

ФИЗИОЛОГИЯ

П. Ф. МИНАЕВ, Б. Н. СТЕПАНЕНКО и Е. А. СИЛАЕВА

**ЛЕЧЕНИЕ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ШОКА У ЖИВОТНЫХ
1,6-ДИФОСФАТОМ ФРУКТОЗЫ**

(Представлено академиком А. И. Опарным 10 VII 1950)

В ряде ранее опубликованных исследований, обобщенных в монографии одного из нас⁽¹⁾, было показано, что фосфорилирование углеводов сдвигает равновесие в их растворах в сторону ациклических («активных») форм, и что из ряда исследованных фосфорокислых эфиров сахаров наиболее дециклизированным («активным») является 1,6-дифосфат фруктозы. В связи с этим представляло большой интерес детальное исследование свойств этого соединения.

При биологическом испытании 1,6-дифосфата фруктозы оказалось, что это вещество усиливает сокращение изолированной мышцы лягушками от ацетилхолина более чем в 1½ раза, тогда как свободные сахара оказываются биологически неактивными⁽²⁾. Оказалось далее, что даже *in vitro* 1,6-дифосфат фруктозы расщепляется с образованием заметных количеств молочной кислоты при действии таких сравнительно мягких и неспецифических агентов, как буферный раствор рН 11,0, совершенно не расщепляющий свободных сахаров⁽³⁾.

Для проведения более широких биологических испытаний 1,6-дифосфата фруктозы (ДФФ) был разработан метод получения нового сухого хорошо растворимого препарата этого вещества с нетоксическим катионом (натриевая соль)⁽⁴⁾.

Таким образом одной стороной настоящего исследования явилось дальнейшее изучение нашего препарата^{(3), (4)} и выяснение возможностей его практического применения. С другой стороны, один из нас⁽⁵⁾ в течение последних лет работал над изучением влияния на центральную нервную систему аденоэозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и изысканием эффективных средств лечения травматического шока. Было показано, что в условиях истощения нервной системы введение АТФ приводит к восстановлению возбудимости нервных центров⁽⁵⁾. АТФ оказалась хорошим средством для лечения глубоких стадий травматического шока⁽⁶⁾. Этот эффект усиливался, если АТФ вводилась совместно с глюкозой, причем введение одной глюкозы оказывалось неэффективным. Аденозиндифосфорная кислота и адениловая кислота оказались значительно менее эффективными, чем АТФ.

Как известно, в биологических условиях одной из многочисленных функций АТФ, обладающей макроэргическими фосфатными связями, является фосфорилирование свободной глюкозы, которая затем через несколько стадий превращается в легко расщепляющийся ДФФ. Высокую активность АТФ при травматическом шоке и ее фосфорилирующее действие необходимо сопоставить с резкой убылью органических фосфорокислых эфиров при шоке^{(7), (8)}.

Препараты натриевой соли ДФФ для указанной рабо-

ты приготавлялись по методике, описанной ранее (3, 4). Часть физиологических опытов проводилась с раствором натриевой соли, приготовленной за 12 часов до физиологического испытания из бариевой соли (4). В других случаях выделенные до физиологических опытов препараты сухой натриевой соли после различных периодов хранения в сухом состоянии непосредственно перед физиологическим опытом растворялись в воде. Действие натриевой соли ДФФ было во всех случаях принципиально одинаковым, но в некоторых случаях отмечалось более активное действие препаратов, которые предварительно выделялись в виде, сухих препаратов натриевой соли, что объясняется большей чистотой этих препаратов. При проведении опытов с препаратами различной давности приготовления оказалось, что препараты, хранившиеся около $2\frac{1}{2}$ лет обладают действием, несколько не уступающим свеже приготовленным. Таким образом стойкость нашего препарата при условии хранения его в сухом состоянии весьма значительна.

Употребляемые для опытов растворы приготавливались обычно в концентрации 30—50 мг/мл и были совершенно свободны как от ионов Ba, так и ионов SO_4^{2-} . Вышеуказанные растворы перед введением разбавлялись в желаемой степени физиологическим раствором.

Методика физиологических опытов. Травматический шок у кошек и у собак вызывался размозжением костей по методике Э. А. Асратяна (9). Число наносимых ударов для кошек было 100—400, для собак от 200 до 800.

Показателем тяжести травматического шока служили: дыхание, кровяное давление, пульс, температура тела, рефлекторная деятельность животного, зрачковые рефлексы, тонус скелетной мускулатуры, вид слизистых обо-

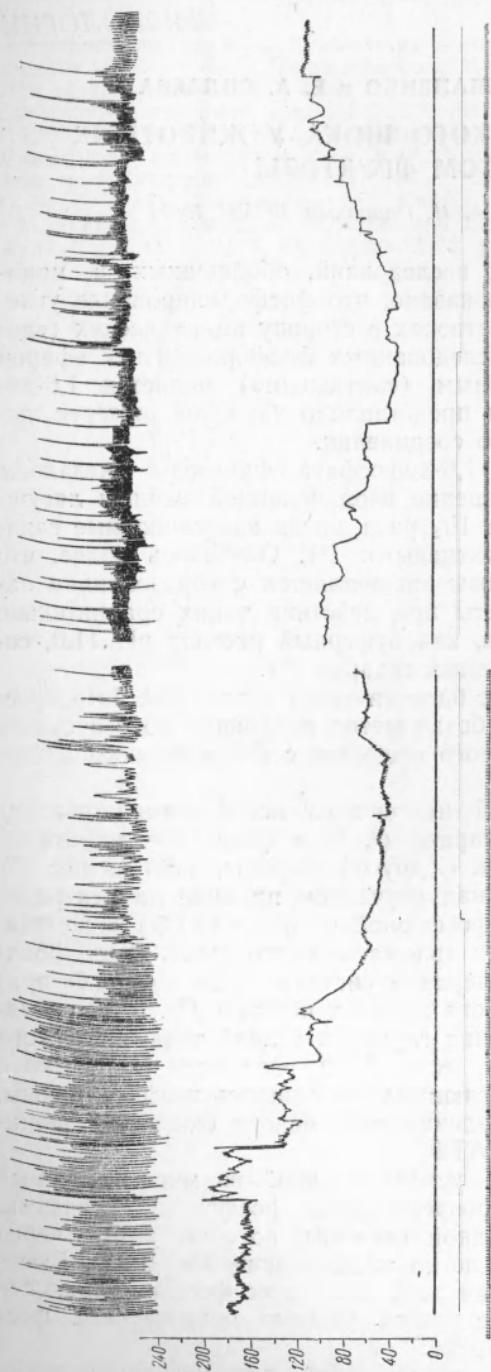


Рис. 1. Опыт на кошке. Верхняя кривая — дыхание, нижняя — кровяное давление. Линии внизу: верхняя — пульс, средняя — отметка времени в секундах. Введено 1,1 г ДФФ на 1 кг веса

лочек, двигательная и голосовая активность животного. Продолжительность шока у кошек была от 30 минут до $2\frac{1}{2}$ часов; у собак от 50 минут до 6 часов.

Шок, как правило, был глубоким, смертельным. В подавляющем большинстве экспериментов, лечение травматического шока у животных начиналось в стадии глубокого, собственно вторичного шока.

Введение ДФФ в организм животных производилось следующими способами: субокципитальным, внутривенным и внутриартериальным. Дозы препарата, вводимого субокципитально — 2—4 мг на 1 кг веса животного, дозы препарата, вводимого в кровь, — от 2 мг до 2,5 г на 1 кг веса животного. Введение ДФФ в кровь осуществлялось в течение 10—30 минут при помощи разработанной нами капельной методики.

Всего было поставлено 35 экспериментов на собаках и кошках обоего пола.

Результаты. Введение ДФФ в ликвор животному как наркотизированному, так и ненаркотизированному вне состояния шока вызывало всегда значительное повышение кровяного давления и увеличение амплитуды дыхания. Эксперименты с животными в состоянии шока показали, что ДФФ, введенный субокципитально выводит животных из травматического шока средней степени тяжести, но, так же как и АТФ, оказывается мало эффективным при глубоких стадиях шока. Это объясняется тем, что при глубоких стадиях шока нарушаются функции ряда систем организма.

При введении ДФФ в кровь нам удалось получить хороший терапевтический эффект при лечении глубоких стадий травматического шока.

Обычно, уже на 2—3-й минуте после начала внутривенного введения ДФФ начинало повышаться кровяное давление, пульс из нитевидного становился удовлетворительным, на 6—8-й минуте значительно увеличивалась амплитуда сердечных сокращений; к концу введения препарата кровяное

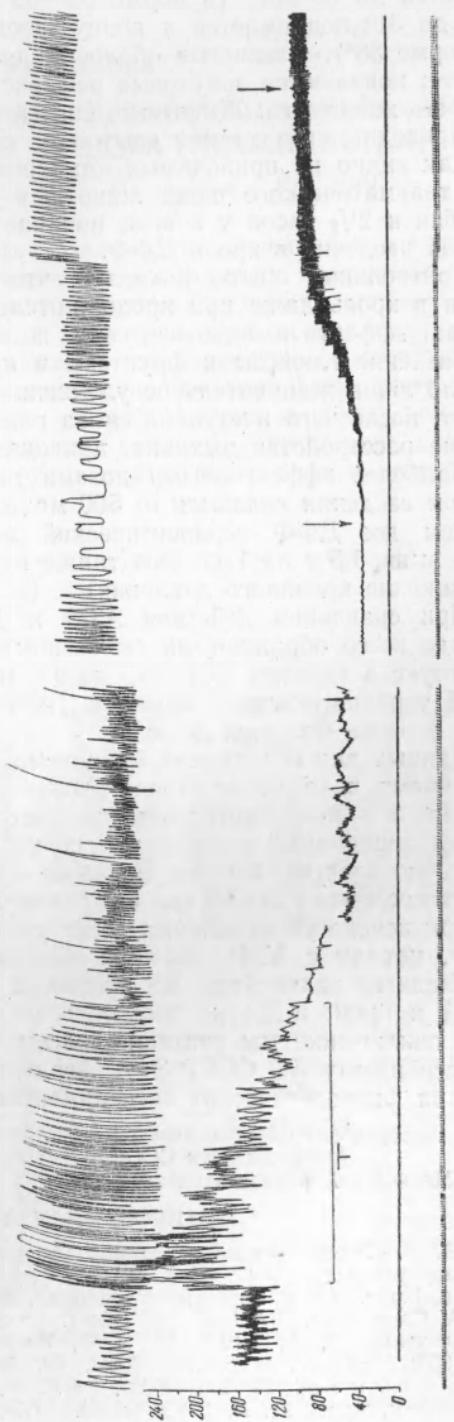


Рис. 2. Опыт на собаке. Т — травма. Стрелками обозначено начало и конец введения ДФФ. Введено 0,3 г ДФФ на 1 кг веса

давление увеличивалось в 2—3 раза по сравнению с исходным (при шоке), хотя обычно и не достигало исходных величин. Глубокие расстройства дыхания также начинали исчезать спустя 3—5 минут после начала введения, а к концу введения амплитуда дыхания и его частота достигала исходных величин. Спустя 8—15 минут после начала введения препарата у животных появлялись двигательная и голосовая активность. Температура тела, подающая у собак при шоке до 33—35°, поднимается до 36—37° (в норме 38—39°); у кошек температура, подающая до 31° поднимается к концу введения гексозодифосфата до 36° (в норме 38°). Слизистые оболочки делаются розовыми уже на 5—7-й минуте; появляются зрачковые рефлексы, повышается рефлекторная активность животного. Животные, снятые с операционного стола, пьют воду.

Приводим кимограммы опытов на собаках и кошках (рис. 1, 2).

Как видно из приводимых кимограмм, выведенные из тяжелых стадий травматического шока животных продолжительностью до 6 часов у собак и 2½ часов у кошек, начинается уже с первых минут после начала введения в кровь ДФФ.

Контрольные опыты показали, что введение физиологического раствора в кровь даже при продолжительности шока у собак в 50 минут не дает эффекта и животное через несколько минут погибает.

Введение глюкозы и фруктозы в кровь в подобных же условиях давало лишь незначительное улучшение состояния животного на 10—20 минут, после чего наступало снова падение кровяного давления и углубление расстройства дыхания, приводящие животное к смерти.

Наиболее эффективными дозами вводимого препарата при внутривенном введении являются от 500 мг до 1,5 г на 1 кг веса тела. С уменьшением доз ДФФ терапевтический эффект уменьшается. Увеличение дозы выше 1,5 г на 1 кг веса также начинает сказываться отрицательно (понижение кровяного давления).

При сравнении действия АТФ и ДФФ при травматическом шоке прежде всего обращает на себя внимание то обстоятельство, что АТФ действует в гораздо меньших дозах, но обладает гораздо более узкой зоной терапевтического эффекта. ДФФ является веществом, нетоксическим в очень больших дозах.

Данных для объяснения механизма действия АТФ и ДФФ в настоящее время пока недостаточно. Можно думать, что ДФФ, являющийся нормальным промежуточным продуктом углеводного обмена, сильно дециклизованный и потому легко расщепляющийся, доставляет потенциальную энергию многим системам организма в легко доступной форме, что особенно важно при состоянии шока.

При неясности механизма действия, нет, однако, сомнений в том, что ДФФ, наряду с АТФ, является мощным противошоковым средством. Необходимы дальнейшие исследования действия ДФФ, АТФ, их комбинаций, а также и других промежуточных продуктов обмена:

В заключение мы считаем долгом выразить благодарность члену-корреспонденту АН СССР Э. А. Асрятяну за его ценные советы при проведении физиологических экспериментов.

Лаборатория физиологической химии
Академии наук СССР и
Московский фармацевтический институт

Поступило
20 VI 1950

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Б. Н. Степаненко, Активные формы простых сахаров и их отношение к обмену углеводов, 1945. ² Б. Н. Степаненко, П. Ф. Минаев и Е. А. Силаева, Бюлл. экспер. биологии и медицины, 25, 188 (1948). ³ Б. Н. Степаненко и Е. А. Силаева, ДАН, 68, 115 (1949). ⁴ Б. Н. Степаненко и Е. А. Силаева, Биохимия, 14, 544 (1949). ⁵ П. Ф. Минаев, Укр. биохим. журн., 21, № 4, 368 (1950). ⁶ П. Ф. Минаев, ДАН, 69, 593 (1949). ⁷ П. Ф. Минаев, Бюлл. экспер. биол. и мед., 29, 255 (1950). ⁸ П. Ф. Минаев и Ц. П. Курохтина, Укр. биохим. журн., 21, № 4, 359 (1950). ⁹ Э. А. Асрятян, Очерки по этиологии, патологии и терапии травматического шока, 1945.