

РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ ЛЕВОМЕПРОМАЗИНА И ТИМАЛИНА НА РАЗВИТИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ОТЕКА-НАБУХАНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И. А. Платонов, В. Г. Воногель, Т. А. Андреева¹

Формирование токсического отека-набухания головного мозга у крыс сопровождается диспротеинемией плазмы крови и нарастанием фракции γ -глобулинов. Введение левомепромазина (5 мг/кг), тималина (1,2 мг/кг) и их комбинации позволяет снизить указанное действие на белковые фракции крови. Противоотечное действие комбинации левомепромазина и тималина обусловлено аддитивным синергизмом этих препаратов.

Ключевые слова: отек-набухание головного мозга, тималин, левомепромазин, их комбинация, фракции белков плазмы крови

ВВЕДЕНИЕ

Отек-набухание головного мозга (ОНГМ) — патологический процесс, сопровождающий многие заболевания и характеризующийся выраженными структурно-функциональными нарушениями во всех системах организма с преимущественным поражением ЦНС [7]. При формировании ОНГМ в патологический процесс включаются различные нейромедиаторные системы, нарушается функция как общей, так и “локальной” иммунной системы. В частности, повышается литическая активность лимфоцитов [3, 5]. Нормализация этих процессов в головном мозге возможна с помощью препаратов нейротропного и иммуномодулирующего типов действия [1, 6]. В литературе отсутствуют данные о комбинированном применении таких групп препаратов.

В связи с этим нами проведено исследование влияния комбинации — нейролептика левомепромазина и иммуномодулятора тималина — на процесс формирования ОНГМ.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Модель токсического ОНГМ (ТОНГМ) воспроизводили на белых крысах линии Вистар обоего пола массой 140 – 160 г, содержащихся в обычных условиях вивария [12]. Левомепромазин (Л) в дозе 5 мг/кг и тималин (Т) в дозе 1,2 мг/кг вводили внутривенно через час после введения токсического агента. Исследования проведены на рандомизированных по основным факторам эксперимента группах животных. Животных декапитировали с последующим изъятием тимуса, селезенки, надпочечников и крови. Органы взвешивали. Плазму крови использовали для определения белковых фракций методом электрофореза на

целлюлезных пленках с помощью биохимических анализаторов. Динамику развития ТОНГМ оценивали по физическим параметрам: влажности и плотности тканей головного мозга [2]. Анализ полученных данных проводили методом вариационной статистики при $p \leq 0,05$, принятому в медико-биологических исследованиях [8, 11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели содержания воды и плотности мозговой ткани (табл. 1) в группе интактных животных соответствуют данным литературы [2, 6].

При формировании ТОНГМ наблюдалось увеличение влажности мозговой ткани и снижение ее плотности. Так, влажность тканей мозга в левом полушарии составляла 79,73 %, в правом — 80,13 %. Плотность вещества мозга левого и правого полушарий составила $1,0386 \cdot 10^3$ кг/м³. При этом латеропозиционной асимметрии по изучаемым физическим показателям не выявлено (см. табл. 1). Такие данные соответствуют литературным [3].

Под влиянием левомепромазина в дозе 5 мг/кг влажность мозговой ткани в левом полушарии головного мозга равна 78,73 %, в правом — 78,75 % (см. табл. 1). Плотность вещества мозга в левом полушарии составила $1,041 \cdot 10^3$ кг/м³, в правом — $1,042 \cdot 10^3$ кг/м³. Межполушарная асимметрия отсутствует. Полученные данные статистически значимо не отличаются от соответствующих показателей в группе интактных животных. Следовательно, левомепромазин в дозе 5 мг/кг обладает противоотечной активностью на модели ТОНГМ.

При введении тималина в дозе 1,2 мг/кг на модели ТОНГМ влажность мозговой ткани в левом полушарии равна 78,06 %, в правом — 78,04 % (см. табл. 1). Плотность мозговой ткани в левом полушарии составляет $1,0415 \cdot 10^3$ кг/м³, в правом — $1,0405 \cdot 10^3$ кг/м³.

¹ Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, 214019, ул. Крупской, 28.

Таблица 1. Показатели влажности и плотности ткани мозга на фоне действия левомепромазина, тималина и их комбинации на модели ТОНГМ ($S_x \pm M_x$)

Полушария головного мозга	Содержание общей воды, %	Плотность мозговой ткани, $\cdot 10^3$ кг/м ³
<i>Интактные животные</i>		
Л	78,355 \pm 0,1684	1,0413 \pm 0,0003
П	78,095 \pm 0,2487	1,0415 \pm 0,0003
<i>ТОНГМ (модель)</i>		
Л	79,733* \pm 0,1795	1,0386* \pm 0,0003
П	80,131* \pm 0,2223	1,0386* \pm 0,0003
<i>Действие левомепромазина на модели</i>		
Л	78,729 \pm 0,5091	1,041 \pm 0,0001
П	78,754 \pm 0,3670	1,042 \pm 0,0002
<i>Действие тималина на модели:</i>		
Л	78,064 \pm 0,2090	1,0415 \pm 0,0002
П	78,044 \pm 0,2129	1,0405 \pm 0,0002
<i>Действие комбинации левомепромазина и тималина на модели</i>		
Л	78,783 \pm 0,5317	1,0405 \pm 0,0003
П	79,448* \pm 0,2685	1,0401 \pm 0,0003

Примечание. * — различия с показателями интактных животных достоверны при $p \leq 0,05$.

Межполушарная асимметрия отсутствует. Таким образом, показатели влажности и плотности мозговой ткани статистически значимо не отличаются от соответствующих показателей в группе интактных животных. Такие данные совпадают с проведенными ранее исследованиями [7].

Под влиянием исследуемой комбинации препаратов Л + Т при формировании ТОНГМ влажность вещества мозга левого полушария составляла 78,78 %, правого — 79,45 %. Нормализация показателя влажности мозговой ткани происходит в левом трепанированном полушарии ($p > 0,05$), в то время как в правом полушарии выявлена только тенденция к снижению влажности по сравнению с моделью ТОНГМ. Этот показатель так и не достиг соответствующих показателей в группе интактных животных. При этом межполушарная асимметрия не выявлена. Такие тенденции обусловлены адаптационно-управленческими процессами в мозге. В связи с этим следует предположить усиление компенсаторных процессов за счет условно-интактно-го полушария [9].

Плотность тканей мозга левого полушария составила $1,041 \cdot 10^3$ кг/м³, правого — $1,040 \cdot 10^3$ кг/м³. Показатели плотности тканей мозга при действии комбинации препаратов значимо не отличались от физических

Таблица 2. Содержание общего белка плазмы крови и основных белковых фракций на фоне действия левомепромазина, тималина и их комбинации при ТОНГМ (в %, $S_x \pm M_x$)

Общий белок	Коэффициент ALB/GL	γ -GL
<i>Интактные животные</i>		
62,5 \pm 1,50	1,27 \pm 0,062	11,25 \pm 0,73
<i>ТОНГМ (модель)</i>		
57,16 \pm 2,38	0,72 \pm 0,012*	14,61 \pm 0,87*
<i>Действие левомепромазина на модели ТОНГМ</i>		
65,16 \pm 2,84	1,0 \pm 0,115	11,31 \pm 0,87
<i>Действие тималина на модели ТОНГМ</i>		
64,5 \pm 2,29	0,68 \pm 0,065*	14,13 \pm 0,12*
<i>Действие комбинации препаратов на модели</i>		
51,31 \pm 1,23*	1,11 \pm 0,027	7,92 \pm 0,36*

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — различия с группой интактных животных достоверны ($p < 0,05$).

параметров ткани мозга интактных животных, а межполушарная асимметрия не выявлена.

На модели ТОНГМ содержание общего белка достоверно не отличается от группы интактных животных (табл. 2), хотя и имеет тенденцию к уменьшению. Коэффициент отношения альбуминов и глобулинов (ALB/GL) значимо снижается ($p < 0,01$). Это соответствует литературным данным [7]. Количество γ -глобулинов (γ -GL) после воздействия токсического фактора достоверно увеличивается ($p < 0,02$).

При введении левомепромазина названные показатели значимо отличаются от таковых на модели ТОНГМ ($p < 0,05$). Под влиянием тималина содержание общего белка соизмеримо с группой интактных животных, а коэффициент ALB/GL и содержание γ -GL достоверно не отличаются от модели ТОНГМ.

При действии комбинации Л + Т выявлено более значительное снижение содержания общего белка по сравнению с моделью ТОНГМ (см. табл. 2). При этом коэффициент ALB/GL достоверно увеличивается по сравнению с моделью ТОНГМ ($p < 0,001$). Однако этот показатель не отличается от группы интактных животных. Комбинация препаратов ведет к значимому снижению уровня γ -GL по сравнению с интактными животными ($p < 0,05$).

Таким образом, комбинация Л + Т приводит к снижению общего количества белка за счет снижения содержания фракции γ -GL. При этом увеличивается количество альбуминов в крови.

Таблица 3. Значения коэффициента отношения между массой тимуса, селезенки и надпочечников на фоне действия левомепромазина, тималина и их комбинации при ТОНГМ ($S_x \pm M_x$)

Условия эксперимента	Тимус/селезенка (КТСС)	Тимус/надпочечники (КСТН)	Селезенка/надпочечники (КССН)
Интактные животные	0,189 \pm 0,028	2,883 \pm 0,544	15,341 \pm 1,437
ТОНГМ (модель)	0,124 \pm 0,019*	1,402 \pm 0,247*	11,477 \pm 1,078
Левомепромазин	0,119 \pm 0,014*	1,632 \pm 0,169*	13,991 \pm 1,096
Тималин	0,157 \pm 0,021	1,970 \pm 0,114	12,755 \pm 0,927
Комбинация препаратов	0,148 \pm 0,007	1,882 \pm 0,132	12,733 \pm 0,842

Выражением функциональной активности органа является изменение его массы [10]. На модели ТОНГМ по сравнению с группой интактных животных (табл. 3) наблюдается уменьшение КСТС и КСТН ($p < 0,05$). В то же время КССН статистически значимо не изменяется. При действии левомепромазина на модели ТОНГМ происходит достоверное снижение КСТС и КСТН по сравнению с группой интактных животных ($p < 0,05$). КССН не изменяется по сравнению с группой интактных животных и моделью ТОНГМ. При действии тималина и его комбинации с левомепромазином изучаемые показатели достоверно не изменяются по сравнению с группой интактных животных.

Анализ полученных данных позволил установить, комбинация левомепромазина и тималина позволяет использовать положительные свойства отдельных препаратов, направленные на уменьшения действия эдематозного фактора.

ВЫВОДЫ

1. Левомепромазин и тималин, а также их комбинация нормализуют физические параметры мозговой ткани при моделировании токсического отека-набухания головного мозга у крыс.

2. Комбинация левомепромазина и тималина устраняет диспротеинемию плазмы крови, сопровождающую отек-набухание головного мозга.

3. Противоотечное действие комбинации левомепромазина и тималина обусловлено их аддитивным синергизмом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Андреева, В. Г. Воногель, *Актуальные вопросы современной биологии и медицины*, Смоленск (1998).
2. Т. А. Андреева, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Смоленск (2000).
3. Ю. Н. Квитницкий-Рыжов, *Современное учение об отеке-набухания головного мозга*, Киев (1988).
4. И. А. Платонов, В. В. Зарудин, *Иммунопатология и проблемы прогнозирования*, Смоленск (1990), сс. 80 – 83.
5. И. А. Платонов, В. В. Яснецов, *Бюл. exper. биол.*, № 3, 290 – 291 (1994).
6. И. А. Платонов, *Медицинские аспекты физической культуры и проблемы сохранения здоровья*, Смоленск (1994), с. 77.
7. И. А. Платонов, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Москва (1995).
8. И. А. Платонов, *Основы медико-биологической статистики*, Смоленск (1997).
9. И. А. Платонов, *Пат. физиол.*, № 4, 14 – 16 (2001).
10. Д. С. Саркисов, *Очерки по структурным основам гомеостаза*, Москва (1977).
11. В. Ю. Урбах, *Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях*, Москва (1975).
12. H. Laborit and B. Weber, *Agressologie*, № 6, 743 – 795 (1965).

Поступила 29.09.03

THE INFLUENCE OF A LEVOPROMAZINE – THYMALIN COMBINATION ON THE DEVELOPMENT OF TOXIC EDEMATOUS BRAIN SWELLING

I. A. Platonov, V. G. Vonogel', and T. A. Andreeva

Smolensk State Medical Academy, ul. Krupskoi 28, Perm, 214019 Russia

The development of toxic edematous brain swelling in rats is accompanied by disproteinemia of the blood plasma and buildup of the γ -globulin fraction. The administration of levopromazine (5 mg/kg), thymalin (1.2 mg/kg), or their combination reduces this disorder in the blood protein fractions. The anti-edematous effect of the levopromazine – thymalin combination has an additive synergistic interaction.