

ния поверхности эндотелиальных клеток с адгезией тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистой стенке. В поздние сроки наблюдения, несмотря на значительное восстановление параметров микроциркуляторного русла, уровень TNF- $\alpha$  по-прежнему статистически значимо превышал контрольные значения, реализуя иммуновоспалительную реакцию и аутоиммунную агрессию в области ишемии. Очевидно, что снижение уровня IL-1 $\beta$  на протяжении всего периода наблюдения связано с неярко выраженной деструкцией тканей, ведущей к гибели макрофагальных клеток, а также со снижением продукции IL-1 $\beta$  клетками мезенхимального про-

исхождения (эндотелиоцитами) в результате их ишемического повреждения.

#### Выводы

1. На протяжении всего периода наблюдения (35 суток) отмечаются нарушения в системе микроциркуляции головного мозга крыс, более выраженные в ранние сроки (до 7 суток).

2. Нарушения в системе гемомикроциркуляции постреанимационного периода сопровождаются значительным повышением уровня TNF- $\alpha$  во все сроки наблюдения.

3. Повышения уровня провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  с 1-х по 35-е сутки после смертельной кровопотери не обнаружено.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Г.В. Клиническая неврология терминальных состояний // Актуальные проблемы и перспективы развития современной реаниматологии: Материалы междунар. симпоз., посвящ. 85-летию акад. РАМН В.А. Неговского. – М., 1994. – С. 8-10.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
3. Жданов Г.Н., Герасимова М.М. Оценка роли аутоиммунной воспалительной реакции в патогенезе церебральной ишемии // Неврол. вестн. им. В.М. Бехтерева. – 2003. – Т. 35, Вып. 3-4 – С. 13-17.
4. Жданов Г.Н., Герасимова М.М. Антитела к основному белку миелина в патогенезе острого периода ишемического инсульта // Нейроиммунология. – 2004. – Т. 2, №3-4. – С. 9-12.
5. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, №2. – С. 16-22.
6. Elneihoum A.M., Falke P., Axelsson L. et al. Leukocyte activation detected by increased plasma levels of inflammatory mediators in patients with ischemic cerebrovascular diseases // Stroke. – 1996. – Vol. 27, N10. – P. 1734-1738.

УДК 616-099:547.262]-06:616.8-009.831]-08.38.849.19-092.9

© Л.Т. Идрисова, Д.А. Еникеев, Г.А. Байбурина, Л.Г. Шикунова, 2009

### Л.Т. Идрисова, Д.А. Еникеев, Г.А. Байбурина, Л.Г. Шикунова КОРРЕКЦИЯ АЛКОГОЛЬНЫХ ПОСТКОМАТОЗНЫХ НАРУШЕНИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ МЕТОДОМ КВАНТОВОЙ ГЕМОТЕРАПИИ

*Башкирский государственный медицинский университет,  
кафедра патофизиологии*

Исследовано влияние внутривенной лазерной гемотерапии на течение алкогольной комы у крыс, вызванной внутрижелудочным введением 40% этанола. Применение внутривенного лазерного облучения крови способствовало снижению летальности, уменьшению неврологического дефицита, сокращению сроков клинического выздоровления, оптимизации соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы. Выявлено позитивное влияние лазерной гемотерапии на сосуды микроциркуляторного русла головного мозга и сетчатки глаза, а также на реологические свойства крови.

**Ключевые слова:** этанол, алкогольная кома, лазерное облучение крови, крысы

### L.T. Idrisova, D.A. Enikeev, G.A. Baiburina, L.G. Shikunova CORRECTION OF EXPERIMENTAL ALCOHOL POSTCOMATOSE DISORDERS USING QUANTRUM HEMOTHERAPY

The effects of intravenous laser hemotherapy on the alcohol coma course in rats induced by 40% ethanol intragastric administration have been studied. The use of intravenous laser radiation of blood contributed to a decline in fatal outcomes rate, reduction in neurological deficiency, decrease in resuscitation course, improvement of correlation between sympathetic and parasympathetic areas of the vegetative nervous system. Positive effects of laser hemotherapy on the cerebral microcirculatory bed and eye retina as well as blood reologic properties have been detected.

**Key words:** ethanol, alcohol, blood laser radiation, rats.

Алкоголь является одним из наиболее распространенных токсикантов, способных не только вызывать патологические сдвиги в центральной нервной системе, но и создавать неблагоприятный преморбидный фон и существенно ухудшать течение

целого ряда патологических процессов. Токсическое влияние алкоголя связано с развивающейся гипоксией, ишемией и цитотоксическим эффектом [8, 10]. Наиболее частой причиной развития нарушений в головном мозге и сетчатке гла-

за, по мнению подавляющего большинства исследователей, является резкая активация свободно-радикального окисления, усиление процессов перекисного окисления липидов ПОЛ, выраженная дисрегуляция тонуса сосудов микроциркуляторного русла, расстройство местной гемодинамики, сопровождающееся отеком ткани.

Помимо традиционных детоксикационных мероприятий для лечения острых экзогенных интоксикаций в последние годы используется инвазивное применение излучения гелий-неонового лазера низкой интенсивности, которое приводит к снижению активности ПОЛ, нормализации системы гемостаза, восстановлению реологических показателей крови с улучшением центральной гемодинамики и микроциркуляции. Целью настоящего экспериментального исследования является изучение эффективности корректирующего действия внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) на состояние центральной нервной системы и сетчатки глаза при алкогольной коме и в течение длительного посткоматозного периода.

#### **Методика исследования**

Экспериментальные исследования проводились на 210 здоровых половозрелых неинбредных белых крысах обоего пола (в группах было равное число самцов и самок) массой от 180 до 220 г., разделенных на 4 группы: 1-я – контрольная (11 крыс), 2-я – животные (92), подвергнутые острой алкогольной интоксикации, 3-я – животные (72), получавшие алкоголь и внутрисосудистое лазерное облучение крови, 4-я – интактные крысы (35), подвергнутые лазерному излучению.

Алкогольная кома достигалась введением в желудок через металлический зонд 40% этанола (из расчета 10-12 г чистого спирта на 1 кг массы тела). После наступления острой алкогольной интоксикации динамику процесса наблюдали в течение трех суток. Для количественной оценки их неврологического статуса использовалась система балльной оценки неврологического статуса крыс, предложенная С.П. Лысенковым с соавт. [6] в нашей модификации [3]. Балльная оценка неврологического статуса у животных в различных группах позволила более точно распределить крыс по степени тяжести состояния и с высокой достоверностью провести анализ эффективности внутривенного лазерного облучения крови в посткоматозном периоде.

ЭКГ регистрировалась аппаратом ЭКГ-04 с помощью специальных адаптированных для крыс электродов в стандартных отведениях через 1, 3, 6, 12, 24, 48, 72 часа после наступления алкогольной интоксикации. Контролем являлась запись ЭКГ каждой крысы до введения алкоголя (в группе животных, подвергнутых лазерному облучению без алкогольной интоксикации, достоверных различий с контролем не выявлено). ВЛОК осуществлялось аппаратом «АЛТО-Терапевт» через хвостовую вену. Мощность на выходе 2мВт, плотность потока мощности 5 мВт/см<sup>2</sup>, длина волны 630 нм. Облучение проводилось крысам со сроками наблюдения до суток однократно через час после

наступления острой алкогольной интоксикации, двукратно – со сроками наблюдения до 48 часов, трехкратно – со сроками наблюдения 72 часа.

С целью изучения структурных изменений в головном мозге при алкогольной коме и после эндоваскулярного воздействия низкоинтенсивным лазерным излучением проводилось дифференцированное морфологическое и электронно-микроскопическое исследование различных отделов головного мозга (кора, средний мозг, промежуточный мозг, мозжечок) и сетчатки глаза через 1, 3, 6, 12, 24, 48, 72 часа эксперимента у животных в разных группах.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением программного обеспечения Microsoft Excel с вычислением средних значений, доверительных интервалов, средне-квадратических отклонений и сравнением средних с использованием параметрического критерия Стьюдента и коэффициента корреляции.

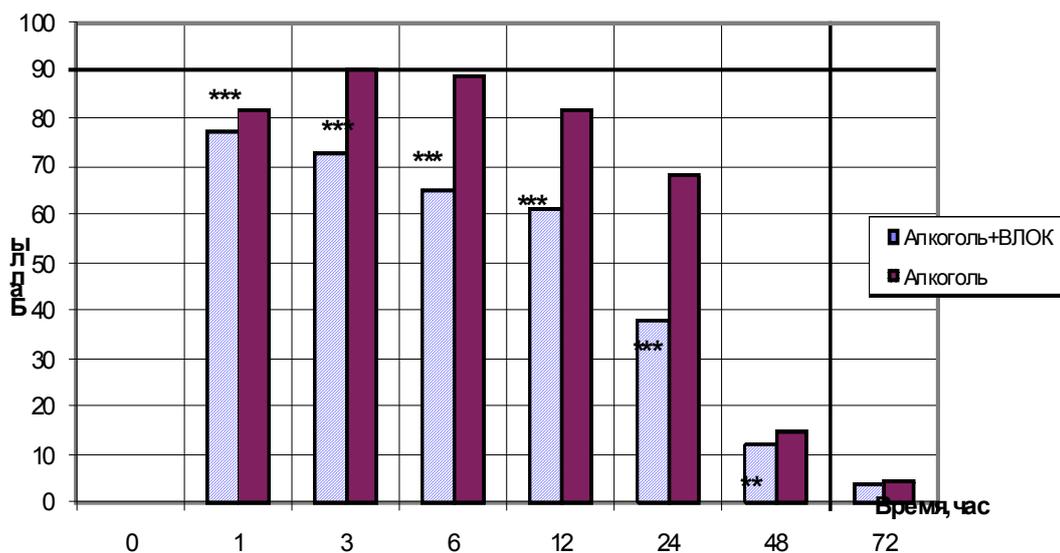
#### **Результаты и обсуждение**

Сравнительный анализ изменения неврологического статуса крыс при алкогольной коме без использования ВЛОК и при его применении показывает, что коррекция патологических сдвигов, возникающих при интоксикации, методами физиотерапии эффективна [4] (рис.).

У алкоголизованных крыс без облучения лазером постепенное ухудшение общего состояния продолжалось до 3 часов эксперимента. Последующие 9 часов состояние животных оставалось тяжелым. Положительная динамика появилась к концу первых суток. К исходу вторых суток произошло значительное улучшение неврологического статуса крыс, а к 72 часам наблюдения – клиническое выздоровление. Летальность в этой группе отмечалась в течение первых суток и составляла 22,6%. Практически во все сроки наблюдения преобладали крысы с тяжелым течением интоксикации.

В группе алкоголизованных животных, на кровь которых воздействовали низкоинтенсивным лазерным излучением, алкогольная кома протекала легче. Уменьшилось число крыс с тяжелым течением и увеличилось со средней тяжестью течения комы и посткоматозного периода. Летальность снизилась до 7,4% ( $p < 0,001$ ). Наиболее тяжелая симптоматика наблюдалась на первом часу эксперимента. В дальнейшем отмечалось постепенное улучшение общего состояния. К исходу вторых суток неврологический дефицит был менее выражен, чем у крыс без лазерного воздействия. Клиническое выздоровление наступило к исходу третьих суток.

Исследование показателей вариационной пульсометрии в динамике алкогольной комы позволило выявить значительные изменения функций вегетативных отделов нервной системы надсегментарного уровня, индекса вегетативного равновесия и индекса напряжения регуляторных систем.



\*\*- $p < 0,01$ , \*\*\*- $p < 0,001$  - достоверность различий по отношению к группе "Алкоголь"  
Рис. Неврологический статус крыс при алкогольной коме и после коррекции внутрисосудистым лазерным облучением крови

В группе алкоголизованных нелеченных крыс наблюдалось значительное повышение индекса вегетативного равновесия (ИВР) ( $p < 0,05$ ) и индекса напряжения регуляторных систем (ИН) ( $p < 0,01$ ) на первых же часах алкогольной интоксикации, затем происходило их снижение к 3 часу наблюдения до минимальных величин ( $p < 0,01$ ). В последующем изменения ИВР и ИН носили фазный характер, но оставались в течение первых суток достоверно ниже контрольных значений. Нормализация показателей произошла к концу третьих суток.

В группе алкоголизованных леченных ВЛОК крыс наблюдалось резкое повышение индексов с максимальным подъемом к 3 часу наблюдения ( $p < 0,001$ ), которое затем сменилось снижением до контрольных величин к 12 часам посткоматозного периода. Восстановление ИВР и ИН до нормальных цифр произошло к концу вторых суток.

В группе интактных крыс, получавших ВЛОК, оба индекса были практически на уровне контрольных величин в течение всего эксперимента с незначительной амплитудой колебаний.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в группе крыс с алкогольной интоксикацией в первые часы эксперимента наблюдались высокий уровень летальности и выраженный неврологический дефицит, сопровождающийся гипертонусом симпатической нервной системы с избытком вегетативной обеспеченности деятельности сердца [1]. В дальнейшем возник вегетативный дисбаланс с резким преобладанием тонуса парасимпатической нервной системы и недостаточной централизацией управления ритмом сердца.

В группе алкоголизованных крыс, подвергнутых лазерному облучению, выявлялся выраженный вегетативный дисбаланс со стойким гипертонусом симпатической системы (централизация ритма) и избытком вегетативной обеспеченности деятельности сердца, возникающими в связи с массивным выбросом катехоламинов (ведущих

факторов адаптации) в результате вовлечения в реакцию нейрорефлекторного механизма стимуляции надпочечников [2]. Период клинического выздоровления сопровождался стабилизацией активности адренэргических механизмов. Полученные данные согласуются с мнением других авторов, которые связывают нормализующий эффект ВЛОК со стимуляцией неспецифической реактивности организма, повышением адаптационных и энергетических возможностей за счет активирующего влияния на лимбические структуры [5, 9].

Проведенные морфологические и электронно-микроскопические методы исследования выявили значительные структурные нарушения в головном мозге и сетчатке глаза крыс в динамике алкогольной комы и в посткоматозном периоде, которые были наиболее выражены в первые сутки, несколько уменьшались в последующие сроки, но не восстанавливались полностью за все время наблюдения. Наиболее распространенными были явления периваскулярного отека в первые часы алкогольной комы с постепенным нарастанием внутриклеточного отека, которые сопровождались деструктивными изменениями ультраструктур, особенно значительными в митохондриях [7]. Одновременно наблюдались изменения микроциркуляторного русла головного мозга и сетчатки глаза, проявлявшиеся в изменении просвета сосудов, нечеткости сосудистого контура, и изменения реологических свойств крови в виде повышения агрегации форменных элементов крови, явлений сладжа, а в некоторых случаях – тромбообразования. Была характерна избирательность структурного поражения коры головного мозга и мозжечка, а также внутреннего ядерного слоя сетчатки глаза. Проведение ВЛОК у животных с алкогольной комой способствовало уменьшению деструктивных нарушений в нейронах головного мозга и сетчатке глаза и более раннему и полному их восстановлению, уменьшало проявления периваскулярного, перикеллюлярного и внутриклеточного отека ткани.

**Выводы**

1. Применение ВЛОК у крыс с алкогольной комой вызывало резкое снижение летальности, неврологического дефицита, активизировало симпатический отдел вегетативной нервной системы и способствовало в последующем нормотонии.

2. Выявлено позитивное влияние ВЛОК на сосуды микроциркуляторного русла головного мозга и сетчатки глаза, а также на реологические свойства крови.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. - М.: Наука, 1984.
2. Григораш Г.А., Костылев М.В., Коновалов Е.П. и др. Влияние интракорпорального лазерного облучения крови на функции сердечно-сосудистой системы у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями //Клиническая хирургия. – 1990. - № 1. – С. 12-14.
3. Идрисова Л.Т., Еникеев Д.А., Байбурина Г.А. Балльная оценка неврологического статуса крыс при алкогольной коме и влияние на нее лазерной физиотерапии //Клиническая медицина и патофизиология. – 1999. - № 2. – С. 75-79.
4. Идрисова Л.Т., Еникеев Д.А., Байбурина Г.А., Байрамгулов Ф.М. Алкогольная кома и лазеротерапия в эксперименте. – Уфа, 2003.
5. Кутко И.И., Фролов В.М., Пустовой Ю.Г. и др. Влияние эндоваскулярной лазеротерапии и антиоксидантов на иммунный статус и энергетический обмен у больных с резистентными к лечению формами шизофрении // Лечение нервных и психических заболеваний. – 1996. - № 2. – С. 34-38.
6. 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.
7. Мхеидзе Ч.Г., Хитаршвили М.Б. Ультраструктура нейронов и межнейронных контактов гипоталамуса при острой этаноловой интоксикации // Журн. неврологии и психиатрии. - 1996. – Т. 96. - №3. – С. 105-106.
8. Савицкая Е.В., Ромаданова Н.Б., Абрашитов А.Х. Потребление глюкозы головным мозгом крысы при интоксикации этанолом и синдроме отмены //Патологическая физиол. и экспер. Терапия. - 1992. - № 1. – С. 9-12.
9. Таланцев К.В., Кожура В.Л., Новодержкина И.С. и др. Внутрисосудистое лазерное облучение крови в комплексе реанимационных мероприятий у собак, перенесших длительную клиническую смерть: мат. междунар. симп. «Реаниматология на рубеже XXI века».- М., 1996. - С.62-64.
10. Barbour R.L. Optical spectroscopy and cerebral vascular effects of alcohol in the intact brain effects on tissue oxyhemoglobin, blood content, and reduced cytochrome oxidase / R.L. Barbour, A. Gebrewold, B.M. Altura // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1993. - Vol. 17.- №6. – P. 1319-1324.

УДК 615.015.11.42.27:[547.853.3:547.461.4]-092.9

© В.А. Мышкин, Д.В. Срубиллин, Д.А. Еникеев, М.А. Исакова Л.Т.Идрисова, Д.М.Галимов, И.Д.Исаков, 2009

В.А. Мышкин<sup>1</sup>, Д.В. Срубиллин<sup>2</sup>, Д.А. Еникеев<sup>2</sup>,  
М.А. Исакова Л.Т.Идрисова, Д.М.Галимов, И.Д.Исаков

**НОВЫЕ КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ С ПРОИЗВОДНЫМИ ПИРИМИДИНА – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СРЕДСТВА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ**

<sup>1</sup>ФГУН Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека федеральной службы по надзору в среде защиты прав и благополучия человека, г.Уфа

<sup>2</sup>ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, г. Уфа

В модельных системах изучена антирадикальная, антиокислительная и противогипоксическая активность комплексных соединений производных пириимидина с янтарной кислотой. Установлено, что исследуемые препараты различаются по антирадикальной активности и по способности влиять на перекисное окисление липидов. Отсутствует четкое соответствие антиокислительных свойств пириимидиновых соединений их антирадикальной активности. Выявлено соединение, обладающее противогипоксической активностью.

**Ключевые слова:** производные пириимидина, янтарная кислота, антирадикальная и антиокислительная активность.

V.A. Myshkin, D.V. Srubilin, D.A. Enikeyev, M.A. Isakova, L.T. Idrisova, D.M. Galimov, I.D. Isakov  
**NEW COMPLEX COMPOUNDS OF SUCCINIC ACID WITH PYRIMIDINE DERIVATIVES – A PERSPECTIVE MEANS OF METABOLIC CORRECTION**

Antiradical, antioxidizing and antihypoxic activities of complex compounds of pyrimidine derivatives with succinic acid have been studied in modeling systems. It has been shown that the agents studied differ by their antiradical activity and capacity to exert influence on lipid peroxidation. There is no precise conformity of antioxidizing properties of pyrimidine compounds to their antiradical activity. The compound having antihypoxic activity has been detected.

**Key words:** pyrimidine derivatives, succinic acid, antiradical and antioxidizing activity.