольного типа, ионол при введении в организм способен выполнять функции, свойственные таким природным антиоксидантам, как токоферолы, убихиноны, стероидные гормоны, т.е. соединениям, непосредственно реагирующим со свободными радикалами. Одна молекула ионола связывает два свободных радикала [2]. Вследствие этого цепи окисления обрываются и тем самым значительно уменьшается образование токсичных для мозга перекисных соединений, снижается расход естественных антиоксидантов. Это имеет важное значение в сохранении структурной целостности нейрональных мембран и функциональной активности мембранолокализованных ферментов, рецепторов и каналов ионной проницаемости.

Аккумуляция Ca^{2+} в нейроне представляет собой как бы общее конечное звено патогенетической цепи ранних постреанимационных повреждений мозга, поэтому защита регуляторных механизмов клетки, способных предупреждать или уменьшать аккумуляцию Ca^{2+} в цитоплазме, имеет важнейшее значение в уменьшении постреанимационных повреждений головного мозга. Накопление в цитоплазме нейронов Ca^{2+} имеет два опасных последствия:

1. Избыток Ca^{2+} в цитоплазме обуславливает поглощение и накопление их в митохондриях, что способствует разобщению окисления с фосфорилированием и дефициту АТФ.

2. При увеличении содержания Ca^{2+} в цитоплазме происходит активация Ca -зависимых фосфолипаз: A_2 и C , что обуславливает разрушение клеточных мембран и накопление токсичных лизофосфолипидов.

Уменьшить аккумуляцию Ca^{2+} в нейронах и тем самым уменьшить постреанимационные повреждения мозга можно с помощью агонистов Ca^{2+} , блокирующих Ca -каналы L-типа. Нами использован изоптин, лимитирующий приток ионов кальция в нейрон, что уменьшает зависимое от них расщепление АТФ, предупреждая истощение креатинфосфата и АТФ во время клинической смерти, и тем самым сохраняет энергию, необходимую для функционирования энергозависимых катионных насосов. Оказалось, что изоптин способствует более раннему восстановлению сердечных сокращений, дыхания и роговичных рефлексов, а работа сердца отличается большей электрической стабильностью. Изоптин, блокируя вход Ca^{2+} в гладкомышечные клетки мозговых сосудов, понижает сопротивление магистральных артерий, предотвращая постреанимационный спазм церебральных сосудов, и тем самым увеличивает общий и локальный мозговой кровоток.

Предупреждение с помощью изоптина перегрузки нейронов Ca^{2+} ингибирует липолиз и накопление СЖК в мозге и предотвращает каскад метаболических реакций, индуцирующих активацию процессов ПОЛ, вызывающих разобщение окисления с фосфорилированием. Действительно, на фоне предварительно введенного изоптина в 2 раза увеличивалась антиокислительная активность липидов мозга, снижалось содержание продуктов липопероксидации и СЖК до уровня контрольных животных, сохранялись высокие концентрации креатинфосфата и АТФ, уменьшалась интенсивность анаэробного гликолиза (см. таблицу).

Таким образом, каждый из использованных препаратов, воздействуя на определенное звено патогенеза постреанимационной болезни, уменьшал повреждения головного мозга после

оживления, улучшая исход реанимации. Полученные результаты с использованием препаратов направленного действия указывают на ведущее значение гипоксии, гипозергоза, чрезмерной активации процессов липопероксидации и перегрузки нейронов ионами кальция в развитии постреанимационной энцефалопатии.

Автор выражает признательность директору НИИ общей реаниматологии РАМН члену-корреспонденту РАМН профессору В.В. Морозу за помощь при обсуждении результатов настоящего исследования.

Литература

1. Алексеева Г.В., Гурвич А.М., Семченко В.В. Постреанимационная энцефалопатия. Омск, 2002. 152 с.

2. Бурлакова Е.Б., Алесенко А.В., Молочкина Е.М. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. – М.: Наука, 1975. – 211 с.
3. Виноградов В.М., Пастушенков Л.В., Сумина Э.Н. Повышение резистентности к гипоксии с помощью гутимина // Пат. физиол. 1981. < 4. С. 81—85.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
5. Долгих В.Т. Повреждение и защита сердца при острой смертельной кровопотере. Омск, 2002. 203 с.
6. Долгих В.Т., Захаров И.В., Иванов С.Р. Использование неотона и финоптина для коррекции метаболических нарушений в головном мозге при черепно-мозговой травме // Анест. и ренаниматол. 1999. < 1. С. 54—56.
7. Лысенков С.П., Корпачев В.Г., Тель Л.З. Балльная оценка общего состояния крыс, перенесших клиническую смерть // Клиника, патогенез и лечение неотложных состояний. Новосибирск, 1982. С. 8—13.
8. Меерсон Ф.З. Адаптация, деадаптация и недостаточность сердца. М.: Медицина, 1978. 344 с.
9. Неговский В.А., Гурвич А.М., Золотокрылина Е.С. Постреанимационная болезнь. М.: Медицина, 1987. 480 с.
10. Семченко В.В., Степанов С.С., Алексеева Г.В. Постаноксическая энцефалопатия. Омск, 1999. 448 с.
11. Сытинский И.А. Гамма-аминомасляная кислота в деятельности нервной системы. Биохимия, фармакология, физиология, клиника. Л.: Наука, 1972. 200 с.
12. Ambrosio G., Tritto I., Golino P. Reactive oxygen metabolism and arterial thrombosis // *Cardiov. Res.* 1997. V. 34. < 3. P. 445—452.
13. Bazan N.G., Turco E.B., Allan G. Mediators of injury in neurotrauma: intracellular signal transduction and gene expression // *J. Neurotrauma.* 1995. V. 12. < 5. P. 791—814.
14. Hogg N., Kalyanaraman B. Nitric oxide and lipid peroxidation // *Biochim. et biophys. acta.* 1999. V. 1411. < 2—3. P. 378—384.
15. Khajuria A. Lipid peroxidation // *Energymen's Sci.* 1997. V. 32. < 3. P. 109—113.
16. Kristian T., Siesjo B.K. Calcium in ischemic cell death // *Stroke.* 1998. V. 29. < 3. P. 705—718.
17. Lee A.G., East J.M. The effects of phospholipid structure of function of a calcium pump // *Biochem. Trans.* 1998. V. 26. < 3. P. 359—364.
18. Means A.R., Tash J.S., Chafouelas J.G. Physiological implications of the presence distribution and regulation of calmodulin in eukaryotic cells // *Physiol. Rev.* 1982. V. 62. < 1. P. 1—39.
19. Richmond T.S. Cerebral resuscitation after global brain ischemia: linking research to practice // *AACN Clin. Issues.* 1997. V. 8. < 2. P. 171—181.
20. Siesjo B.K., Siesjo P. Mechanisms of secondary brain injury // *Eur. J. Anaesthesiol.* 1996. V. 13. P. 247—268.
21. White B.C., Sullivan J.M., De Gracia D.J. et al. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury // *J. Neurol. Sci.* 2000. V. 179. < 1—2. P. 1—33.
22. Zarco P., Zarco M.N. Biochemical aspects of cardioprotection // *Medicographia.* 1996. V. 18. < 2. P. 18—21.

Поступила в редакцию 11.10.2002 г.

Влияние острой смертельной кровопотери на метаболические нарушения в головном мозге крыс и их фармакокоррекция ($M \pm m$)

Исучаемый показатель	Серии опытов									
	Контроль (I, n = 12)	Клиническая смерть (II, n = 14)	Постреанимационный период				ГОМК + реанимация (VII, n = 12)	Гутимин + реанимация (VIII, n = 13)	Ионол + реанимация (IX, n = 12)	Изоптин + реанимация (X, n = 11)
			5 мин (III, n = 12)	30 мин (IV, n = 12)	90 мин (V, n = 14)	6 ч (VI, n = 12)				
Креатинфосфат, мкмоль/г	3,84 ± 0,44	0,96 ± 0,13*	3,02 ± 0,24	2,93 ± 0,31	2,71 ± 0,22*	4,47 ± 0,22	4,70 ± 0,42	2,48 ± 0,24*	3,83 ± 0,26	3,90 ± 0,38 ⁺
АТФ, мкмоль/г	2,08 ± 0,12	0,79 ± 0,11*	1,78 ± 0,14*	1,63 ± 0,11*	1,36 ± 0,12*	2,29 ± 0,20	2,89 ± 0,12 [^] *	2,80 ± 0,12 ⁺ *	2,77 ± 0,09*	2,65 ± 0,13 ⁺ *
АДФ, мкмоль/г	1,07 ± 0,10	1,66 ± 0,14*	1,95 ± 0,16*	1,71 ± 0,13*	1,54 ± 0,11*	1,45 ± 0,13*	1,12 ± 0,11 [^]	0,81 ± 0,07 ⁺ *	0,95 ± 0,07 [^]	1,44 ± 0,08*
АМФ, мкмоль/г	0,36 ± 0,02	0,98 ± 0,06* ⁻	0,79 ± 0,05*	0,86 ± 0,06*	0,75 ± 0,06*	0,81 ± 0,06*	0,55 ± 0,02 [^] *	0,38 ± 0,03 ⁺	0,56 ± 0,03 [^] *	0,83 ± 0,05*
Ф _n , мкмоль/г	5,92 ± 0,42	9,95 ± 0,77*	9,12 ± 0,65*	8,96 ± 0,61*	8,10 ± 0,62*	9,45 ± 0,66*	5,51 ± 0,56 [^]	6,12 ± 0,90	5,93 ± 0,33 [^]	5,41 ± 0,25 ⁺
Энергетический потенциал	0,74 ± 0,04	0,47 ± 0,02*	0,61 ± 0,03*	0,59 ± 0,03*	0,58 ± 0,04*	0,66 ± 0,03	0,75 ± 0,03	0,80 ± 0,04 ⁺	0,76 ± 0,04	0,68 ± 0,05
Потенциал фосфорилирования	3,01 ± 0,23	20,9 ± 1,67*	9,98 ± 0,85*	9,39 ± 0,77*	9,15 ± 0,61*	5,98 ± 0,43*	2,13 ± 0,21 [^] *	1,82 ± 0,09 ⁺ *	2,03 ± 0,11 [^] *	2,92 ± 0,17 ⁺
Лактат, мкмоль/г	2,83 ± 0,21	14,3 ± 0,94*	8,8 ± 0,53*	8,1 ± 0,66*	7,10 ± 0,51*	3,62 ± 0,14*	1,83 ± 0,12 [^] *	3,36 ± 0,32 ⁺	2,51 ± 0,23 [^]	2,94 ± 0,45 ⁺
Пируват, мкмоль/г	0,44 ± 0,05	0,96 ± 0,07*	1,34 ± 0,11*	0,86 ± 0,07*	0,71 ± 0,13	0,99 ± 0,05*	0,64 ± 0,4 [^] *	0,96 ± 0,10*	0,49 ± 0,04 [^]	0,57 ± 0,06
Гликоген, мкмоль/г	9,9 ± 0,68	4,4 ± 0,33*	4,8 ± 0,55*	7,4 ± 0,61*	11,2 ± 1,07	10,2 ± 0,86	13,1 ± 1,04 [^] *	10,7 ± 1,01	13,6 ± 0,91 [^] *	11,9 ± 1,21
ГП, мкмоль/г	1,44 ± 0,08	3,02 ± 0,19*	2,88 ± 0,21*	2,64 ± 0,17*	2,72 ± 0,19*	2,92 ± 0,12*	1,74 ± 0,08 [^] *	1,30 ± 0,09 ⁺	1,34 ± 0,10 [^]	1,37 ± 0,12 ⁺
ОШ, 10 ³ ед./г	2,83 ± 0,22	5,81 ± 0,49*	6,27 ± 0,54*	6,03 ± 0,59*	5,43 ± 0,33*	5,80 ± 0,45*	2,89 ± 0,31 [^]	2,12 ± 0,14 ⁺ *	2,40 ± 0,21 [^]	1,94 ± 0,13 ⁺ *
АОА липидов, мкмоль/г	13,8 ± 0,91	5,3 ± 0,44*	4,0 ± 0,31*	3,4 ± 0,28*	4,2 ± 0,25*	5,0 ± 0,33*	11,5 ± 1,33 [^]	9,4 ± 0,55 ⁺ *	15,2 ± 1,67 [^]	9,5 ± 0,45 ⁺ *
СЖК, мкмоль/г	540 ± 51	670 ± 57	896 ± 105*	967 ± 86*	885 ± 136*	610 ± 40	550 ± 51	440 ± 43 ⁺	565 ± 37	595 ± 33 ⁺

П р и м е ч а н и е : I—X — серии опытов; * — достоверные различия с группой I; ⁺ — достоверные различия с группой V; [^] — достоверные различия с группой VI.

Из 210 животных в различные сроки после оживания погибло 86 крыс.