

Б15.453. В 1 Б16. 231-005.4(043.87)

Б 33

АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ
ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ

На правах рукопису
Для службового користування
Екз. № _____

БАЛКІВ Ігор Миколайович

ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ОБІННИХ ПРОЦЕСІВ
ПРИ ІЗЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ.
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ.

14.00.25. - фармакологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ - 1994

Робота виконана на кафедрах фармакології та
нервових захворювань Запорізького медичного інституту

Наукові консультанти: доктор медичних наук,
професор В.В.Дунаєв,
академік АН та АМН України,
доктор медичних наук,
професор А.Д.Візір
академік АТК України,
доктор фармацевтичних наук,
професор І.А.Мазур

Офіційні опоненти: доктор медичних наук,
професор Бекетов О.І.
доктор медичних наук,
професор Войтенко М.М.
доктор медичних наук,
професор Грозов А.А.

Провідна установа: Дніпропетровський медичний інститут

Захист дисертації відбудеться _____
о _____ годині на засіданні спеціалізованої ради
Д.088.12.01. при Інституті фармакології та токсикології
АМН України / 252057, м. Київ, вул. Ємена П'яте, 14.

Автореферат розісланий _____ 1994 р.

Учений секретар спеціалізованої ради
доктор медичних наук

П.Н.Середа.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ.

Актуальність проблеми. Гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) - одна із найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Широка розповсюдженість, високий рівень захворюваності, смертність і інвалідизація населення розвинутих країн диктують пильну потребу удосконалення заходів профілактики та лікування даного виду патології (Верецагин Н.В. та інші 1997, Видерхольд В.К. 1984, Леонтьев С.Л. та інші 1985, Меркулова Г.П. та інші 1984, Ромоданов А.М. та інші 1980, Шмідт Е.В. та інші 1978).

На цей час накопичено величезний фактичний матеріал з етіології, патогенезу, клініки та оцінки ефективності існуючих методів терапії ГПМК (Полакова М.А. 1978, Kreindler A. all. 1984, Ladurner G. and all. 1987.).

Уявлення про механізми пошкодження тканин головного мозку, також як і принципи фармакологічної корекції, у останні 10 - 15 років зазнавали істотні зміни. Лікарі у своєму арсеналі мають відносно велику кількість ефективних засобів впливу на основні ланки патогенезу ГПМК - дисбаланс між постачанням і потребам тканин головного мозку у кисні - шляхом збільшення об'ємної вивідності мозкового кровообігу та гальмування функціональної активності поданого органу (барбітурати, антагоністи кальцію та інші).

У відповідності з сучасним уявленням про патогенез ГПМК одним із найбільш важливих його ланок є порушення метаболізму тканин головного мозку. Однак вибір засобів корекції порушень обміну речовин обмежується глюкозо-інсулін-каліє в суміші, пірацетамом, церебралізином.

Сформованим на початку 80-х років напрямком досліджень молекулярних механізмів гіпоксичних станів органів і тканин, а також шляхів їхньої фармакологічної корекції, доводиться змога формування активної резистантності клітин до дефіциту кисня, шляхом нормалізування основних показників обміну речовин, що створило теоретичні засади метаболічної терапії (Малюк В.І. 1977, Погодаєв К.І. 1986, Полякова М.А. 1978, Рахимджанов А.Р. 1989, Шток В.Н. 1984).

Прим цьому підкреслюється перспективність принципу імітації природних компенсаторних метаболічними шляхами та вважається, що цей напрямок повинен бути основним змістом терапії ГПМК.

У результаті цілеспрямованого пошуку засобів метаболічної корекції обмінних процесів тканин головного мозку до практичної неврології входить новий препарат пікамілон (Ковалев М.А. та інші 1989, Копелевич У.М. та інші 1989), володіючи високим ефективністю протиопіємічної дії у гострий та підгострий період ГПМК (Ром-

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

БІБЛІОТЕКА

2Н-041660

Відділ бібліотечної роботи

нова З.А. та інші 1988, Фішнін Г.І. та інші 1988).

У клінічній практиці починається розробка нових методів терапії гострого періоду ішемічного та геморагічного інсультів за принципом інтенсивної корекції метаболізму (Саратков А.С., Плутніков М.В. 1979, Тіжкін В.С. 1980, Сікорська М.В. 1993).

Разом з тим, і у теоретичному і у практичному плані ще не г'ядована роль порушень окремих лімітуючих ланок енергетичного обміну і компенсаторних метаболічних шляхів у формуванні ішемічного пошкодження тканин головного мозку (Біленко Н.В. 1989, Гас-тєв С.В. та інші 1977, Ізакова І.А., Бобков Ю.Г. 1986, 1988, Siesjö et al 1983, 1985). У практичній неврології де не визначені принципи метаболічної терапії, регламентуючі науково обгрунтований вибір препаратів, режим дозування, раціональне комбінування (Гафт П.Г. 1986 1986, Сікорська М.В. 1993). Враховуючи багатокомпонентність патогенезу ГПМК, комбінування препаратів є суттєвим резервом підвищення ефективності терапії даного виду патології. Крім того, повністю не звичені терапевтичні можливості дозозависних до застосування засобів, впливаючих на процеси обміну речовини (вітаміни, коферменти, екзогенні макроергичні фосфати, біосубстрати окислення).

Мета та задачі дослідження. Метою цього дослідження з'явилось визначення оптимальних засобів та їх комбінацій, підвищуючих адаптаційні властивості організму до гіпоксії, на засаді морфофункціонального і патобіохімічного вивчення гострих порушень церебральної гемодинаміки у експерименті та клініці.

Поставлена мета визначила наступні завдання:

1. У експерименті і клініці провести порівняльну оцінку ступеня порушення різних лімітуючих ланок обміну речовини і ролі компенсаторних метаболічних шляхів у формуванні активної резистентності тканин головного мозку до дефіциту кисня на різні терміни ішемічного пошкодження тканин головного мозку.
2. Вивчити вплив "факторів ризику" на протікання і ступінь важкості розвитку гострого порушення мозкового кровообігу.
3. Вивчити у експерименті протішемічну дію вирикого набору препаратів, впливаючих на метаболізм та їх ефекти відносно обмінних процесів у ішемізованих тканинах головного мозку.
4. На засаді результатів фармако-біохімічних досліджень ішемізованих тканин головного мозку розробити комбінації засобів метаболічної корекції та провести клініко-експериментальну оцінку їх ефективності при ішемічному та геморагічному інсультах.
5. Виявити адекватні критерії оцінки окремих метаболічних шляхів для використання їх у клінічній практиці.



6. Здійснити цілеспрямований пошук нових церебропротекторів з метаболічними типами діяльності, серед природних сполук та їх синтетичних аналогів.

Наукова новина досліджень та отриманих результатів.

У роботі використана оригінальна методологія фармако-біохімічних досліджень ішемічного пошкодження тканин головного мозку, яка дає змогу виявити нові факти про механізми його адаптації. Вперше надано порівняльну оцінку протішемічних ефектів засобів, впливаючих на тонкі ланки метаболічних процесів, отримані дані про механізми їхньої захисної дії. Запропоновані оригінальні субстратно-коферментні комплекси, які значно підвищують ефективність терапії інсультів. Розроблені не описані у літературі критерії ішемічного пошкодження тканин головного мозку. Виявлені нові хімічні сполуки, які мають збалансовану антигіпоксичну та церебропротективну активність.

Основні положення, що виносяться на захист:

1. Експериментальні моделі ГМК, викликані односторонньою перешкодкою загальної сонної артерії та зведенням до ділянки внутрішньої капсули аутокрові, викликають різноманітні лімітуючі ланки обміну речовин, а також легкі компенсаторні метаболічні зливи, які у значному ступені аналогічні клінічним виявленням ГМК на різні терміни ішемічного пошкодження тканин головного мозку, що дозволяє цілеспрямовано планувати проведення індивідуальної медикаментозної терапії.

2. Визначені "фактори ризику" різноманітно впливають на протікання та ступень тяжкості розвитку ГМК, що дозволяє суттєво підвищити ефективність профілактичних заходів.

3. Курсове призначення у гострому періоді речовин, спрямованих вплив на метаболізм, поліпшують метаболічний статус ішемізованих тканин та чинять різного ступеню виражену протективну дію.

4. Сполучене, науково-обґрунтоване застосування різноманітних ґуртів лікувальних засобів, які прискорюють процеси біохімічної адаптації регулюючи клітинний метаболізм та покращуючи у ньому вузькі ланки, суттєво збільшують ефективність фармакотерапії у порівнянні з призначенням окремих компонентів комбінації.

5. Використання у клінічній практиці окремих показників вуглеводно-енергетичного, білкового обміну та активності реакцій перекисного окислення ліпідів підвищує діагностичну цінність проводимих досліджень.

6. Деякі похідні 1,2,4-триазола і хіназоліна з'являються це-

ребропротекторами з метаболічним типом дії.

Апробація роботи. Матеріали дисертації викладені і обмірковані на 1 і 2 поміжінститутських підсумкових конференціях молодих вчених та фахівців медиків Запорізького медичного інституту: ЗІУЛ (м.Запоріжжя, 1986,1987), Всесоюзній конференції молодих вчених фармакологів (м.Москва, 1986), 2 Обласній конференції НТМ (м.Запоріжжя, 1986), 1 Всесоюзній конференції екстремальних станів (м.Москва, 1986), 5 Всесоюзному з'їзді біохіміків (м.Київ, 1986), 7 з'їзді Українського фізіологічного суспільства (м.Львів, 1986), 1 Всесоюзній конференції з фармакологічної корекції гіпоксічних станів (м.Москва, 1986), X Всесоюзній конференції з біохімії нервової системи (м.Горький, 1987), 3'єднаній конференції раціоналізаторів та винахідників наукових і лікувальних медичних установ (м.Запоріжжя, 1988), 2 Всесоюзній конференції з фізіології та патофізіології мозкового кровообігу (м.Тбілісі, 1988), Республіканському з'їзді кардіологів України (м.Черновці, 1988), VI Всесоюзному з'їзді фармакологів (м.Ташкент, 1988), Усесоюзній нараді "Транспорт кисня і антиоксидантн. системи" (м.Гродно, 1989), VI з'їзді фармакологів УРСР (м.Харьків, 1990), XV конференції з клінічної фармакології (м.Волгоград, 1990), XIII з'їзду фізіологічного товариства ім. І.П.Павлова (м.Харків, 1990), Сімпозіум-нараді по корекції серцево-судинних порушень (м.Вінниця, 1991), 2 Всесоюзній конференції з фармакологічної корекції гіпоксічних станів (м.Гродно, 1991), II Всеросійському з'їзді серцево-судинних хірургів (м.Санкт-Петербург, 1993)

Впровадження результатів досліджень у практику. Результати досліджень включені до складу планів впровадження Запорізького медичного інституту і міського ангіоневрологічного центру на 1993 рік. Нормативно-технічна документація на лікувальні форми натрія сукцинату та пікамілону подавалася до Фармакологічного Комітету МЗ СРСР і отримала позитивну оцінку. Нормативно-технічна документація на новий лікувальний засіб тіотріазолін подавалася до Фармакологічного Комітету МЗ України. Отримані експериментальні дані використовуються при читанні лекцій і проведенні практичних занять на кафедрах фармакології та негострих хвороб Запорізького медичного інституту, кафедрах фармакології Одеського, Кривого, Дніпропетровського медичних інститутів і Харківського фармацевтичного інституту.

Публікації. По матеріалам дисертації надруковано 37 робіт.

Структура дисертації. Дисертація викладена на 358 сторінках машинописного тексту. Складається із вступу, огляду літератури, описання матеріалів і методів дослідів, власних спостережень, огляду результатів дослідів, висновків, практичних рекомендацій та покажів використаної літератури. Дисертація ілюстрована 37 таблицями і 30 малюнками. Покажів літератури містить 415 джерел.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Дослідження складається з двох розділів - експериментального і клінічного.

Експериментальна частина виконена на 1700 білих щурів лінії Вістар, вагою 220 - 260 грамів, 500 білих мишей вагою 15 - 20 грамів, 60 кроликів вагою 3,5 - 5,0 кг., 30 безпородних собак вагою 10 - 20 кг. та 30 безпородних кішок вагою 2,7 - 3,3 кг.. Усі тварини обоєї статі, містилися на стандартному раціоні віварія.

Клінічні дослідження проводили у гуртах хворих ішемічним та геморагічним інсультами.

Відповідно з метою і завданнями дослідження проводилось динамічне спостереження і комплексне клініко-біохімікофізіологічне обстеження 110 хворих у гострому періоді мозкового інсульту. РВГ дослідження було проведено у 44 хворих, по характеру осередку хворі були розподілені на 2 гурти ІІ - 33 хворих, ІІІ - 11 хворих. Відповідно з программою досліджень у хворих мозковими інсультами визначалось у крові: у сировотці - активність ліпопротеїнів КФК, ЛДГ, зміст мадонового діальдегіду, дієнових кон'югатів та а-токоферолу, у еритроцитах - зміст лактату, пірувату, глікози, аденилових нуклеотидів, мадонового діальдегіду, дієнових кон'югатів і а-токоферолу.

Експериментальні дослідження проводились з використанням загальноприйнятих на теперішній час моделей експериментального порушення мозкового кровообігу - очно- та двобічно, переважно загальної сонної артерії і введення аутокрові, здобутої з хвостової вени у щурів, з бедренної вени у кішок, до ділянки внутрішньої капсули, згідно координатам стереотаксичного атласу (Sot C. 1959). Первісно була вивчена протективна активність вивчаємих засобів, новосинтезованих хімічних сполук і їхніх комбінацій на моделях гіпоксичної та цитотоксичної гіпоксії.

З метою вивчення механізмів біохімічної дезадаптації тканин головного мозку моделювалися стани, які провокували і обтяжували його ішемічні пошкодження (фактори ризику):

а) Гіпертензію моделювали шляхом видалення однієї нирки і, створюючи удаваний стеноз нирчаної артерії, накладенням з іншого боку неповної лігатури. Через місяць у експериментальних тварин були виявлені осяяно виражені ознаки гіпертензії, підтверджені електрофізіологічно і корфологічно:

б) Емоційно-болізна стрес моделювали по Десідорато:

в) Цукровий діабет викликали розробленою на кафедрі патологічної фізіології ЗМІ методикою (а/с 4910365/14 від 12.02.81 г.), основу котрої складає імунізація експериментальних тварин букарбаном у дозі 6 мг/кг, підкірку, протягом 15 днів і 3-кратної ін'єкції з повним ад'ювантом Фрейд.

Як показівник біохімічних критеріїв ішемічного "повшкодження" тканин головного мозку використалися - рівень гіперферментемії і стану систем кислотно-лужної рівноваги (КЛР), та рівень змісту у крові продуктів ПОЛ. Рівень активності цереброспецифічного Ізоферменту креатинфосфокінази (ВВ-ІФК), який виділяли із сироватки крові методом колоночної хроматографії на ДЕАЕ-сефадексі А50, визначали у еляті (Ярова Г.А. та інші, 1982). У окремих експериментах визначали активність РНК-ази (Путіліна Е.Ф.), моноамінооксидази (Путіліна Е.Ф.), аспаратамінотрансферази (Прохорова М.І. 1982), лактафдегідрогенази (Вегшauer, Uernt і 74). У еритроцитах визначали рівень змісту глюкози, лактату (Кейтлін, Хартрі у мод. Тупіковой З.Н., Szok R. et al. 1970) і пірувату (Hohorst H.J., 1970), аденілових нуклеотидів (Захаров М.Б., Рубін В.М. 1980, у мод. Башкіна І.М., Евдокімова Е.І. 1987), малонового діальдегіду (Андреева Л.І. з співавт., 1988), дієнових кон'югатів (Коган В.С. з співавт. 1986) і активність транскеталази (Bruns, Dunwald, Hiltzann 1958), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Прохорова М.І. 1982), супероксиддисмутази (Чевори З. з співавт. 1986), каталази (Короляк М.А. з співавт. 1988), глутатіонредуктази (Прохорова М.І., 1982), глутатіонпероксидази (Гаврилова А.Р. з співавт., 1986).

Дослідження КЛР проводилось на мікроаналізаторі типу ОР 210/3 (Угорщина), до основи котрого заведено мікрометод Аструпу з використанням принципу Зіггаард-Андерсена.

Для оцінки стану структури фронтальної кори головного мозку дурів і для думки про характер морфологічних змін у вивчаємому утворенні головного мозку використався гістологічний метод досліді (Волкова О.В., Елецкий Ю.К. 1982).

У роботі використалися три гурти методів оцінки антиоксидувальної активності *in vitro*, які розрізняються по механізми ініціювання перекисного окислення ліпідів (ПОЛ): -метод оцінки АОН при ферментативному ініціюванні ПОЛ (D.I.Timiri,

T.L.Dogwardi, 1977)–метод оцінки АОН при неферментативному ініціюванні ПОЛ (Г.І.Клебанов, 1988)–метод оцінки АОН по Інгібірованню супероксидрадикала (Беленічев І.Ф., Башкін І.К., 1988).

Метаболізм тканин вивчали з використанням у сучасній біології методів, характеризуючих стан енергетичних процесів, вільно-радикальних процесів, а також стан обміну білків, мікроелементів і вільних жирних кислот. Вивчаємі ділянки тканин головного мозку, міокарду і печінки гомогенізувалися до консистенції порошку. У безбілковому перхлорному (0,6 M HClO₄) екстракті (1:4), нейтралізованому 5 M KCl, визначали зміст АТФ (Захаров Н.Б., Рубін Г.Н., у мод. Евдокімова Е.І., Башкіна І.М. 1987), КФ (Александрова А.М., 1951), глюкози (Kvilln, Hartree, у мод. Тупікової Е.Н. 1962), глюкозо-6-фосфату (Прохорова М.І. 1982), діоксацетонфосфату (Панченко Л.Ф. з співавт. 1987), α-гліцерофосфату (Панченко Л.Ф. з співавт. 1987), пірувату (Hohorst H.J. 1970), лактату (Czok R., Lawrence W. 1970), ізоцірату (Панченко Л.Ф. з співавт. 1987). У окремі навпаки тканини визначався зміст глікогену (Good et al., 1933). Для означення активності ферментів, вивчаємі тканини гомогенізувалися на холоді у соловому ізотнічному середовищі (охолонений до 0 + 4 С 0,15 M KCl) з допомогою скляного гомогенізатора у співвідношенні 1:50. Після відділення ядер і незруйнованих клітин (1000 g) методом диференцірованого центрифугування (UAC25, Німеччина: 14000g) виділялися мітохондріальна і цитоплазматична фракції. Мембрани мітохондрій руйнувалися за допомогою гііоного детергента тритону X100 чи твіну 80, а також вляхом трикратного заморожування і відтавання. У мітохондріальній і/чи цитоплазматичній фракції визначалась активність ферментів – гексокінази, фосфофруктокінази, фруктозо 1,5-діфосфатаальдолази (Колб В.Г., Кашишніков В.С. 1986), лактатдегідрогенази (Bergmeyer, Bergmeyer 1970), транскетолази (Bruns, Dunwald, Noltmann 1958), глюкозо 6-фосфатдегідрогенази (Прохорова М.І., 1982), креатинфосфокінази (Левин, Якубовсон 1978), сукцінатдегідрогенази (Давидов В.В., Якушев В.С. 1930), цитохром-с-оксідази (Прохорова М.І. 1982), ксантинооксідази (Ягнятінская Л.М. 1985), ксантинодегідрогенази (Ягнятінская Л.М. 1985), ГАМК-трансамінази, глутаматдекарбоксілази (Ситінский І.А., Промислов М.В., у модиф. Рязанова У.А., 1980). У цитоплазматичній фракції вивчалась активність ферментів антиоксидантного захисту – супероксиддісмутази, каталази, глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази, а також ферментів обміну вільних амінокислот аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази. У цитоплазматичній фракції вивчався зміст кінцевих продуктів реакції ПОЛ, ре-

згущених з тіобарбітуровою кислотою (малонового диальдегіда) (Стальна Н.Д., 1977)

У отриманому по Фолчу ліпідному екстракті з окреслених тканин, вивчали зміст вільних жирних кислот (СЖК), а-токоферолу (Вієгу J., Feels L. у модиф. Башкіна І.М., Беленічева І.Ф. 1992) і дисциових кон'югатів ненасичених вищих жирних кислот (пром'яних продуктів ПОЛ) (Стальна Н.Д., 1977).

Амінокислотний аналіз спиртових екстрактів із замороженої у рідинному азоті тканини головного мозку (вільні амінокислоти) і гідролізату тієї ж тканини здійснювався на аналізаторі типу ААА881 (Чехословаччина) у біохімічній лабораторії ЦНІПТМЕЖ (м. Запоріжжя).

Для означення кількості мікроелементів, точну наважку тканини висушували у муфельній пічці, і визначали мікроелементи у зольному решці на ядерно - абсорбційному спектрофотометрі "Хітачі" (Японія), у НІІ "Титан" (м. Запоріжжя).

Для вивчення рухової активності і висновку про функціональний стан рухового аналізатора досвідних і контрольних тварин була використана стандартна методика актографічного досліджу (Гацуро В., 1973).

Для означення пульсового кровонаповнення дірам ушивляли електроди у зони досліджуваних областей по загальноприйнятій методиці за допомогою стереотаксичного пристрою. Реєстрація реограми виконувалася на 4-х каналному електроенцефалографі ЗЗГП4-02 при чутливості 1мв/см. Про пульсове кровонаповнення у дослідній ділянці головного мозку висновували по величині реографічного індексу (PI), який визначали стосунком амплітуди реографічної хвилі до величини калібровочного сигналу (Ковалев Н.М., 1979). Для вивчення кисневого режиму тканин головного мозку був використаний метод полярографії (Мосієнко В.С., 1973). На полярографі LP60 проводились виміри напруження O2 при допомозі нависно створеного електроду (р/п 487, видане БР13 Інституту проблем онкології ім. Р.Е.Кавецького АН України). Обмін O2 оцінювали по швидкості насичення і споживання тканиною кисня.

Отримані результати досліджень оброблялись статистичними методами досліджень (Урбах В.Ю., 1975)

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ІХ ОБГОВОРЕННЯ

Важливою особливістю енергетичного метаболізму нервової тканини є висока питома вага в ній анаеробних процесів, що визначає її надзвичайно низьку резистентність до кисневого голодування та бракуванні енергетичних продуктів. Так, через 4 - 5 хвилини після виникнення гострої гіпоксії мозку розвиваються неперворотні зміни

метаболізму і функції ервових клітин. Не випадково головний мозок чоловіка, на долю якого приходить не більше 2% загальної ваги тіла, споживає до 20% всього кисня використовуемого організмом у спокої, і біля 25% усіх вуглеводів. При цьому споживання кисня мозком мало залежить від зміни кровотоку, а зниження його на 18 - 20 мг. на 100 г. тканини у хвилину є безпосередньою погрозою виникнення інфаркту мозку (Герман Д.Г., 1980). При недостатності кровопостачи у мозку одразу ж виявляються ознаки структурно-функціональної перебудови, котрі супроводжуються порушеннями метаболізму в усьому організмі (Боголепов М.М., 1983, Буров І.В. та інші 1987). Не з'явилися винятком і результати досліджень, проведені у умовах моделювання експериментального ГПМК викликаного одно- або двосторонньою перев'язкою а. сагітіс communis та введенням аутокрові у ділянку внутрішньої капсули. Зокрема, зниження показівни і в географічного індексу у коркових відділах головного мозку, поява аркоподібних по формі пульсових хвиль з повільно наростаючим анакротичним під'ямом, заокругленою вершиною і похилим спуском свідчили про підвищення судинистого тиску у басейні викинутої артерії та зчуження мозкового кровообігу. аналогічна картина спостерігалася у клініці нервових хвороб у хворих з ішемічними і геморагічними інсультами. У свід чергу, зменшення пульсового кровонаповнення супроводжується вираженим зниженням показівників напруження кисня, швидкості насичення і утилізації його тканинами головного мозку. Розвиваючись, гіпоксія мозкової тканини відбивається на функціональній здатності центральної ервової системи і проявляється у клініці нервових хвороб розвитком у хворих інсультом - парезів, паралічів і різкими порушеннями електроенцефалограми, у тварин з експериментальним ГПМК більш повільно протікають процеси негайної і пролонгованої адаптації до умов актографічної камери. Таким чином вивчаємі моделі ГПМК викликали суттєві зміни гемодинамики мозкової тканини, кисень-транспортної функції крові і порушення функціонального стану центральної нервової системи. Дані зміни були аналогічними змінам, виникаючим у клініці нервових хвороб у хворих з ішемічними і геморагічними інсультами. Так одним із основних порушень була зміна нормального функціонування трьох основних стадій клітинного дихання.

На першій стадії органічні сполуки (білки, жири, вуглеводи) підлягають катаболічним перетворенням у результаті яких відбувається їхній розпад на більш простих сполук. Кінцевим етапом перетворення на цій стадії є утворення ацетил-коА - вихідного субстрату циклу Кребса (ЦТК). Проведені дослідження показали, що вже починаючи з першої доби експерименту у лабораторних тварин відбува-

ося різке зниження вуглеводних резервів (гликогену, глюкози) - основних субстратів окислення тканин голодного мозку. Найбільш висловленими зміни були на 4 - 7 добу експеримента. Спостерігалася також зниження рівня проміжних продуктів Γ - δ -Ф, α -ГФ, ДАФ. При цьому різко знижувалася активність основних ферментів гліколізу - гексокінази, фосфофруктокінази, альдолази. Найбільш ранньою ознакою ішемії головного мозку, корелюючими з першими функціональними зрушеннями, з'явилася збільшення змісту лактату та зменшення змісту пірувату.

Друга стадія клітинного дихання пов'язана з катаболізмом ацетил-коА, який утворюється у мітохондріальному матриксі під впливом ферментів ЦТК. У наших дослідженнях зменшувалася кількість інтермедіатів ЦТК як на дикарбонівій, так і на трикарбонівій ділянках (ізоцитрат, малат), що певно обумовлено гальмуванням парціальних реакцій даного циклу. Особливо вираженими зміни були на 4 добу експерименту.

Реакції ЦТК каталізуються ферментами, котрі утворюють єдиний функціональний поліферментний комплекс (метаблон), фіксований на внутрішній поверхні внутрішньої мітохондріальної мембрани. Подібне структурно-функціональне об'єднання ензимів дозволяє здійснювати більш ефективне функціонування усього метаболічного циклу і створює взаємозв'язок для більш тонкої його регуляції. Зниження активності сукцинатдегідрогенази, ферменту безпосередньо пов'язаного внутрішньою мітохондріальною мембраною та вхідного до складу метаблону, також свідчило про різке зниження інтенсивності функціонування даного циклу. Вплив значення у регуляції ЦТК має принцип зворотного метаболічного зв'язку, який міститься у посиленні інтенсивності окислення субстратів у циклі в умовах підвищення концентрації АДФ і змісту окисненого НАД у мітохондріях, та у зниженні, при більшій концентрації АТФ і відбудованого НАД. У наших дослідженнях спостерігалася чітка дисордінація даного циклу, інтенсивність окислення у котрому залишалася низькою при різкому зниженні АТФ.

На 3 стадії клітинного дихання відбувається окислення відбудованих НАД і ФАД. Цей процес відбувається у дихальному ланцюгу мітохондрія.

Дихальний ланцюг (ланцюг транспорту електронів), становить собою сукупність переносників, здійснювачих транспорт електронів від НАД⁺H (ФАДH₂) на кінцевий акцептор - кисень. Перенос електронів з субстрата окислення на НАД пов'язане з функціонуванням НАД-залежних дегідрогеназ. З відбудованим НАД, електрони далі передаються на простетичну групу флавінових дегідрогеназ. Однак у деяких випадках електрони можуть передаватися на флавінові

дегідрогенати не з відбудованого НАД, а безпосередньо з субстрату, реакція каталізується сукцинатдегідрогеназою.

Термінальним компонентом дихального ланцюгу є ЦТО, до складу котрої входять два гема типу Q і два гема міді. Активність даного ферменту також різко знижена на 4 - 7 добу експерименту.

Належить відмітити, що на початкових етапах ішемічного пошкодження тканин головного мозку, зміни функціонування дихального ланцюгу локалізуються на початкових НАД-залежних ділянках, що гальмує окислення НАД-залежних субстратів і підсилює долю окислення сукцинату через СДГ - залежний шлях у мітохондріях.

На 4 добу експерименту спостерігалось різке зниження активності СДГ і ЦТО, що певно обумовлено повною зупинкою функціонування реакцій дихального фосфорілування.

Таким чином виникає дефіцит вуглеводних резервів клітин головного мозку (глікоген, глюкоза, Г-в-Ф, а-ГФ, ДРАФ). Зменшення рівня пірувату (викликає суттєві зміни субстратної стадії утворення АТФ, яке міститься у утворенні із різних субстратів пірувату А), дискоординація функціонування ЦТК, роз'єднання окислення і фосфорілування сприяють різкому зниженню утворення дихальної АТФ.

Подібна метаболічна спрямованість обмінних процесів припускає обмеження виробітку дихальної АТФ, певно сприяла вклученню шунтових шляхів обміну (пентозо-фосфатний та інші). На користь того, що відбувалася активація другого шляху утворення енергії при окисленні глюкози у гексозомонофосфатному шунті забезпечуючого утворення енергії не у вигляді АТФ, а у вигляді сполук відновлюючих НАДФ до НАДФН₂, а також ряду низкоенергійних фосфорілованих сполук необхідних на забезпечення синтетичних реакцій, свідчить зріст активності ГДФДГ і ТК.

Підтримування енергетичного гомеостазу на визначному рівні відбувається у наданих умовах, певно, за рахунок утворення АТФ у результаті функціонування фосфогліцераткіназної і піруваткіназної стадій гліколізу. Крім того, виниклий при гіпоксії ацидоз спроможний змінити спрямованість креатинфосфатної реакції, і сприяти підтримці запасів АТФ за рахунок креатинфосфату.

У результаті активації гліколізу відбувається накопичування молочної кислоти, різко знижується тканинна рН. На 4 добу активність гліколізу знижується до повної зупинки, чому сприяє ряд факторів.

Зниження активності поліферментних систем гліколізу відбувається за рахунок субстратної зупинки кінцевими продуктами розпаду, накопиченням відбудовних НАДН і НАДФН, ацидозу і порушення структурно-функціонального стану мембран ендоплазматичного

ретікулуму, місця локалізації цих ферментів, зниження змісту АТФ, необхідного на початкових етапах гліколізу. Виснаження запасів субстратів гліколізу - глікогену, глюкози і кофакторів.

Таким чином при ішемії тканин головного мозку порушуються шляхи синтезу макроергічних фосфатів. Порушуються також і шляхи транспорту енергії, підтвердженням чому було зниження активності цитоплазматичної і мітохондріальної КОФ, ферментів, відповідальних за транспорт дихальної АТФ з міста синтезу - мітохондрій до енергозалежних систем клітин головного мозку. Чиниме роз'єднування міст синтезу і споживання АТФ викликає виникнення неговоротних пошкоджень у органах на фоні значно високого рівня АТФ на 1 добу експерименту. Зниження рівня аденілових нуклеотидів на 4 добу експерименту пояснюється тим, що ресинтез АТФ відбувається у результаті утворення *de novo* пуринових нуклеотидів шляхом конденсації пуринової основи із попередників і фосфорилуванням пуринового нуклеотіда. Збільшення активності, особливо виражене на 4 добу експерименту, ксантинооксидази і ксантинодегідрогенази а також збільшення змісту у тканинах головного мозку Рнворг., свідчило про різку деградацію аденілових нуклеотидів.

Оскільки 50% виробленої у головному мозку енергії йде на підтримування трансмембранного градієнта (Шунаков В.І., 1983), зниження рівня макроергічних фосфатів супроводжувалося виходом із клітин K^+ і накопиченням Na^+ , що викликало згаснення біоелектричної активності мозку і порушення функції ЦНС, підтвердженням чому був змін ЕКГ і поведінки експериментальних тварин. Крім того зниження іонного градієнту і підвищення концентрації Na^+ усередині клітини сприяв їхньому набрякуванню, у частковості клітин периваскулярної нейроглії і клітин ендотелію капілярів, внаслідок чого просвіт капілярів зменшується і вони стають важкодоступними для формених елементів крові. Підсилення набряку капілярів збільшується д'чим лактацидозом. Перелічені зміни приводять до зниження перфузійного тиску і розвитку феномену невідновлюваності кровотоку, р звивається вторинна гіпоксія. Цим пояснюється найбільш виражені зміни основних шляхів метаболізму на 4 - 7 добу експерименту. Виражена гіперферментемія і спостерігаємі ознаки некомпенсованного метаболічного ацидозу, свідчили про порушення метаболізму на рівні ділісного організму. Крім того, проведені у експерименті і клініці, дослідли метаболізму еритроцитів показували, що спостерігаємі у них основні зміни, побічно відображують зміни, виникаючі у тканинах головного мозку. Отриманні дані підтверджувались методом кореляційної статистики - мають велику клініко-діагностичну цінність.

Недостатність енергодаючих систем у клітинах головного мозку

порушують функції вазомоторних центрів, що приводить до структурно-функціональних змін міокарду. Біохімічні д. сліди виявили, при експериментальному ГПМК, зниження у тканинах міокарду змісту пірватату, малату, ізоцітрату, ДНАФ. Збільшувались зміст лактату і активність АСТ, вичерпувались запаси ендогених макроергічних фосфатів, спостерігалася дискоординація функціонування пентозо-фосфатного шунту. Виражені зміни мали місце і у тканинах печінки, особливо різке зниження глікогену і глюкози, а також лактату, певно за рахунок активації циклу Корі.

Порушення обміну білків підтверджувалось вираженими змінами змісту амінокислот у тканинах головного мозку, а також у функціонуванні "шунту Робертса".

Накопичування за 30 хвилини експеримента, у тканинах головного мозку, цАМФ спостерігалось побіж із швидким виділенням К, аденозину та інших сполук активуючих функції аденілатциклази. Накопичування цАМФ було обумовлене викидом катехоламінів, і викликало активацію фосфорилази і інгібування глікогенсінтетази. У результаті активувались фосфоліпази, що сприяло пошкодженню структурно-функціональної цілісності мембранних утворень клітин.

Суттєвість перелікованих вище змін супроводжувалася дефосфоліруванням клітинних мембран, що парячно має у визначному ступені захисний механізм і спрямовувалось на те, щоб восповнити дефіцит енергії. Відщеплення фосфатних гуртів від поверхньої мембран полегшує пошкодження останніх. Крім того, конформаційна перебудова білків, збільшується змінами внутриклітинного середовища (зниження рН, підвищення осмотичного та онкотичного тиску), приводить до локального оголення ліпідного слою мембран і створює передумови до неповоротного пошкодження їх у реакціях ерективного окислення ліпідів. Активне протікання у мозку індукірованих процесів ПОЛ, мабуть обумовлене високим змістом у ньому фосфоліпідів, олеїнової кислоти і плазміногенів, високим співвідношенням ліпідів/білки, малою кількістю вітаміну Е, низькою активністю глутатіонпероксидази, практично повною відсутністю каталази. Так, особливо на 4 добу, збільшувався зміст початкових і кінцевих продуктів реакцій ПОЛ - дієнових кон'югатів і малонного діальдегіду. Зменшувалась активність ферментів антиперекисного і антирадикального захисту - каталази, глутатіонредуктази, супероксиддисмутази. У тканинах головного мозку зменшувалась кількість ендогених, природних антиоксидантів α -токоферолу і глутатіону.

Вивчення "факторів ризику" виявило визначені біохімічні передумови ГПМК.

Зміни викликані гіпертензією активують процеси ПОЛ як у

міокарді, так і у тканинах головного мозку. У тканинах головного мозку активація реакції ПОЛ превалює над такими ж у міокарді, що певно пояснюється низькою активністю антиоксидантних ферментів у мозку, більш високим злістком у ньому ліпідів, а також тим, що, головному мозку є порівняючи молодим утворенням у філогенетичному плані, і тому менш стійкий до різних патогенетичних факторів. Гіпертензія сприяє значно вираженому виснаженню запасів α -токоферолу у тканинах організму. Певно це обумовлено повільним відбудовуванням рівня α -токоферолу у тканинах, а надмірна активація метаболізму і збільшення площі біомембран при гіпертензії може посилювати катаболізм токоферолу, необхідного для утилізації ліпоперекисів і стабілізації фосфоліпідної верстви мембран. Дані зміни приводять до вітамін E дефіцит-залежного ПОЛ.

У результаті відтворюючого емоційно-больового стресу розвивалася активація гіпофізарно-адреналової і адренергічної систем. На визначених етапах біосинтезу катехоламінів утворюються активні форми кисню, висока концентрація активних форм кисня і накопичування продуктів окислення катехоламінів викликає гноблення активності ключового антирадикального ферменту - супероксиддисмутази. Крім того, катехоламіни через адрено-рецептори активують аденілат-циклазну систему клітинних мембран, і збільшують входження до клітини іонів кальцію, надмір яких інгібує каталазу, змінює конформаційний напрямок фосфоліпідів і активує фосфоліпазу. Виникаючи при ГС порушення тканного дихання і окислювального фосфорілювання приводять до зменшення фондів АТФ, накопиченню у тканинах продуктів його гідролізу і генерації супероксидрадикалу крізь ксантинооксидазну-ксантинодегідрогеназну систему. Виникаючи при ГС зміни метаболізму аумовляють виражене порушення цілісності мембран мозкових клітин, свідцтвом чому є зривиса високий рівень ВВ-ізоформи КОК.

Патогенетичні зміни обміну вуглеводів, ліпідів і білків при цукровому діабеті досить повно описані у літературі. Комбінування експериментального цукрового діабету і ГПМК, суттєво погіршувало протікання останньої патології. Так малочий місце метаболічний сідіоз, суттєво впливав на протікання основних метаболічних шляхів вуглеводно-енергетичного обміну у тканинах головного мозку. Звертали до себе увагу більш виражений дефіцит гликогену і глюкози, а також макроергічних фосфатів і більш високі цифри лактату і продуктів ПОЛ у тканинах головного мозку.

Таким чином, стани сприяючи розвитку ГПМК формують у тканинах головного мозку несприятливий метаболічний фон. При моделюванні на цьому фоні ішемії, поряд з поглибленням зазначених вище порушень, зникається ступінь компенсаторної активації різних

адаптаційно-приспосовувальних механізмів.

Приймаючи до уваги результати порівняль. оцінки ступеню порушення лімітуючих ланок енергетичного обміну і компенсаторних метаболічних шляхів, можна визначити основні напрямки корегуючої метаболізму терапії - забезпечення субстратами окислення компенсаторно активуючихся реакцій гліколізу, пентозо-фосфатного циклу, α -гліцерофосфатного і малат-аспартатного цитричних механізмів, підтримування ЦТК і дихальної ланцюги шляхом введення коферментів (НАД, ФАД, нікотинамід та інші), активація процесів синтезу, транспорту і утилізації фосфатів, активація "шунту Робертса", застосування реч. вин гальмуючих активність реакцій ПОЛ.

В цьому зв'язку проведені досліді вплива препаратів які знайшли застосування у недиференційованій терапії ГПМК (ГІКС, це-ребролізін, пірацетам, АТФ та інші), а також широкого набору засобів метаболічної корекції (метаболіти, коферменти, вітам'чи, антигіпоксанти, амінокислоти, макроергічні фосфати, похідні ГАМК) і гурти знов синтезованих сполук (похідні 1,2,4-триазолу і хіназолпіріну) на вузлові патохімічні процеси (порушення біоенергетичного метаболізму, лабілізацію мембран лізосом, активацію реакцій ПОЛ) у лабораторних тварин з експериментальним ГПМК. Результати досліджень підтвердили реальність такого підходу і дозволили експериментально обґрунтувати використання засобів метаболічної корекції і їхніх комбінацій у клінічній практиці.

Оцінка метаболічних ефектів інтермедіатів вуглеводного обміну у тварин з експериментальним ГПМК у зіставленні з їхнім протипошемічним діямням дозволило виявити деякі закономірності.

Найбільший протипошемічний ефект із речовин метаболітів, у порядку убунання, виявили флавінат, сукцінат натрію, цитохром С, ГІКС і α -кетоглутарат. Сукцінат натрію і α -кетоглутарат посилюють сукцинатооксидазний механізм транспорту протонів до дихального ланцюгу. Флавінат, виявляє найбільш виражений протипошемічний ефект, викликає корекцію ФАД-залежного ланку дихальної ланцюги і активації ФАД залежних ферментів. Таким чином стає очевидним, що ефективним шляхом підвищення виживання клітин головного мозку при ГПМК стає призначення речовин активуючих роботу дихального ланцюгу у обхід НАД-залежних ділянок. Причому більше ефективним, облічуючи зниження на 4-7 доби експерименту активності сукцинат-дегідрогенази, є призначення на 1 - 4 доби експерименту сукціната натрію, і на 4 - 10 доби хвороби α -кетоглутарату. Призначення флавінату ефективно на усіх термінах ГПМК. Використання цитохрому С у гострому періоді ГПМК сприяє зберігання вуглеводно-енергетичних резервів, і знижує концентрацію продуктів ПОЛ. При курсовому призначенні ГІКС у гострому періоді порушення мозкового крово-

обігу надана суміш володіє визначеним противоішемичним діям, певно, за рахунок екзогенного постачання глюкози, однак високі цифри лактату і ознаки некомпенсованого метаболічного ацидозу, зставляють проводити почуток більш ефективних комбінацій. Не чинило виявленого ефекту і застосування у гострому періоді ГПМК фосфоріловою форми глюкози - глюкозо-6-фосфату, який реалізується пентозо-фосфатним циклом як субстрат окислення. Поставляючи крізь мембрану мітохондрії протони (α -гліцерофосфатна човникова система) α -гліцерофосфат також не виявляв скільки-небудь суттєвого протективного ефекту. Певно, має сенс застосовувати дані сполуки у більш віддалені терміни ГПМК, коли необхідно підсилення синтетичних реакцій.

У метаболічній дії досліджуваних сполук виявлялись визначені закономірності. Інтермедіати циклу трикарбонових кислот, як правило, зберігають запаси глікогену і глюкози, підсилюють активність сукцинатдегідрогенази і цитохром-С-оксидази, незначно підвищують рівень аденілових нуклеотидів і КрФ. Вони також з'являються речовинами приймаючими участь у "шунті Робертса". НАД, нікотинова кислота і гідрокінон приймають безпосередню і побічну участь у переносі електронів по електронно-транспортному ланцюгу, не викликають позитивних ефектів і навіть збільшують виникаючі порушення.

Таким чином, деякі із інтермедіатів вуглеводного обміну корегують енергетичний обмін, і нормалізуючи його, підвищують адаптаційні можливості організму.

Розцінюючи випробувані сполуки як речовини "зонди" - стає очевидним, що найбільш вузькою ланкою у метаболізмі мозку з'являється наступні процеси біоенергетичного обміну - сукцинатдегідрогеназний механізм транспорту протонів у дихальному ланцюгу, ФАД - залежні дегідрогеназні реакції, активація реакцій анаеробного окислення глюкози. "Розв'язка" цих вузьких місць екзогенними компонентами приводять до нормалізації структурної і функціональної цілісності клітин.

Враховуючи важливу фізіологічну роль у ЦНС - ГАМК (Раевский К.С. 1984), і її широкий діапазон фізіологічних функцій, проводилось дослідження призначення у гострому періоді ГПМК ГАМК-позитивних речовин, чи агоністів ГАМК рецепторів.

Результати досліджень показали, що лінійні аналоги ГАМК - практично не виказували скільки-небудь вираженої протективної дії у гострому періоді ГПМК, що, певно, було обумовлене неможливістю проникання даних речовин через ГСБ у тканини головного мозку. Виражений церебротективний ефект виявляв у гострому періоді ішемічного "пошкодження" тканин головного мозку ГОМК. Має сенс,

що даний ефект пояснюється проміж прямого впливу даної сполуки на обмінні процеси, це і транквілізуючим і снотворним діямням, при котрому зменшується функціональне навантаження на ЦНС, що приводить до економізації енергетичних процесів обміну речовин і збільшення рівня сполуки з енергетично багатим фосфатним зв'язком.

Призначення у гострому періоді ПМК фенібута і пантогама не викликало вираженого церебропротективного ефекту.

Проведені дослідження підтвердили дані літератури про протективну активність пірацетаму при гіпоксичній, циркуляторній і гістотоксичній формах церебральної гіпоксії (Івашев М.М. та інші 1984, Острогьяк Л.Г. та інші 1982, Nikolov M. et al. 1984). Водночас показано, що одним із механізмів лежачих у основі підвищення стійкості до гіпоксії, є здібність пірацетаму збільшувати енергетичні запаси клітин (Horing C. 1974). Так, в умовах односторонньої перев'язки загальної сонної артерії і при введенні аутокрові у ділянці внутрішньої капсули, препарат, маючи, полегшує транспорт і утилізацію глюкози ішемізованою тканиною, наслідком чого є знижений її рівень у головному мозку. Підсилення утилізації глюкози супроводжується збільшенням змісту пірувату, а також інтермедіатів циклу трикарбонних кислот. Той факт, що ці зміни мали місце, на фоні високого рівня молочної кислоти дає підставу припускати про активуючий вплив пірацетаму на процеси анаеробного та аеробного окислення глюкози і як наслідок збільшення енергетичного фонду клітин. Крім того на теперішній час відомий цілий ряд речовин, справляючих дію протилежно дію речовин, викликаючих роз'єднання дихання і фосфолізування. До числа подібних стосуються ноотропи (пірацетам, пікамілон та інші). Головний ефект цих препаратів міститься у тому, що під їх впливом, при обмеженні інтенсивності дихання в умовах гіпоксії, мітохондрії зберігають вихідно високу здібність до синтезу АТФ, за рахунок підсилення сполученням процесів окислення та фосфолізування. Під впливом пірацетаму відбувалося збільшення змісту АТФ, креатинфосфату, загального пулу макроергічних фосфатів і енергетичного заряду клітин. Подібне подавання механізму дії пірацетаму не суперечить даним інших дослідників (Алликметс А.Х. та інші 1981, Андреев А.П. 1983, Іванова І.А. та інші 1988, Kustmann et al. 1982). Внаслідок поліпшення енергетичного статусу клітин головного мозку, і зменшення виявності їхнього ішемічного пошкодження мабуть, є зниження продуктів реакції перекисного окислення і активація ферментів антирадикального і антиперекисного захисту. Іншим поясненням цього ефекту пірацетаму може бути і його гнітючий вплив на активність фосфоліпази А2 (Nikolov R. et al. 1984). У сукупності ці дані свідчать про зменшення ступеня пошкодження ци-

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

БІБЛІОТЕКА

098140-4
2

плазматичних мембран у реакція: ПОЛ. Цим пояснюється зниження рівня гіперферментемії при застосування пірацетаму.

Особливості впливу пірацетаму на метаболізм вуглеводів, а саме здібність його активувати реакції анаеробного окислення глюкози, очевидно, визначають те, що у організмі зостаються ознаки метаболічного ацидозу, підтвердженням чому є низька величина рН, дефіцит буферних підстав, зменшення стандартних і дійсних бікарбонатів, суми буферних підстав. Однак, у відмін від гурту нелікованих тварин, ацидоз має компенсований характер.

Таким чином, протективний ефект, виказаний пірацетамом при ГПМК підсумовується із позитивного впливу на вуглеводний обмін, за рахунок підвищення утилізації глюкози у реакціях анаеробного і аеробного окислення, нормалізації біоенергетичних процесів і стабілізації мембранних структур.

Серед різниці теоретично можливих варіантів отримання речовин, котрі були б здатні проникати крізь ГЗБ і діяти на ГАМК рецептори, існує шлях - який відбувається у хімічному зв'язуванні аміногрупи ГАМК з речовинами - носіями, котрі з'являються постійними метаболітами організму чоловіка і добре проникають у мозок. У якості таких носіїв можуть використовуватись природні органічні кислоти, включно вітаміни і їх попередники. Нами було вивчено натрієву сіль нікотіноїл-ГАМК (пікамілон) і ГАМК-аскорбат.

Пікамілон подібно пірацетаму чинив виражений церебропротективний ефект при усіляких видах експериментального порушення мозкового кровообігу. Захисна дія препарату, мабуть, реалізується за рахунок позитивного впливу на ішемічні порушення біоенергетичних процесів (гліколіз, окислення у циклі Кребса, енергетичний фонд) і вираженої активуючої дії на антиоксидантну систему. Подібне подання про механізм дії пікамілону з'явилось експериментальним обґрунтовуванням широкого застосування пікамілону у якості засоба метаболічної корекції у гострому періоді ішемічних і геморагічних інсультів. Причому, за обліком отриманих експериментальних даних, використання пікамілону (ін'єкційні форми 10% розчину) у цих клінічних ситуаціях, видно, є більше кращим.

Вивчення фармакологічної активності ГАМК-аскорбінату виявило, що він має змогу чинити вплив на деякі ланки метаболізму ішемізованої тканини головного мозку. Однак отриманий ефект був менш виражений, ніж у пірацетаму і пі амілону.

Особливості впливу деяких аналогів ГАМК, реалізуючих свої антигіпоксичні властивості за рахунок поліпшення енергетичного статусу клітин головного мозку, надали спроби порівняння їхніх ефектів з ефектами екзогенних макроергічних фосфатів.



Так АТФ, запроваджений у вигляді сполуки 25 міль АТФ і 25 міль $MgCl_2$ не учиняв суттєвого впливу на ме зболізм вуглеводів, свідочуючи чому був низький зміст глюкози, високий рівень лактату і незначне збільшення пірувату, малату і ізоцітрату у ішемізованих тканинах головного мозку. Один із ефектів, виявлених після призначення АТФ експериментальним тваринам, з'явилося збільшення кількості гликогену у тканинах головного мозку дурів, що мабуть, можна зв'язати з розпалюванням як безпосередньо екзогенним АТФ, так і продуктами його гідролізу, аденозинових рецепторів A_1 та A_2 (Binstock G. et al., 1987). Відомо, що збуджування цього гурту рецепторів стимулює глікогеногенез і послаблює гладку мускулатуру (Edvinson L. et al., 1983). Мабуть, за рахунок останнього ефекту відбувається нормалізація мозкового кровообігу, поліпшується приплив до ішемізованої тканини головного мозку кисня і субстратів окислення, що є причиною збільшення енергетичних запасів клітин мозку. Не виключена можливість часткового восновнення загального пулу макроергічних фосфатних сполук за рахунок безпосереднього включення екзогенно уведеного АТФ (Halczak L. et al., 1973). На користь подібного механізму захисної дії АТФ, можуть свідчити дані про те, що АТФ і продукти його гідролізу змінені у інкубаційне середовище зрізів головного мозку, активно зникають у нервові клітини.

Крім того, збільшення рівня макроергічних фосфатів, може бути обумовлене здібністю екзогенного АТФ знижувати викид ацетілхоліну (Pedata F et al., 1983), що знижує передачу у синапсах нервової системи, економізуючи енергетичні зони (Phillis J.N. et al., 1984, 1986). У кінцевому підсумку, збільшення енергетичного фонду клітин приводить, видно, до стабілізації мембранних структур, що підтверджується зниженням у крові і тканинах головного мозку продуктів реакцій ПОЛ, зниженням рівня гіперферментемії. Однак залишаючися ознаки некомпенсованого метаболічного ацидозу і відносно високий рівень гіперферментемії, свідчать про обмежену можливість екзогенного АТФ оказувати протективний вплив на ішемізовані тканини головного мозку.

Введення екзогенного АТФ супроводжувалося незначним церебропротективним ефектом. Певно дана обставина обумовлена тим, що екзогенний АТФ, на відміну від АТФ, гідролізуючогося у позаклітинному середовищі, частково просякає у ішемізовані клітини, де надходить до складу ендогенних макроергічних фосфатів.

Церебропротективний ефект аденозіну, певно обумовлений його здібністю надходити до контакту з аденозинними A_1 і A_2 рецепторами, посилюючи тим самим мозковий кровообіг. Підтвердження цього був низький протективний ефект аденозіну при експериментальному

модельованні внутрішньомозкового кровоциркулю.

Призначення експериментальним тваринам фосфокреатину оказало виражений вплив на процеси вуглеводно-енергетичного обміну, котре виявлялося у збільшенні вмісту глікогену і глюкози, підвищенні вмісту пірватату, малату і ізоцітрату, при одночасному зниженні рівня лактату, зменшенні активності реакцій ПОЛ. Набуття подібні ефекти у дії фосфокреатину можна зв'язати з більшою доступністю його ішемізованими клітинами, більш раціональним використанням ними кисню. Не можна виключити збільшення притоку кисня до ішемізованих тканин за рахунок прямого позитивного впливу фосфокреатину на мозкову кровотечу та процеси мікроциркуляції, зв'язуванні фосфокреатином АДФ еритроцитів - фактора адгезії. Крім того, фосфокреатин гальмує розпад і витік фосфоліпованих метаболітів поза клітину, та тим самим, зменшує ступінь дефосфоліпування мембран. Гальмуванням розпаду і витіку фосфоліпованих сполук поза клітину пояснюється збільшення за ального пулу аденілових нуклеотидів, енергетичного заряду клітин, вмісту у них АТФ, креатинфосфату, а також зниження активності реакцій ПОЛ, що свідчить про стабілізацію мембранних структур. Підтвердженням останнього, є зниження рівня гіперферментемії, а також збільшення у тканинах головного мозку рівня а-токоферолу. Поліпшенням стану організму в цілому, при застосуванні екзогенного КФ, було виникнення ознак некомпенсованого метаболічного ацидозу.

Незначний церебропротективний ефект креатину, певно обумовлений збільшенням внутрішньоклітинної концентрації креатину, що у свою чергу сприяє активному транспорту мітохондріальної АТФ до місця використання, підтвердження чому було збільшення активності мітохондріальної та цитоплазматичної КФК.

Вивчення антиоксидантної активності похідних 1,2,4-триазолів виявило, що маючи у становіщі 5 рештку масляної кислоти, яка має важливу роль у обмінних процесах головного мозку, похідні 3-метил 1,2,4-триазоліл 5-тіокарбоніових кислот виявляють церебропротективний ефект при ішемічному "пошкодженні" тканин головного мозку. Висловленність цього ефекту обумовлена антиоксидантними властивостями даного гурти сполук. Належить враховувати, що введення по кабоксильному радикалу рештку гідразиду, катіона натрію, морфолінію, моноетаноламонію підсилює антирадикальну властивість речовин, а введення трет-бутилового, бутилового та метилового спиртів підсилює антиперекисні властивості. Високі антиоксидантні властивості 3-метил 1,2,4-триазоліл 5-тіокарбоніових кислот пояснюються наступними факторами: високою відбичувочою здібністю атома сірки, спроможною передавати високореакційні перекиси ліпідів у менш реакційні, підвищувати відбудовчий фонд тіолів, високою

антиперекисною здібністю етильного гурту. Крім того, похідні 3-метил 1,2,4-триазоліл 5-тіокарбонОВОЮ кислоти впливають на тонкі ланки метаболізму при ішемії, здатні запобігати утворенню активних форм кисню і гальмувати подальший розвиток процесів ЛОН. Антиоксидантний ефект може також реалізуватися за рахунок комплексоутворюючих властивостей карбоксигрупи, здатної зв'язувати метали перемінної валентності, саме тим зменшуючи їхній про-оксидантний ефект.

Із похідних хіназоліну - сполука ІС 79 володіла помірним антирадикальним ефектом та виявляла високу антиперекисну і церебропротективну активність.

Сполука ІС 79 має у 4 становищі ацилгідрозидний заступник, який завдяки високій антирадикальній активності сприяє вираженню антиоксидантного і протиошемічного ефекту у даній сполуці.

Не виключена можливість, що похідні хіназоліну безпосередньо реагують з активними формами кисню, перетворюючи їх у менш активну перекис водню, що підтверджувалось дослідженнями in vitro, і по їхній здібності активувати супероксиддисмутазу і каталазу.

Отримані експериментальні дані про спектр дії вивчених зособів, а також гіпотетичне зображення місця їхньої первинної фармакодинамічної реакції, прислужилося основою для вивчення ефективності таких сполучень, як пірацетам і ПВП з сукцінатов натрію, а також цих комбінацій з додатком креатинфосфату та флавінату. Вибір для дослідів даних комбінацій базувався на результатах біохімічного статусу експериментальних тварин з експериментальним ГПМК (дефіцит гликогену, глюкози, чотирьохадіатів циклу Кребса, АТФ, креатинфосфату), а також на особливостях впливу окремих компонентів комбінацій на процеси вуглеводно-енергетичного обміну. Причому припускалось, що в умовах комбінованої експериментальної терапії подастить уникнути небажані вислідні дії препаратів, а також збільшити ефективність при ішемічному пошкодженні тканин головного мозку. Було визначено, що раціональне комбінування різних гуртів препаратів, враховуючи їхні специфічні механізми дії на метаболізм при ішемічному пошкодженні тканин головного мозку, суттєво збільшує ефективність монотерапії. Про це свідчило збільшення тривалості життя тварин при різних видах гіпоксії, а також нормалізуючий вплив комбінацій на більшість метаболічних порушень, викликаних ішемічним інсультом.

Потенціювання протиішемічної дії спостерігалось при сполученню застосуванні пірацетаму з сукцінатов натрію і полівінілпіролідону з сукцінатов натрію. При даному варіанті експериментальної терапії фіксується односпрямований позитивний вплив компонентів комбінацій на показівники енергетичного обміну, що проявляється

відбудовуванням загального пула аденилових нуклеотидів. До позитивних ефектів даної комбінації необхідно віднести усунення гіперферментемії, зменшення інтенсивності реакції перекисного окислення ліпідів.

Таким чином призначення даних комбінацій у гострому періоді ішемного пошкодження тканин головного мозку виявляє нормалізуючий вплив на більшість ішемічних порушень у пошкодженому організмі організму у цілому.

Дана обставина, мабуть, дає підставу більш реально розглядати перспективу практичного використання інтермедіатів циклу Кребса, у частковості солей янтарної кислоти у якості коректорів метаболізму гіпоксичних станів і препаратів потенціюючих дію засобів базисної терапії. Видно, дані ефекти сукцинату натрію можна зв'язати як з дефіцитом янтарної кислоти в умовах гіпоксії тканин, так і збільшенням під впливом пірацетаму та полівініліпролідону активності сукцинатдегідрогенази і активним окисненням екзогенно уведеного сукцинату.

Додаток у досліджуємі комбінації флавінату, монотерапія яких показала його нормалізуючий вплив на ФАД-залежне окислення у дихальному ланцугу, і креатинфосфату, збільшуючого рівень ендогенних макроергічних фосфатів і нормалізуючого шляхи транспорту АТФ із мітохондрій до тілця його споживання, збільшували ефективність комбінованої терапії. Більшість показників метаболізму наближалися до показників інтактних тварин.

Таким чином комбінована терапія, до складу якої входять речовини які виявляють стабілізуючу дію на усілякі шляхи обміну речовин ішемізованого органу, суттєво підвищує ефективність проводимих лікувальних засобів.

В И С Н О В К И

1. Експериментальні моделі ГПМК, викликані одно та двосторонньою перев'язкою загальної сонної артерії і введенням у ділянку внутрішньої капсули аутокрові, приводять до розвитку односпрямованих змін показників біоенергетичного обміну у зоні ішемії у собак, кішок і кроликів і у тканинах ішемізованого мозкової півкулі у щурів та корелюють зі змінами лінійними у хворих з ішемічним і геморагічним інсультами, що дозволяє цілеспрямовано планувати проведення індивідуальної недиференцованої медикаментозної терапії.

2. "Фактори ризику", сприяють розвитку ГПМК, формують у тканинах головного мозку несприятливий метаболічний фон, який характеризується гнобленням процесів окислювальної продукції енергії у ЦТК і дихальному ланцугу, гальмуванням процесів утилізації

ліпідів та вуглеводів, а також активацією реакцій ПОЛ, усунення цих змін дозволяє суттєво підвищити ефективність запроваджуємої терапії шляхом профілактичних засобів.

3. Основним напрямком корегуючої метаболізм терапії при ГПМК є забезпечення субстратами окислення компенсаторно активуючогося гліколізу, пентозо-фосфатного циклу, α-гліцерофосфатного і малат-аспартатного цитричних механізмів, підтримування ЦТК і дихального ланцюгу, активація процесів синтезу, транспорту і утилізації макроергічних фосфатів, активація "шунту Робертса", застосування речовин гальмуючих активність реакцій ПОЛ.

4. У діянні інтермедіатів вуглеводного обміну проявляються загальні риси. Вони зберігають запаси глікогену та глюкози, збільшують активність сукцинатдегідрогенази і цитохром-С-оксидази, підвищують рівень аденілових нуклеотидів і КрФ. Найбільш ефективними з'являються флавінат, сукцинат і цитохром С. Не викликають позитивні ефектів і навіть збільшують виникаючі порушення - НАД, нікотинова кислота і гідрохінон.

5. ГАМК-подібні речовини володіють вираженим церебропротективним ефектом прямо пропорційно можливості даних речовин проникати крізь ГЗБ у тканини головного мозку.

6. Застосування у гостром періоді АТО, АМО і аденозину практично не викликають протипошичного ефекту при ГПМК, певно за рахунок гідролізу їх у позаклітинному просторі і неможливості проникнення у клітини ішемізованих органів. Виразеним церебропротективним ефектом у гостром періоді ГПМК володіє фосфокреатин.

7. Ряд сполук похідних 1,2,4-триазолу і хіназоліну володіють вираженим антиоксидантним діямням і зменшуючи активність реакцій ПОЛ, викликають нормалізуючий вплив на обмінні процеси ішемічно "пошкоджених" клітин головного мозку.

8. Сполучене застосування різних груп лікарських засобів, прискорює процеси біохімічної адаптації шляхом поширення вузьких ланок метаболізму ішемічно "пошкоджених" тканин головного мозку суттєво збільшує ефективність фармакотерапії у порівнянні з призначенням окремих компонентів комбінації. Найбільш ефективною комбінацією є пірацетам+сукцинат натрію+флавінат+фосфокреатин.

9. Використання у клінічній практиці показників активності у своротці крові ВВ-ізоформ КФК і змісту продуктів ПОЛ - МДА та ДК підвищують діагностичну цінність проводимих досліджень.

10. Зміни основних шляхів обміну речовин у еритроцитах корелюють зі змінами виникаючими у ішемічно "пошкоджених" тканинах, що дозволяє застосовувати показники обміну речовин еритроцитів для діагностики і оцінки ефективності запроваджуємої терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.

1. Доцільним використанням експериментальних моделей ГПМК, викликаних односторонньою переважкою з. *carotis communis* та введенням аутокрові в ділянку внутрішньої капсули головного мозку, для фармакологічного вивчення засобів недиференційованої терапії.

2. У гострому періоді ішемічного та геморагічного інсультів показано застосування, як засобу недиференційованої терапії, препарату "негстон" (фосфокреатин).

3. Показано використання сукцинату натрію у гострому періоді порушення мозкового кровообігу разом з пірацетамом.

4. Рекомендується застосування нової лікарської форми - 5% та 10% ін'єкційного розчину пікамілону як засобу нормалізуючого метаболізму тканин головного мозку.

5. При гострому порушенні мозкового кровообігу рекомендується використання похідного 1,2,4-триазолу - тіотіазоліна, володіючого антигіпоксічним та антиоксидантним дією.

6. Має зміст лікування ішемічного та геморагічного інсультів шляхом комбінованого застосування препаратів метаболічної корекції, що суттєво збільшує ефективність проводимої терапії.

7. Ефективним, для контролю ефективності проводимих лікувальних засобів та збільшення діагностичної цінності, дослідження основних показників вуглеводно-енергетичного обміну і реакція ПОЯ в еритроцитах, які відображують зміни виникаючі в ішемізованих органах та тканинах.

ПЕРЕЛІК ДРУКОВАНИХ РОБІТ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ

1. А.с.№ 1704434 А1 СССР, МКИ С 07 В 239/94, Ф 61 К 31/505 3- (1,2-дифенил-4-іл, 4-диметил3-оксопентил) - пиразолідин-3, 5-дион-4-ил - хиназолін, проявляющий антиоксидантну, церебропротекторну та ранозаживляющу активності. /Р.С.Синяк, И.А.Мазур, С.И.Коваленко ... И.Н.Башкин и др./СССР/, - 4804195/047 - Заявлено 20. 03. 90. - /Не подлежит публикации/.

2. А.с. N 1750172 А1 СССР, МКИ С 07 В 239/86, А 61 К 31/495 4-(Н-зетил) гидразинохиназолін, проявляющий антиоксидантну та церебропротективну активність. /Р.С.Синяк, С.И.Коваленко, И.А.Мазур ... И.Н.Башкин и др./СССР/. - 4876129/04 - Заявлено 22. 10. 90. - /Не подлежит публикации/.

3. А.с. N 1750173 А1 СССР, МКИ С 07 В 239/94, А 61 К 31/495 Моноэтаноламинная соль 4 - (4-карбокисфенил)аминохиназолина, оказывающая антиоксидантное действие. /Р.С.Синяк, С.И.Коваленко, И.А.Мазур ... И.Н.Башкин и др./СССР/. - 4874840/04 - Заявлено 16.10.90. - /Не подлежит публикации/.

4. А.С. N 1790177 А1 СССР, МКИ С 07 П 239/94, А 61 К 31/495
Диазаноламинная соль 4-(3-окси-4-карбокситенил)аминохиназолина,
оказывающая антиоксидантное действие. /И.С.Синяк, С.И.Коваленко,
И.А.Мазур ... И.Н.Башкин и др. /СССР/. - 4868443/04 - Заявлено
25.08.90. - /Не подлежит публикации/

5. Башкин И.Н., Макаренко А.Н., Своритов В.Н., Гриценко
В.Н. Структурно-функциональные изменения в головном мозге в усло-
виях моделирования острого нарушения мозгового кровообраще-
ния. //II Областная научно-практическая конференция. Запорожье. -
1986. - С.202-205.

6. Башкин И.Н. Динамика изменений показателей кислотно-ще-
лочного состояния организма при циркуляторной гипоксии. //II Ме-
дицинститутская конференция молодых ученых и специалистов медиков.
Тез. докл. - Запорожье, 1987. - С.11.

7. Башкин И.Н. Изменение содержания интермедиатов углевод-
но-энергетического обмена при экспериментальной гипоксии тканей
головного мозга. //II Медицинститутская конференция молодых ученых и
специалистов медиков. Тез. докл. - Запорожье, 1987. - С.11-12.

8. Башкин И.Н., Дунаев В.В., Макаренко А.Н. Состояние угле-
водно-энергетического обмена при экспериментальной ишемии голов-
ного мозга. //X Всесоюзной конференции по биохимии нервной систе-
мы. Тез. докл. - Горький, 1987. - С.173-174.

9. Роль отдельных путей клеточных биоэнергетических процес-
сов в обеспечении физической работоспособности. //Дунаев В.В.,
Тигкин В.С., Белай И.Ю. ... Башкин И.Н. и др. XV съезд Всесоюзно-
го физиологического общества им.К.П. Павлова. - Тез. докл. - Ки-
шинев, 1987. - Т.2. - С.11-12

10. Башкин И.Н., Евдокимов Е.И. Комплексный подход к метабо-
лической терапии ишемических состояний. // Объединенная конферен-
ция рационализаторов и изобретателей научных и лечебных учрежде-
ний. Тез. докл. - Запорожье, 1988. - С.8-9.

11. Евдокимов Е.И., Башкин И.Н. Изучение возможностей приме-
нения солей янтарной и α -кетоглутаровой кислот при ишемическом
повреждении. //Там же. - С.15-16.

12. Башкин И.Н., Кушниренко С.Ф., Ялинич Е.А. Влияние нора-
допила на метаболизм при экспериментальной циркуляторной гипоксии
тканей головного мозга. //I Всесоюзная конференция по фармакологи-
ческой коррекции гипоксических состояний. - Тез. докл. - Ижевск.
1988. - С.13.

13. Башкин И.Н., Макаренко А.Н., Евдокимов Е.И. Фармако-био-
химические аспекты исследования острых нарушений мозгового крово-
обращения в эксперименте "Фармакология и токсикология. - Ки-
ев, "Здоров'я", 1988. - С.25-26.

14. Башкин И.Н., Евдокимов Ф.И., Качин И.Л. Экспериментальное изучение возможности повышения толерантности тканей к гипоксии путем коррекции клеточного метаболизма. // III съезд кардиологов СССР. Тез. докл. - Киев, 1988. - С. 78-79.

15. Гафт П.Г., Дунаев В.В., Башкин И.Н. и др. О некоторых клиничко-биохимических соотношениях при ишемическом мозговом инсульте (экспериментально-клиническое исследование). // VIII Всесоюзный съезд невропатологов, психиатров и наркологов. - Москва, 1988. - Т. II. - С. 34-36.

16. Повышение толерантности тканей к гипоксии путем коррекции клеточного метаболизма. // Дунаев В.В., Гафт П.Г., Белая И.М., Башкин И.Н. и др. / Тез. докл. VI Всесоюзный съезд фармакологов. 25-27 октября 1988. - Ташкент, 1988. - С. 120.

17. Башкин И.Н., Беленичев И.Ф., Тихоновский А.В. Возможные пути активации антиоксидантных ферментов при экспериментальной ишемии головного мозга. // Тез. докл. Всесоюз. совещания "Транспорт кислорода и антиоксидантные системы", 19-22 сентября 1989. - Гродно, 1989. - С. 19.

18. Дунаев В.В., Башкин И.Н., Тишкин Э.С., Беленичев И.Ф., Тихоновский А.В. Сравнительная фармакологическая активность пикамилона и пирацетама в условиях моделирования ишемического и геморрагического повреждения головного мозга. // Всесоюзная конференция "Пикамилон - новый цереброваскулярный и ноотропный препарат (результаты экспериментального и клинического изучения)". 19-21 апреля 1989, Уфа. - Уфа, 1989. - ч. I. - С. 51-59.

19. Башкин И.Н., Беленичев И.Ф., Гуйтур М.И. Энергосберегающие свойства низкомолекулярного поливинилпроллидона при ишемическом повреждении тканей головного мозга. / Тез. докл. объединенной конф. рационал. и изобретателей мед. ин-та и леч. уч-ний г. Запорожья, 26-27 декабря 1989 г. - Запорожье, 1989. - С. 39.

20. Башкин И.Н., Беленичев И.Ф., Гуйтур М.И. Изменение содержания меди, цинка, железа, марганца и продуктов реакций перекисного окисления липидов в ишемизированных тканях. / Тез. докл. объедин. конф. рац-в. и изобр-й мед. ин-тов и леч. уч-й г. Запорожья, 26-27 декабря 1989 г. - Запорожье, 1989. - С. 73-74.

21. Башкин И.Н., Тихоновский А.В. Изучение активности ГАМК-подобных структур при ишемии тканей головного мозга. // Тез. докл. VI съезда фармакологов СССР "Фармакология: состояние и перспективы развития.", 25-27 сентября 1990 г. - Харьков, 1990. - С. 17-18.

22. Дунаев В.В., Гафт П.Г., Сикорская М.В., Башкин И.Н. Коррекция пирацетамом нарушений углеводно-энергетического метаболизма у больных мозговыми инсультами. // Актуальные вопросы клиничес-

хой фармакології. Тез. докл. XV конференції с міжнароднім учас-
тием, 25-28 июня 1990 г. - Волгоград, 1990

- С. 42

25. Експериментально-клінічне вивчення вуглеводно-енергетич-
ного обміну у хворих з ішемічним інфарктом мозку з метою оцінки
тяжкості стану і прогнозу. // Сікорська М.В., Гафт П.Г., Дунаев
В.В., Башкін І.М. та інші. / тез. доп. УВ з'їзду невропатологів,
психіатрів та наркологів Української СР. - Харків, 1990. - Ч.1. -
С. 103-104

24. Використання фізіологічно активних сполук як засобу
підвищення стійкості тканини до гіпоксії різного походження. // Ду-
наев В.В., Тишкін В.С., Белая І.М., Башкін І.М. та інші. / Розвиток
фізіології в УРСР за 1988-1990 роки. Зб. мат. XV з'їзду Укр.
фізіолог. товариства ім І.П.Павлова (Харків, 17-21 вересня 1990
року). - Київ, Наукова думка, 1990 - Т.1. - С.97

25. Фармакологіческая эффективность ряда метаболических
средств при циркуляторной гипоксии головного мозга. / Дунаев В.В.,
Стец В.Р., Башкин И.Н. Ред. Журн. невропатологии и психиатрии МЗ
СССР. - М., 1990. - 9 с. ил. - Библиогр. 11 назв. - Рук. - Длп. в
ВИННИЦІ № 3458 Р-В от 15.06.90.

26. Башкин И.Н., Беленичев И.Ф., Визир В.А., Дунаев В.В.
Сопряженность изменений метаболизма в мозговой ткани и миокарде
при экспериментальной гипоксии головного мозга. // Тез. докл.
симп.-совещ. "Коррекция сердечно-сосуд стых нарушений в клинике и
эксперименте", 17-19 июня 1991 г. - Винница, 1991, - С.7-8.

27. Дунаев В.В., Головкин В.А., Тишкін В.С., Башкин И.Н.,
Дува С.В. Исследование суппозиторий с натрия сукцинатом в опы-
тах in vitro и in vivo. // Фармация, Т.41, № 1, 1991. - С.83-84.

28. Исследование антиоксидантной активности в ряду замещен-
ніх 1,2,4-триазоліл-5-тіолол. // Беленичев И.Ф., Тишкін В.С., Мазур
М.А. ... Башкин И.Н. и др. / Зб. научных трудов ЗМИ. - Запорожье,
1991, - С.52

29. Дунаев В.В., Башкин И.Н., Беленичев И.Ф. и др. Влияние
эмоционально-болевого стресса на некоторые процессы обмена ве-
ществ в тканях мозга и сердца. // Тез. докл. Всесоюзной конференции
"Стресс и иммунитет (психонейроиммунология)" Ленинград, 1991. -
С.47.

30. Никоненко А.С., Башкин И.Н., Беленичев И.Ф. и др. Изуче-
ние показателей метаболизма при экспериментальной ишемии тканей
головного мозга. // Фармакология гипоксических состояний (Материал
л 2 Всесоюзной конференции. - Гродно, 1991. ч.1. - С.86-87.

31. Беленичев И.Ф., Башкин И.Н., Тишкін В.С. и др. Способ
определения а-токоферола в биологических материалах // У научний

съезд специалистов по клинической лабораторной диагностике республики Беларусь. Тез. докл. 17-18 сентября 1992 г. - Гродно, Беларусь, изд-во. 1992, - С.77.

32. Дунаев В.В., Сикорская М.В., Башкин И.Н., Теплова Л.Н., Тевченко Л.А., Визир И.В., Гуйтур М.М. Клинико-биохимические корреляции показателей углеводно-энергетического обмена в остром периоде мозгового инсульта. // Современные методы диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. - Запорожье, 1992, - С.133 - 138.

33. Сикорская М.В., Гафт П.Г., Башкин И.Н., Гуйтур М.М., Середз А.П., Визир И.В. Динамика нарушений углеводно-энергетического обмена при комплексной терапии с включением метаболитов у больных в остром периоде мозгового инсульта. // Современные методы диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. - Запорожье, 1992, - С. 158-163.

34. Pharmacocorektion of metabolic and functional violations after the occlusion brain ischemization, pituitrin myocardium and norgobarik hypoxif in animals. / Dunayev V.V., Nikonenko A.S., Rottbak A.I., ... Bashkin I.N. et al. // Международная конференция "Нейрофармакология на рубеже двух тысячелетий." 6-8 октября, 1992 г. - С.Петербург, 1992. - С.62.

35. Дунаев В.В., Беленичев И.Ф., Коваленко С.И., Назур И.А., Синяк Р.С., Башкин И.Н., Тишкин В.С., Визир В.А. Антиоксидантная активность нового производного 4-гидразохинолина при экспериментальной гипоксии головного мозга. // Укр. биохим. журнал. - Т.85. - № 3, - 1993. - С.118-123.

36. Никоненко А.С., Клименко В.Н., Беленичев И.Ф., Башкин И.Н., Губка А.В. Защита головного мозга и критерии ее адекватности при операциях на брахиоцефальных артериях. // II Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. - Санкт-Петербург, 1993. - С.182-183.

37. Клименко В.Н., Беленичев И.Ф., Башкин И.Н., Шаврин В.А., Визир А.Д., Гуйтур М.М. Медикаментозная защита головного мозга при выполнении операций на плечеголовных артериях. // Клінічна хірургія. - № 7-8. - 1993. - С.14-17.