

Э. Ш. МАТЛИНА, Г. Н. КАССИЛЬ, Э. А. ШИРИНЯН

**ВЛИЯНИЕ ДОФА НА ОБМЕН КАТЕХОЛАМИНОВ
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНОМЗГОВОЙ ТРАВМЕ**

(Представлено академиком В. В. Париным 24 III 1970)

К группе биологически активных веществ, регулирующих эрготропные функции организма, относятся в первую очередь катехоламины, их предшественники и продукты превращения. Изучение их соотношения в жидких средах и выделениях организма характеризует тонус и реактивность симпато-адреналовой системы (^{2, 3, 6}).

Исследования нашей лаборатории (^{1, 5, 7, 9}) показали, что при черепно-мозговой травме как экспериментальной, так и клинической резко нарушается обмен катехоламинов, сопровождающийся фазовыми изменениями состояния симпато-адреналовой системы. Вслед за первоначальным возбуждением и перевозбуждением наступает фаза угнетения и истощения этой системы, нередко заканчивающаяся шоком (^{4, 10}). Содержание катехоламинов и их предшественников в надпочечниках при этом снижается, что приводит к уменьшению или прекращению их поступления во внутреннюю среду организма. Попытка добиться восстановления нормального уровня катехоламинов в крови и органах и тем самым повысить тонус симпато-адреналовой системы парэнтеральным введением адреналина или норадреналина не приводит к цели, вследствие их выраженного побочного действия в организме. Возникает вопрос о возможности использования с этой целью предшественников катехоламинов (тирозина, дофа и дофамина).

Однако введение дофамина мало целесообразно из-за слабой усвояемости его надпочечниками (¹²). Поэтому в своих исследованиях мы применили препарат дофа (диоксифенилаланин). Имеются указания, что введение дофа восстанавливает сниженный при облучении уровень катехоламинов в надпочечниках и гипоталамусе крыс (¹³), что является доказательством сохранности в этих условиях ферментативных систем, участвующих в синтезе катехоламинов. Однако в условиях гипоксии введение дофа не влияет на уровень катехоламинов (¹¹).

Наши исследования проводились на морских свинках-самцах весом 300 г. В надпочечниках, сердце и крови животных определялось содержание адреналина, норадреналина, дофа методом Э. Ш. Матлиной и Т. Б. Рахмановой (⁸). Черепно-мозговая травма вызывалась дозированным ударом по голове металлическим стержнем, закрепленным на специальном приспособлении. При нанесении такого рода травмы животные погибают через 15—20 час. в 80% случаев. Препарат *dl*-дофа в дозе 60 мг на 1 кг веса животного вводился внутривентриально через 6 и 9 час. после нанесения удара. Животные забивались обезглавливанием по прошествии 12 час. с момента нанесения травмы.

Проведено три серии опытов.

I серия. Контрольные животные (1-я группа) получали за 3 часа до обезглавливания 1 мл физиологического раствора. Подопытным свинкам (2 группа) вводился дофа, растворенный в 1 мл физиологического раствора.

II серия. Контрольным животным (1-я группа) наносилась черепно-мозговая травма и за 3 часа до обезглавливания вводился 1 мл физиологического раствора. Подопытные свинки (2-я группа) получали за 3 часа до обезглавливания дофа в 1 мл физиологического раствора.

В III серии физиологический раствор и дофа вводились за 6 часов до обезглавливания.

Результаты, полученные во всех трех сериях опытов, представлены в табл. 1. Установлено, что при введении дофа интактным животным (I серия) за 3 часа до обезглавливания содержание адреналина и норадреналина в сердце увеличивается и составляет по сравнению с контролем соответственно 165 и 145%. Вдвое нарастает также содержание дофа. В надпочечниках концентрация катехоламинов и дофа не изменяется. Уровень адреналина в крови остается в пределах нормы, уровень норадреналина повышается втрое, дофа — в 15 раз.

Таблица 1

Влияние введения дофа на уровень катехоламинов при травме

	Время введения до обезглавливания, час.	Серия опытов	Введено	Сердце, $\mu\text{г/г}$	Надпочечники, $\mu\text{г/г}$	Кровь, $\mu\text{г/л}$
Адреналин						
Контроль 12-часовая травма	3	I	Физ. р-р	$0,097 \pm 0,008$	$396 \pm 26,7$	$10,2 \pm 1,2$
			Дофа	$0,16 \pm 0,014^*$	$383 \pm 33,2$	$10,0 \pm 1,0$
	3	II	Физ. р-р	$0,10 \pm 0,006$	$304 \pm 13,7$	$7,9 \pm 0,7$
			Дофа	$0,17 \pm 0,01^*$	$381 \pm 26,8^*$	$11,6 \pm 1,2^*$
	6	III	Физ. р-р	$0,13 \pm 0,013$	$266 \pm 19,0$	$6,8 \pm 0,5$
			Дофа	$0,17 \pm 0,007^*$	$280 \pm 17,0$	$9,9 \pm 0,6^*$
Норадреналин						
Контроль 12-часовая травма	3	I	Физ. р-р	$1,40 \pm 0,068$	$100 \pm 16,6$	$13,5 \pm 1,19$
			Дофа	$1,60 \pm 0,075^*$	$91 \pm 12,0$	$40,8 \pm 9,25^*$
	3	II	Физ. р-р	$0,83 \pm 0,06$	$125 \pm 17,0$	$14,7 \pm 2,3$
			Дофа	$1,28 \pm 0,11^*$	$153 \pm 26,5$	$27,2 \pm 4,26^*$
	6	III	Физ. р-р	$0,80 \pm 0,05$	$138 \pm 14,0$	$20,5 \pm 1,4$
			Дофа	$1,37 \pm 0,05^*$	$166 \pm 9,9$	$26,2 \pm 1,51^*$
Диоксифенилаланин						
Контроль 12-часовая травма	3	I	Физ. р-р	$0,106 \pm 0,06$	$7,4 \pm 0,74$	$6,2 \pm 0,39$
			Дофа	$0,212 \pm 0,016^*$	$7,4 \pm 1,18$	$91,4 \pm 7,9^*$
	3	II	Физ. р-р	$0,066 \pm 0,007^*$	$4,0 \pm 0,52$	$4,5 \pm 1,1$
			Дофа	$0,176 \pm 0,025^*$	$9,7 \pm 1,01^*$	$72,6 \pm 9,8^*$
	6	III	Физ. р-р	$0,074 \pm 0,005$	$3,8 \pm 0,31$	$4,3 \pm 0,47$
			Дофа	$0,17 \pm 0,012^*$	$4,8 \pm 0,48$	$14,5 \pm 1,41^*$

* Сопоставление данных этой серии с опытом с введением физиологического раствора обнаруживает достоверность изменений ($p < 0,05$).

Через 12 час. после нанесения травмы (1-я группа II серии) содержание адреналина в сердце не изменяется, содержание норадреналина и дофа по сравнению с контролем снижается соответственно на 22 и 37%. В надпочечниках уровень адреналина снижается на 25%, дофа на 46%.

Через 3 и 6 час. после введения дофа животным, перенесшим черепно-мозговую травму (II и III серии опытов), содержание адреналина, норадреналина и дофа в сердце увеличивается и достигает того же уровня, как и в опытах I серии, хотя исходный уровень норадреналина и дофа у них ниже, чем в контроле. В надпочечниках животных II серии содержание адреналина через 3 часа после введения дофа увеличивается на 25%, норадреналина на 22% и дофа на 142%. Статистически достоверных изменений в содержании катехоламинов и дофа через 6 час. после введения препарата (III серия) не обнаруживается.

В крови животных, перенесших черепно-мозговую травму, через 3 часа после введения дофа содержание адреналина повышается на 47%, норадреналина

ренина на 85% и дофа — в 16 раз. Через 6 час. после введения дофа уровень адренина и норадренина в крови животных, перенесших травму, почти такой же высокий, как у животных, которым препарат вводился за 3 часа до обезглавливания, в то время как уровень норадренина и дофа составляет соответственно 28 и 245% по сравнению с контролем.

Таким образом, при введении дофа интактным морским свинкам в сердце нарастает содержание адренина, норадренина и дофа, а в крови — содержание норадренина и дофа. Можно предположить, что дофа, проникший из кровяного русла в сердце, является источником образования как норадренина, так и адренина, хотя данных о возможности синтеза адренина тканями сердца млекопитающих в литературе мы не обнаружили.

Тот факт, что значительное увеличение содержания дофа в крови не изменяет его уровня в надпочечниках, показывает, что мозговой слой надпочечников у интактных животных находится в «катехоламинонасыщенном» состоянии, вследствие чего не происходит дополнительного захвата дофа и синтеза катехоламинов в надпочечниках.

Через 12 час. после нанесения травмы содержание адренина и дофа в надпочечниках и крови, норадренина и дофа в сердце уменьшается. Эти данные свидетельствуют о снижении активности всей симпатoadrenalовой системы. Через 3 часа после введения дофа животным, перенесшим травму, уровень адренина, норадренина и дофа в сердце и крови, а также адренина и дофа в надпочечниках увеличивается.

Одинаковый прирост катехоламинов и дофа в тканях сердца у интактных и травмированных животных во всех 3 сериях опытов говорит о том, что захват и синтез катехоламинов сердцем не связаны с их исходным содержанием в нем самом и в крови. Эта зависимость обнаруживается только в надпочечниках. У животных, перенесших черепно мозговую травму, введение дофа приводит к восстановлению в надпочечниках содержания адренина и дофа. Отмеченное через 6 час. после введения препарата снижение уровня адренина и дофа в крови и надпочечниках по сравнению с данными, полученными через 3 часа, можно рассматривать, как усиление процессов обмена катехоламинов в условиях черепно мозговой травмы. Однако следует отметить, что и через 6 час. после введения дофа животным, перенесшим травму, содержание адренина, норадренина и дофа в сердце и крови остается более высоким, чем в контрольных исследованиях.

Приведенные данные показывают, что введение дофа может в значительной степени предотвратить вызванное черепно мозговой травмой снижение уровня катехоламинов и их предшественников в крови и органах, что может быть одним из доказательств сохранности ферментных систем, принимающих участие в биосинтезе катехоламинов.

Лаборатория проблем управления функциями
в организме человека и животных
Академии наук СССР
Москва

Поступило
18 III 1970

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Н. И. Гращенков, Е. М. Боева и др., Вопросы нейрохирургии, 3, 1, 1964.
- ² Н. И. Гращенков, Г. Н. Кассиль, Э. Ш. Матлина, В кн. Адренин и норадренин, М., 1964, стр. 148. ³ Г. Н. Кассиль, В кн. Ценные нейро-гормональные реакции и симпатoadrenalовая система, М., 1968, стр. 108. ⁴ Г. Н. Кассиль, Наука о боли, М., 1969, стр. 306. ⁵ Г. Н. Кассиль, Н. И. Гращенков и др., ДАН, 158, № 6, 1455 (1964). ⁶ Э. Ш. Матлина, В кн. Адаптация организма при физических воздействиях, Вильнюс, 1969, стр. 47. ⁷ Э. Ш. Матлина, Т. Б. Рахманова, Бюлл. эксп. биол. и мед., 3, 55 (1967). ⁸ Э. Ш. Матлина, Т. Б. Рахманова, В кн. Методы исследования некоторых систем гуморальной регуляции, М., 1967, стр. 136. ⁹ Э. А. Ширинян, В кн. Физиология и биохимия биогенных аминов, М., 1969, стр. 79. ¹⁰ Л. С. Штерн, Избр. тр., М., 1960, стр. 392. ¹¹ R. Debijadji, V. Varagič, L. Perović, Jugoslavica physiol. et pharmacol. acta, 4, 1, 133 (1968). ¹² M. Goodall, H. Alton, Biochem. Pharmacol., 17, 6, 905 (1968). ¹³ S. Stepanović, V. Varagič, S. Hajdusović, Jugoslavica physiol. et pharmacol. acta, 1, 161 (1968).