Доклады Академии наук СССР
1955. Том 102, № 3

БИОХИМИЯ

Е. М. ЛЕБЕДЕВА, М. Н. МАСЛОВА и В. И. РОЗЕНГАРТ

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И СОДЕРЖАНИЕ МАКРОЭРГИЧЕСКИХ ФОСФОРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В МОЗГУ ПРИ СУДОРОЖНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ

(Представлено академиком Л. А. Орбели 21 I 1955)

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что различные судорожные воздействия (коразол, электрический ток, камфора и др.) приводят к снижению содержания аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата (КФ) и к нарастанию количества неорганического фосфата (НФ) в мозгу ([1–6]). Однако в этих работах не было попыток точно сопоставить наблюдаемые биохимические сдвиги с функциональными изменениями и охарактеризовать значение различных физиологических факторов, определяющих содержание АТФ и КФ в мозгу.

В отличие от других работ, настоящее исследование было проведено на кроликах. Для фиксации лабильных фосфорных соединений в нужный момент опыта голова кролика осторожно затылком погружалась в жидкий воздух и замораживалась. Фракционирование фосфорных соединений производилось обычным способом. Лабильный фосфор АТФ определялся по 10-минутному гидролизу в *н* HCl, а в отдельных опытах — миозиновым методом. Для оценки функционального состояния производилась регистрация дыхания, кровяного давления и биоэлектрической активности коры больших полушарий. Было показано, что в наших условиях замораживания головы полное промерзание мозга происходило в течение 2,5—3 мин. К концу замораживания головы сердечная деятельность не прекращалась и кровяное давление еще оставалось на высоком уровне. В части опытов для предотвращения судорог животным вводился диплацин.

Определения содержания АТФ, КФ и НФ в мозгу нормальных кроликов в состоянии относительного покоя дали следующие результаты (в мг% Р, средние данные из 10 опытов): АТФ 17,1 ± 0,66 *; КФ 12,9 ± ± 0,38 *; НФ 6,6 ± 0,54 *. Мы получили относительно высокие по сравнению с литературными данными значения содержания КФ и низкие — для НФ. Возможно, это явилось результатом применения нами более совершенного метода замораживания головы кролика.

В следующей серии опытов было изучено влияние судорог, вызванных пикротоксином, коразолом и электрическим током. Пикротоксин и коразол вводились внутривенно, воздействие электрическим током осуществлялось при помощи аппарата для электрошоковой терапии (смоченные физиологическим раствором электроды прикладывались к височным областям кролика). Замораживание головы в каждом опыте производилось на высоте судорожного приступа. Из табл. 1 видно, что изученные воздей-

* Средняя ошибка среднего арифметического.

ствия, в том числе и многократные судороги, вызванные коразолом и электрическим током, не приводили к сколько-нибудь заметному изменению содержания лабильных фосфорных соединений в мозгу.

Таблица 1

Содержание фосфорных соединений в мозгу кроликов при судорогах

Возд. пикротоксином					Возд. коразолом					Возд. эл. током 100 в, 0,2 сек.				
Число воздействий	Доза, мг/кг	НФ, мг % Р	КФ, мг % Р	АТФ, мг % Р	Число воздействий	Доза, мг/кг	НФ, мг % Р	КФ, мг % Р	АТФ, мг % Р	Число воздействий	Доза, мг/кг	НФ, мг % Р	КФ, мг % Р	АТФ, мг % Р
1	0,4	8,7	9,3	18,3	1	20	6,5	11,5	16,0	10	—	4,7	11,8	18,2
1	0,4	6,1	13,6	17,9	2	40	5,7	9,2	20,0	13	—	5,7	11,7	18,3
1	0,4	4,8	14,0	19,7	1	20	6,2	12,1	14,0	13	—	9,4	11,3	16,9
1	0,4	6,3	11,1	19,2	9	100	7,4	12,7	19,0	12	—	4,7	10,3	19,8
					14	130	7,6	12,9	20,9					
Средн.		6,5	12,0	18,8	Средн.		6,7	11,7	18,0	Средн.		6,1	11,3	18,3

Расхождение полученных результатов с литературными данными заставило нас более детально исследовать этот вопрос. Прежде всего мы попытались еще более уточнить методику опытов. Как указывалось, замораживание головы кролика в жидком воздухе длится 2,5—3 мин. Чтобы оценить изменения, которые могут происходит за этот период, мы поставили дополнительную серию опытов с многократным введением коразола. В части опытов замораживание производилось таким образом, чтобы не нарушить функцию верхних дыхательных путей. У этих кроликов в течение всего периода замораживания сохранялось дыхание и, следовательно, не прекращалось снабжение организма кислородом. В других опытах дыхание прекращалось в момент погружения головы животного в жидкий воздух. Было показано, что в обеих модификациях постановки опыта содержание фосфорных соединений было одинаковым и не отличалось от нормы.

В отдельных случаях (всего в этой серии было 3 таких кролика) очередное введение коразола приводило к внезапной остановке дыхания и сердечной деятельности, и в этот момент производилось замораживание головы. Оказалось, что в мозгу этих кроликов значительно снижено содержание АТФ (в среднем 11,8 мг%) и КФ (5,4 мг%) и резко повышен уровень НФ (19,6 мг%). Из этой серии опытов вытекает, что при ненарушенном кровообращении выключение дыхания в периоде замораживания мозга не сказывается на содержании лабильных фосфорных соединений.

Исследованиями М. И. Левянт, И. И. Малкиман и Б. И. Каменецкой (5) было установлено, что повторное введение коразола собакам приводит в конце концов к такому состоянию, когда очередная инъекция коразола не вызывает судорожного приступа. Авторы объясняли это исчерпанием запасов АТФ.

Мы повторили эти опыты в несколько модифицированном виде. Кролики обездвиживались диплацином, переводились на искусственное дыхание и внутривенно им вводились повторные дозы коразола. Каждая инъекция сопровождалась вспышкой судорожных разрядов, регистрируемых электроэнцефалографически. После нескольких инъекций наступало резкое угнетение биоэлектрической активности коры, прерываемое редкими разрядами умеренной силы. Введение коразола на таком фоне уже не меняло электроэнцефалографической картины.

Следовательно, здесь, как и в опытах Левянт и сотр., исчезала судорожная реакция на коразол. Однако, как показывают биохимические анализы, приведенные в табл. 2, содержание фосфорных соединений остава-

лось нормальным, если кровяное давление к концу опыта сохранялось на высоком уровне. Только в случае снижения кровяного давления наблюдалось повышение уровня НФ и снижение количества КФ. При резком нарушении кровообращения заметно снижалось содержание АТФ и обнаруживался АДФ. Таким образом, прекращение судорожной деятельности при многократном введении коразола не связано с исчерпанием энергетических ресурсов мозговой ткани. Наблюдавшиеся в опытах Левянт и др., снижение уровня АТФ в мозгу зависело, повидимому, от глубоких нарушений кровоснабжения мозга.

Таблица 2

Содержание фосфорных соединений в мозгу кроликов при длительном воздействии коразолом

№ опыта	Число инъекций	Общая доза, мг/кг	Длительность опыта	НФ, мг % Р	КФ, мг % Р	АТФ, мг % Р	АДФ, мг % Р	Кров. давл. в конце опыта
43	9	100	1 ч. 26 м.	7,4	12,5	18,9	—	Норм.
44	14	130	2 ч. 48 м.	7,6	12,9	20,0	—	»
96	9	90	2 ч.	9,5	8,5	18,9	—	»
103	9	77	2 ч.	10,6	7,3	18,4	0,4	Снижено
102	4	35	1 ч. 07 м.	16,4	9,0	17,4	0,8	»
95	6	70	1 ч. 20 м.	13,7	7,2	16,4	—	»
101	4	50	1 ч. 20 м.	18,4	2,4	15,9	4,7	Резко снижено

Известно, что искусственно вызываемая различными способами аноксия приводит к снижению содержания АТФ и КФ в мозгу. В опытах на крысах ([7]) и собаках ([8]) было показано, что при нарушении кровообращения получаются более резкие сдвиги, чем при расстройстве дыхания. Мы подтвердили это исследованиями на кроликах.

Животные получали диплацин и переводились на искусственное дыхание. У части кроликов перед замораживанием головы дыхание выключалось на такое время, какое необходимо для отчетливого снижения кровяного давления (обычно 3—5 мин.). У других животных за 3 мин. до замораживания перевязывалась аорта у места ее отхождения от левого желудочка, что приводило к мгновенному падению кровяного давления до нуля.

Таблица 3

Влияние обстановки дыхания и кровообращения на содержание фосфорных соединений в мозгу

№ опытов	Воздействие	Длительность воздействия, мин.	АТФ, мм % Р	КФ, мг % Р	НФ, мг % Р
120	Выключение дыхания	4	12,3	2,6	20,6
121		4	16,9	3,9	15,2
122		3	17,9	2,8	12,7
123		5	17,2	8,0	8,7
124		4	17,7	2,6	16,0
129	Перевязка аорты	3	15,7	3,8	17,1
131		3	12,4	5,7	16,2
132		3	11,1	1,5	17,5

Из табл. 3, в которой представлены результаты этих опытов, видно, что прекращение кровообращения приводило к более выраженным изменениям состава мозговой ткани, чем выключение дыхания.

В полном соответствии с литературными данными показано также, что КФ физиологически более лабилен, чем АТФ, и что при менее глубоких нарушениях (выключение дыхания) уровень АТФ остается в пределах нормальных колебаний.

В следующей серии опытов мы комбинировали судорожное воздействие с аноксией, вызванной выключением дыхания. При этом мы полагали, что влияние резкого возбуждения центральной нервной системы на уровень фосфорных соединений будет выражено более отчетливо в усло-

виях недостаточного снабжения мозга кислородом. Кролики, обездвиженные диплацином и находящиеся на искусственном дыхании, получали 3—4 инъекции коразола и на фоне выраженной судорожной активности, отмечаемой на электроэнцефалограмме, у них за 3 мин. до замораживания выключалось дыхание. Состояние кровообращения к концу опыта было различно: у одних животных к моменту замораживания кровяное давление оставалось высоким, у других резко снижалось. Высокому кровяному давлению всегда соответствовало нормальное содержание фосфорных соединений, а сниженному давлению — уменьшение количества АТФ и КФ и повышение уровня НФ (см. рис. 1). Эта зависимость была настолько четкой, что по кимограмме можно было безошибочно предсказать результаты биохимического исследования.

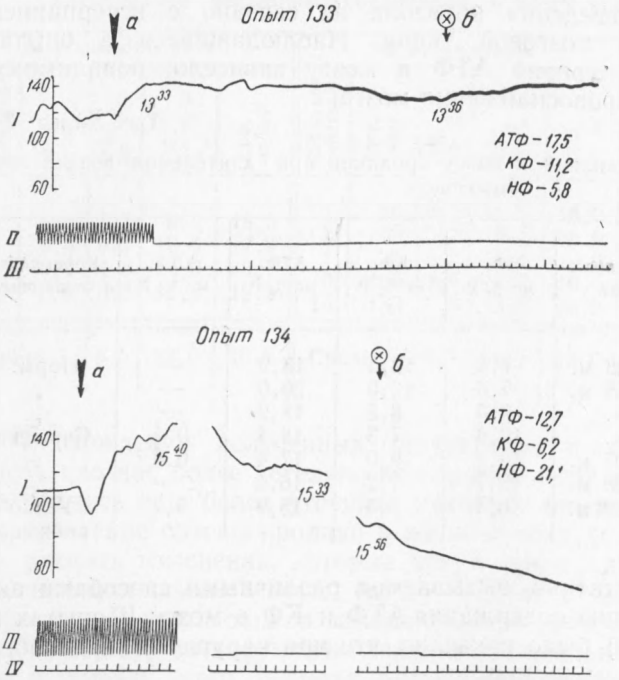


Рис. 1. На фоне судорог, вызванных коразолом, за 3 мин. до замораживания выключено искусственное дыхание. *I* — кровяное давление, *II* — дыхание, *III* — отметка времени (5 сек.). *а* — введение коразола (10 мг/кг); *б* — начало замораживания

Таким образом, из приведенных данных следует, что судорожные воздействия сами по себе в условиях нормального кровоснабжения мозга не влияют на уровень АТФ и КФ в мозгу. Причиной может быть только исключительно высокая скорость ресинтеза этих соединений ([10]), которая представляет собой одно из проявлений той замечательной пластичности центральной нервной системы, о которой неоднократно говорил И. П. Павлов.

Поступило
18 I 1955

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

[1] Г. Е. Владимиров, Функциональная биохимия мозга, Изд. АН СССР, М., 1954. [2] А. В. Палладин, Биохимия, **17**, 456 (1952). [3] К. Г. Громова, Биохимия, **19**, 469 (1954). [4] П. Ф. Минаев, Т. П. Курохтина, Укр. биохим. журн., **21**, 359 (1949). [5] М. И. Левянт, И. И. Малкиман, Б. И. Каменецкая, там же, **21**, 363 (1949). [6] R. M. C. Dawson, D. Richter, Am. J. Physiol., **160**, 203 (1950). [7] Е. М. Крепс, А. А. Смирнов, Д. А. Четвериков, в книге Биохимия нервной системы, Киев, 1954. [8] E. S. Gurdjian, W. E. Stone, J. E. Webster, Arh. Neurol. and Psych., **51**, 472 (1944). [9] В. А. Неговский, Патофизиология агонии и клинической смерти, М., 1954. [10] Г. Е. Владимиров, Л. Н. Рубель, ДАН, **96**, 1021 (1954).