

1986

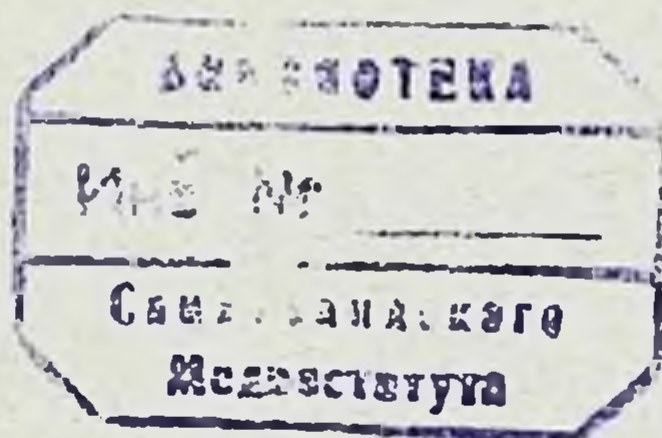
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
НОВОСИБИРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Т. Г. РАЗУМОВА

На правах рукописи

ВЛИЯНИЕ АНТИГИСТАМИННОГО ДЕЙСТВИЯ НА ГИПОТЕНЗИЮ ПРИ РЕАНИМАЦИИ

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук



Новосибирск
1985

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР

НОВОСИБИРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Т. Г. РАЗУМОВА

На правах рукописи

**ВЛИЯНИЕ АНТИГИСТАМИННОГО ДЕЙСТВИЯ
НА ГИПОТЕНЗИЮ ПРИ РЕАНИМАЦИИ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Новосибирск

1965

Работа выполнена на кафедре патологической физиологии (зав. — доктор медицинских наук, профессор Г. Л. ЛЮБАН) Новосибирского Государственного Медицинского института (ректор — доктор медицинских наук, профессор В. П. КАЗНАЧЕЕВ)

Руководитель работы — доктор медицинских наук, профессор Г. Л. ЛЮБАН.

Работа состоит из следующих разделов: введение (2 стр.), обзор литературы (29 стр.), собственные исследования (120 стр.), таблиц (58), кимограмм (20). Литературный указатель (17 стр.), включающий 223 литературных источника, в том числе 132 работы отечественных авторов и 91 иностранных авторов. Приложение (82 стр.)

Официальные оппоненты:

1. Доктор медицинских наук, профессор Б. А. ПОЛЯНСКИЙ.
2. Кандидат медицинских наук М. Г. ПОЛЯК.

Автореферат разослан "24" марта 1965 г.

Защита состоится "27" апреля 1965 г.

Восстановление жизненных функций организма после клинической смерти все более становится достоянием современной медицины.

Принципиальным явилась разработка комплексного метода оживления организма после клинической смерти (В. А. Неговский и др.). К настоящему времени эффективность комплексного метода оживления является признанной. Благоприятные результаты оживления после клинической смерти отмечены как в эксперименте, так и в клинической практике (В. А. Неговский, И. Р. Петров, А. Н. Бакулез, Б. В. Петровский и др.).

Однако, как подчеркивает В. А. Неговский, необходима дальнейшая разработка мер терапии оживляемого организма. Так, даже при успешном оживлении животного после смертельной кровопотери, при благоприятном восстановлении работы сердца, дыхания, рефлексов могут в дальнейшем, ко времени восстановления функций промежуточного и вышележащих отделов мозга, развиться значительные функциональные расстройства. Примером может явиться наступление относительной гипотензии, а следовательно, — расстройства кровообращения.

Можно было предполагать, что развитие гипотензии восстановительного периода после клинической смерти патогенетически связано с состоянием инкреторной активности надпочечников и, с другой стороны, с образованием после глубокой гипоксии таких биологически активных факторов, как гистамин. В связи с этим было актуальным исследовать влияние антигистаминных факторов на динамику восстановления жизненных функций.

Для сравнительного анализа исследовалось в эксперименте также и влияние антигистаминного препарата на динамику

гистаминового шока и «гистаминовой десенсибилизации» в различных наркозах.

Кратко рассматриваемые ниже результаты экспериментальных исследований основаны на материале 326 опытов на 250 животных (кошках).

ВЛИЯНИЕ АНТИГИСТАМИННОГО ПРЕПАРАТА — СУПРАСТИНА НА ДИНАМИКУ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЖИЗНЕННЫХ ФУНКЦИЙ У ОЖИВЛЯЕМЫХ ЖИВОТНЫХ

Восстановление жизненных функций организма после клинической смерти (В. А. Неговский, И. Р. Петров) определяется, прежде всего, появлением работы сердца, возобновлением дыхания и рефлекторной активности. Однако после начального периода, характеризуемого усилением циркуляции крови и высоким артериальным давлением, начинается период постепенного снижения последнего. Через один час после восстановления дыхания артериальное давление, в наших опытах на кошках, снижалось в среднем до 70% от исходного, а в отдельных опытах — до более низкого уровня.

Естественно, что развитие такой гипотензии может быть связано с изменением функционального состояния вазомоторных центров. С другой стороны, следует учесть, что в связи с глубокими нарушениями обмена веществ может иметь место образование эндогенных гипотензивных факторов. Одним из таких факторов, образование которого возможно в условиях кислородного голодания, является гистамин.

Такое предположение усиливается данными о некотором уменьшении активности гистаминазы в раннем периоде оживления (Г. Л. Любан и соавт., А. А. Оаркисян и соавт., и другие) и понижением в это же время чувствительности к гистамину (Г. Л. Любан, Г. С. Якобсон).

В этом аспекте экспериментальное исследование действия антигистаминных средств на динамику изменения артериального давления в раннем периоде оживления может иметь значение как для вопросов патогенеза отмеченной гипотензии, так и для разработки терапии терминальных состояний.

Представляло интерес изучить действие лекарственного антигистаминного препарата на восстановление жизненных функций организма после смертельной кровопотери. Был взят супрастин — антигистаминный венгерский препарат. Он еще не нашел широкого применения в терапии восстано-

вительного периода. Но ряд авторов (Г. П. Кубряков, Е. И. Стадникова и др.), применявших супрастин в составе «литических» смесей в предоперационной подготовке больных, говорят об эффективности его применения. По данным этих авторов супрастин снижает спазм гладкой мускулатуры и, уменьшая проницаемость сосудов, предупреждает отек тканей. Кроме антигистаминных свойств, супрастин обладает умеренным ганглиоблокирующим действием.

Особенности угасания жизненных функций и последующее оживление животных после предварительного введения супрастина

Опыты поставлены на 19 кошках. Клиническая смерть вызывалась кровопусканием. Для предотвращения свертывания крови вводился гепарин «Рихтер» — 150 ед/кг. Через 5 минут после последнего агонального вдоха приступали к оживлению по методу В. А. Неговского, но без добавления глюкозы и адреналина.

В результате проведенных опытов выяснилось, что предварительное введение супрастина в обеих группах опытов оказало влияние на динамику умирания. Период умирания короче, чем в контроле (таблица 1).

Таблица 1

Влияние супрастина на скорость умирания животных (кошек) от кровопотери

№ п. п.	Оживление	Число опытов	Умирание				
			период дыхания	терминальная пауза	длительность агонального дыхания	число агональных вдохов	длительность умирания
1	После введения супрастина (0,15—0,4% р-ра на кг)	10	1'52"	46"	3'46"	29	6'24"
2	После введения супрастина (1,0—0,4% р-ра на кг)	9	3'39"	49"	2'11"	11	6'39"
3	Контроль	10	6'14"	36"	7' 7"	40	13'57"

Отмеченный эффект статистически достоверен ($P < 0,01$ и $P < 0,02$).

Таблица 2

Влияние супрастина (0,15—0,4% р-ра на кг), введенного до кровопотери на уровень артериального давления у оживляемых кошек

№	Оживление	Число опытов	Исходное АД (мм рт. ст.)	Длительность		Артериальное давление после оживления (в % к исходному)				
				умирания	клинической смерти	по времени 1-го вдоха	максимальный подъем	спустя		
								20'	40'	60' (M ± m)
1	После введения супрастина	10	139	6'24"	5'	73	106	78	80	81 ± 3,65
2	Обычное (контроль)	10	136	13'57"	5'	74	98	80	74	68 ± 2,85
3	После короткого умирания (контроль)	10	134	6'40"	5'	81	102	81	76	70 ± 2,85

Показатель достоверности разности средних через 60 минут по сериям № 1 и № 2 $P < 0,02$; и № 1 и № 3 $P < 0,05$.

В результате проведенных опытов выяснилось, что предварительное, до смертельной кровопотери, введение супрастина оказывает существенное влияние на поддержание уровня артериального давления в восстановительном периоде после клинической смерти. В серии (10 опытов), где супрастин вводили за 4—5 минут до кровопускания в дозе 0,15—0,4% раствора на кг веса животного, артериальное давление к 60 минуте с момента восстановления самостоятельного дыхания снижалось достоверно менее, чем в контроле (таблица 2).

В серии опытов, где супрастин вводили в дозе 1,0—0,4% раствора на кг, достоверный эффект отмечен еще ранее — на 40 минуте после восстановления самостоятельного дыхания (таблица 3).

Таблица 3

Влияние супрастина (1,0—0,4% р-ра на кг), введенного до кровопотери, на уровень артериального давления у оживляемых кошек

Оживление	Число опытов	Исходное АД (мм рт. ст.)	Артериальное давление после оживления (в % к исходному)				
			по времени 1-го вдоха	максимальный подъем	спустя		
					20'	40'	60'
После введения супрастина	9	139	75	114	95	90	81
Обычное (контроль)	10	136	74	98	80	74	68
Достоверность отличий		—P—	< 0,05 < 0,05				

Отсюда можно сделать вывод, что доза супрастина 1.0—0.4% раствора на кг веса кошки более эффективно обеспечила поддержание уровня артериального давления в восстановительном периоде.

Такой эффект может быть, по-видимому, связан с тем, что супрастин уменьшает длительность умирания. Оказывает ли супрастин, помимо этого, влияние на гипотензию в восстановительном периоде независимо от длительности умирания? С этой целью проведено сравнение динамики «супрастинового» и обычного оживления после примерно одинаковых сроков умирания (таблица 2).

Поскольку достоверное влияние супрастина на гипотензию в восстановительном периоде отмечается и в сравнении с динамикой контрольного оживления после коротких сроков умирания, можно думать о проявлении и антигистаминного действия препарата.

Предварительное, до смертельной кровопотери, введение супрастина сказалось и на восстановлении дыхания: количество дыхательных движений в минуту на протяжении всего опыта значительно больше, чем в контроле, причем, в серии опытов, где супрастин вводился в дозе 1.0 — 0.4% раствора на кг, эта разница достигает больших размеров и период восстановления дыхания до ритмичного значительно короче, чем в контроле.

Отмеченный эффект является статистически достоверным (таблица 4).

Таблица 4

Влияние предварительного введения супрастина на дыхание в восстановительном периоде

Оживление	Исходное дыхание	Дыхание агонально-го типа		Дыхание агонально-периодического типа		Дыхание периодическое		Время появления ритмического дыхания
		время	число вдохов в мин.	время	число вдохов в мин.	время	число вдохов в мин.	
После введения супрастина (1.0—0.4% р-ра на кг).	25	7'8"	7	3'34"	11	4'10"	15	11'52"
Обычное (контроль)	23	8'3"	7	7'46"	12	9'24"	20	25'13"

Достоверность отличий

—P—

<0,001

Введение супрастина не отразилось существенно, в сравнении с контролем, на общих показателях крови: белке, гемоглобине, лейкоцитах.

Из всего сказанного можно сделать заключение, что применение антигистаминного препарата — супрастина может оказаться перспективным для профилактики гипотензии восстановительного периода после смертельной кровопотери.

Супрастин как компонент комплексной методики оживления после клинической смерти

Опыты поставлены на 19 животных (кошках). Супрастин при оживлении после смертельной кровопотери вводился вместе с нагнетаемой кровью в дозе 0,15—0,4% раствора на кг веса животного.

Эффект применения антигистаминного средства — супрастина как компонента комплексной методики оживления после смертельной кровопотери оказался зависимым от длительности умирания.

По материалам Е. С. Золотокрылиной, К. С. Киселевой, Н. М. Рябовой, наиболее сложным является вопрос о лечении терминальных состояний, вызванных длительной кровопотерей, особенно в сочетании с травматическим и операционным шоком. Чем длиннее и массивнее кровопотеря, тем больше количество компенсаторных механизмов включается для сохранения функционального равновесия в организме. Однако компенсаторные возможности организма не беспредельны. При слишком большой длительности кровотечения наступает такой период, когда компенсаторные системы организма истощаются. Необходимо отметить, что чем длительнее напряжение компенсации, тем полнее ее истощение и труднее последующая терапия. Как правило в этих случаях развивается стойкая и длительная гипотензия, несмотря на возмещенную кровопотерю. Борьба с этим состоянием остается иногда безуспешной даже при использовании артериальной трансфузии.

При длительном умирании (14—17 мин) применение супрастина в дозе 0,15—0,4% раствора на кг веса животного в комплексной методике оживления не оказало существенного влияния на восстановление жизненных функций организма (артериальное давление, дыхание).

Применение супрастина в комплексной методике оживле-

ния оказало положительное влияние при сравнительно коротком умирании (5—6 мин). В этих случаях супрастин существенно препятствует снижению артериального давления, наступающему обычно к часу после оживления. Артериальное давление с момента восстановления самостоятельного дыхания в течение часа держится на уровне, близком к исходному, что является статистически достоверным (таблица 5).

Таблица 5

Влияние супрастина (0,15—0,4% раствора на кг), введенного с нагнетаемой кровью, на динамику артериального давления оживляемых кошек (короткое умирание)

Оживление	Число опытов	Исходное А.Д. (мм рт. ст.)	Длительность умирания	Артериальное давление после оживления (% к исходному)				
				по времени 1-го вдоха	максимальный подъем	20'	40'	60'
С введением супрастина	9	154	5'59"	97	124	96	94	92
Обычное (контроль)	9	134	6'40"	81	102	81	76	70

Достоверность отличий — P — $< 0,01$

Следовательно, при оживлении после сравнительно длительного умирания, когда компенсаторные системы организма истощаются, применение супрастина (0,15—0,4% раствора на кг) в составе комплексной методики оживления оказалось мало эффективным, но оно оказывает выраженное действие при относительно коротком умирании.

Антигистаминное средство — супрастин в экспериментальной терапии восстановительного периода

Опыты поставлены на 15 кошках. Супрастин вводился оживляемому животному через 5—7 минут после появления самостоятельного дыхания в дозе 0,15—0,4% раствора на кг веса.

Применение антигистаминного средства супрастина в экспериментальной терапии восстановительного периода, т. е. введение препарата после начавшегося оживления, оказало существенное влияние на динамику артериального давления у оживляемых животных, ослабляя или предотвращая развитие гипотензии. Отмеченный эффект является статистически достоверным (таблица 6).

Таблица 6

**Супрастин как мера экспериментальной терапии
восстановительного периода**

Оживление. Дополнительные меры терапии	Число опытов	Несколько А. Д. (мм рт. ст.)	Введение супрастина после 1 вдоха	Артериальное давление (в % к исходному) спустя		
				20'	40'	60'
Введение супрастина после 1 вдоха	15	140	6'50"	94	95	87
Обычное (контроль)	10	136	—	80	74	68
Достоверность отличий	—P—			< 0,001 < 0,001		

Полученные факты позволяют полагать, что антигистаминные препараты могут иметь значение в составе мер комплексной терапии восстановительного периода. С другой стороны, они свидетельствуют о том, что освобождение эндогенного гистамина может рассматриваться как один из причинных факторов гипотензии у оживляемых животных.

**К МЕХАНИЗМУ ВЛИЯНИЯ ДЕФИЦИТА КОРТИКОИДОВ
НА УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У ОЖИВЛЯЕМЫХ ЖИВОТНЫХ**

В последние годы большое внимание уделяется вопросу о роли системы «гипофиз — кора надпочечников» в явлениях адаптации, в механизме изменения реактивности организма (А. А. Богомолец, Л. Е. Альперн, Селье и др.). Секреция кортикоидов, как полагает Селье, является основой неспецифических защитных реакций, поэтому он рассматривает кортикоиды, как ведущее звено в создании устойчивости организма к вредоносному воздействию. В то же время известно, что приспособительные компенсаторные реакции не могут быть оторваны от нервной регуляции (Л. А. Орбели, А. Д. Сперанский, П. К. Анохин и др.).

Учение о «стрессе» не вскрывает связей нервной и эндокринного компонентов и обоснованно не определяет афферентного звена адаптивных реакций (П. Д. Горизонтов, С. М. Павленко и др.). Это, естественно, не отрицает демонстрации большого значения кортикоидов в осуществлении жизненно важных процессов, в регуляции обмена веществ (С. М. Лейтес). Возникает вопрос о взаимоотношении нерв-

ного и эндокринного факторов в неспецифических изменениях реактивности организма (Г. Л. Любан), являющейся многозвеньевым процессом (Н. Н. Сиротинин, А. Д. Адо и др.).

В предыдущей главе было показано, что воздействие антигистаминного препарата, в определенной мере, препятствует снижению артериального давления, наступающему, обычно, к часу после оживления. Это дало основание полагать, что одним из причинных факторов, развивающейся к этому времени гипотензии, является гистамин.

Предварительная эпинефрэктомия приводит к относительно быстрому наступлению глубокой гипотонии у оживляемых животных (М. Г. Колпаков, М. Г. Поляк, Г. С. Якобсон, Н. С. Гудимова). Патогенез такой гипотонии оставался недостаточно выясненным.

Фактическое действие гистамина в организме определяется, с одной стороны, чувствительностью воспринимающего субстрата, а, с другой стороны, соотношением количества образовавшегося вещества и активности гистаминазы. Последнее существенно зависит от секреторной активности коркового слоя надпочечников (Пэррот, Ляборд).

Можно полагать, что гипотензия к часу после оживления связана не только с увеличением количества гистамина, но и с уменьшением активности гистаминазы, что в свою очередь, во многом зависит от недостаточности кортикоидов (Плательес).

Описанный выше факт позволяет думать, что гипотензия, у оживляемых эпинефрэктомированных животных, по-видимому, определяется преобладанием гистамина в системе «гистамин-гистаминаза». Для исследования этого предположения мы приступили к изучению влияния антигистаминного препарата — супрастина на динамику изменения артериального давления у оживляемых эпинефрэктомированных животных.

Эпинефрэктомия производилась по несколько видоизмененной методике Е. Н. Сперанской. Поскольку нарушения основных жизненных функций после удаления надпочечников начинают проявляться через 24 часа после операции (М. Г. Колпаков, М. Г. Поляк, Г. С. Якобсон), то нами был выбран более ранний срок — 16—18 часов после операции. Было проведено две серии опытов. В первой серии, 12 опытов, производилось оживление животных после смертельной кровопотери без введения супрастина. Вторая серия, 10 опытов, проводилась с применением антигистаминного средства —

супрастина. Супрастин вводился, эпинефрэктомированному животному через 16—18 часов после операции внутривенно в дозе 0,15—0,4% раствора на кг веса животного за 4—7 мин. до смертельного кровопускания.

Выявилось, что под влиянием супрастина артериальное давление у эпинефрэктомированных животных к часу после оживления оказывается более высоким, в среднем, на 30%, чем в контроле. Сравнение динамики артериального давления у эпинефрэктомированных животных, которым был введен супрастин, со средними показателями опытов обычного оживления животных с сохраненными надпочечниками, говорит о сходстве изменения артериального давления в этих различных сериях опытов (таблица 7).

Таблица 7

Влияние супрастина на динамику оживления эпинефрэктомированных животных

№ п. п.	Оживление	Введение супрастина	Число опытов	А. Д. исходное (мм рт. ст.)	А. Д. до появления дыхания (в % к исходному)		Восстановление дыхания время	А. Д. после восстановления дыхания (в % к исходному) спустя		
					подъем	снижение		20'	40'	60'
1	После эпинефрэктомии	0,15 — 0,4% на кг	10	80	48	38	3'10"	86	70	60
2	После эпинефрэктомии	—	12	90	48	36	3'24"	68	42	29
3	Обычное (контроль)	—	10	136	71	52	5'45"	80	74	68

Показатель достоверности разности средних по сериям № 1 и № 2 через 60 минут $P < 0,01$

Можно полагать, что у оживляемых животных развивающаяся гипотензия, в определенной мере, связана с функциональной недостаточностью надпочечников и относительным преобладанием гистамина. После удаления надпочечников это положение становится усиленным. Предварительное введение антигистаминного препарата супрастина обусловило поддержание артериального давления у оживляемых эпинефрэктомированных животных на относительно высоком уровне. Полученные в этой серии опытов результаты являются характерными внешне для оживления животных с функционирующими надпочечниками.

ВЛИЯНИЕ НАРКОЗА НА ДЕЙСТВИЕ ГИСТАМИНА И СУПРАСТИНА

Применение наркоза является широко распространенным приемом экспериментального анализа патологических процессов (Н. С. Гаевская, Т. Н. Гроздова, В. С. Галкин, И. Р. Петров, Н. М. Штырова и др.). В этом аспекте является интересным сравнение особенностей реакции на введение гистамина и антигистаминного препарата — супрастина при реактивности организма, измененной наркотическим торможением.

Отличия в действии различных наркотиков отмечены давно. По классификации Пика наркотики делятся на корковые (эфир, хлоралоза, паральдегид и др.) и ствольные (барбитураты и др.). Однако наркотические средства той и другой группы оказывают влияние на функции высших отделов мозга (А. А. Линберг и др.), почему такое деление условно.

Г. Л. Любан исследовал влияние на гистаминовую реакцию ряда наркозов с различной характеристикой наркотического эффекта. Были избраны соответственно наркозы: хлоралозовый, эфирный, мединаловый. Было выявлено, что наркоз, сам являясь фактором, изменяющим реактивность организма, вместе с тем, приводит к затруднению формирования измененной реактивности под влиянием патологического процесса.

Однако в этой работе изучалась ранняя реакция на гистамин только через короткие интервалы времени — 10—15 минут. Представляло интерес провести сравнительное изучение влияния хлоралозового, эфирного и мединалового наркоза на гистаминовую и супрастиновую реакцию в большие интервалы времени — не менее часа.

Хлоралозовый наркоз достигался путем внутрибрюшинного введения 2—3 мл 1% раствора наркотика на кг веса кошки; мединаловый — 20 мл 1% раствора на кг веса кошки, внутрибрюшинно; эфирный наркоз давался ингаляционно. Устанавливалась регистрация артериального давления и дыхания, после чего вводился гистамин (0,25—1% раствора на кг веса кошки) подкожно, в мединальную поверхность плеча или супрастин (0,5—0,4% раствора на кг веса кошки) внутривенно. В контрольной серии опытов наркотизированным животным введение гистамина или супрастина не производилось.

В результате проведенных 90 опытов выяснилось, что течение супрастинной реакции, как и гистаминового шока, характеризуется фазным характером, проявляющимся в смене эффектов: прессорный — депрессорный — прессорный — депрессорный и т. д.

Вероятно, нейро-эндокринные механизмы, обеспечивающие компенсаторные возможности организма в условиях хлоралозового наркоза в большей мере сохраняются в первой депрессорной и во второй прессорной стадиях супрастинной реакции (до пяти минут после введения супрастина) $P < 0,01$; в условиях эфирного наркоза это положение подходит ко второй депрессорной стадии супрастинной реакции $P < 0,05$. В мединаловом наркозе в меньшей степени проявляется влияние супрастина на уровень артериального давления.

В результате проведенных опытов выявилось, что при взятых наркозах прогрессирование гистаминовой гипотензии в большей мере наблюдается в наркозах эфирном и мединаловом ($P < 0,05$). В то же время в хлоралозовом наркозе такого прогрессирования основных явлений гистаминового шока (вторая волна гипотензии) не отмечалось. Можно думать о том, что в условиях хлоралозового наркоза в большей мере сохраняются нейро-эндокринные механизмы, обеспечивающие антигистаминное действие во второй стадии гистаминового шока, когда, по-видимому, все более выдвигается адаптативная роль кортикостероидов и стимулируемый последними антигистаминный эффект гистаминазы.

СУПРАСТИН И ГИСТАМИНОВЫЙ ШОК

В представленных выше материалах рассматривался вопрос о влиянии антигистаминного средства — супрастина на гемодинамику в процессе реанимации, когда можно было ожидать некоторого освобождения эндогенного гистамина в условиях кислородного голодания. Представляло интерес провести в эксперименте сравнительный анализ профилактического и терапевтического действия супрастина при воздействии на организм экзогенного гистамина в различных наркозах, т. е. при развитии гистаминового шока.

Проведенные экспериментальные исследования посвящены изучению:

а) влияния супрастина на действие шокогенной дозы

гистамина (в различных наркозах) — 40 опытов;

б) экспериментальной терапии гистаминового шока с помощью антигистаминного средства — супрастина (в различных наркозах) — 33 опыта.

При исследовании профилактического действия супрастина, последний вводился внутривенно за 5—7 минут до введения гистамина.

Терапевтический эффект изучался при введении супрастина через 5—7 минут после введения гистамина. Наблюдения во всех случаях велись не менее часа. Для контроля у животных вызывался гистаминовый шок без дополнительных введений супрастина.

В результате проведенных опытов выявилось, что предварительное введение супрастина значительно ослабляет развитие гистаминового шока в первой депрессорной его стадии. Это явление эффективно во всех взятых наркозах ($P < 0,05$).

Во всех взятых наркозах супрастин отдален во времени развитие первой депрессорной стадии ($P < 0,05$), но не оказал существенного влияния на уровень артериального давления, в сравнении с контролем, к часу после введения гистамина.

В эфирном наркозе супрастин поддерживал равномерное дыхание почти на протяжении всего опыта, в то время как в контрольной серии опытов введение гистамина животным, находящимся в эфирном наркозе, вызывало развитие сильной одышки (таблица 8).

Таблица 8

Влияние предварительного введения супрастина на количество дыханий во второй стадии гистаминового шока у кошек в эфирном наркозе.

Серии опытов Гистаминовый шок	Число опытов	Исходное дыхание в мин.	Количество дыхательных движений в % к исходному, после введения гистамина через			
			5'	10'	30'	60'
После предварительного введения супрастина	20	19	137	142	126	100
К о н т р о л ь	10	22	210	164	168	186

Показатель достоверности через 60 минут $P < 0,001$.

Супрастин, введенный животным через 5—7 минут после инъекции гистамина и, выступая, тем самым, как мера экс-

периментальной терапии гистаминового шока, ослаблял степень развивающейся гипотензии у животных в различных наркозах. Однако этот эффект оказался наиболее выраженным в наркозе эфирном (таблица 9).

Таблица 9

Влияние супрастина, как меры экспериментальной терапии гистаминового шока, на артериальное давление у кошек в эфирном наркозе

Серия опытов Гистаминовый шок	Число опытов	Исходное А. Д. в мм рт. ст.	А. Д. % через 5-7 мин. после введен. гистамина	Артериальное давление, в % к исходному, после введения супрастина через			
				5'	10'	30'	60'
Последующая терапия супрастином через 5-7 мин. после введения гистамина	12	144	76	81	83	75	75
К о н т р о л ь	10	164	76	74	72	66	58

Показатель достоверности —P— <0,001

В данной серии опытов супрастин оказал отчетливое действие на дыхание: на протяжении всего опыта после введения супрастина число дыхательных движений не учащено, как при гистаминовом шоке и равно исходному.

ЭФФЕКТ ПОВТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ СУПРАСТИНА И ГИСТАМИНА В ЭФИРНОМ И ХЛОРАЛОЗОВОМ НАРКОЗАХ

Перенесенный гистаминовый шок приводит к развитию временного повышения устойчивости животного к гистамину (Г. Л. Любан, Г. С. Якобсон, Каради, Рапчак и др.). Изменение чувствительности к гистамину наблюдалось как у ненаркотизированных, так и находящихся в наркозе животных.

Однако формирование устойчивости к повторному подкожному введению шокогенных доз гистамина исследовано в пределах часа после первого введения. Возникал вопрос о длительности сохранения «гистаминовой десенсибилизации» после гистаминового шока.

Реакция на повторное (через сутки) введения гистамина и супрастина

И. М. Вишицкий, с целью выявления роли фактора времени, изучал у кошек реакцию на повторное введение гистамина через 24 часа после первого введения, но на фоне искусственного аппаратного дыхания. Наблюдения велись в течение нескольких минут после введения гистамина. Проведенные опыты не обнаружили состояния пониженной чувствительности организма к повторному, через сутки, введению шокогенной дозы гистамина. Представляло интерес, с целью выявления роли фактора времени в «гистаминовой десенсибилизации», провести повторное введение гистамина через 24 часа после первого введения при условии естественного дыхания животных, с длительностью наблюдения не менее часа.

Было также актуальным провести сравнительное изучение влияния хлоралозового и эфирного наркозов на чувствительность к повторному действию гистамина через срок — не менее суток. Такое исследование может иметь значение для коррекции данных о влиянии наркоза на гистаминовую реакцию с учетом времени.

Возникал вопрос о влиянии повторного, через сутки, введения супрастина на артериальное давление у подопытных животных в условиях эфирного и хлоралозового наркозов.

Опыты проведены на 29 животных. В опыт брались животные (кошки), перенесшие гистаминовый шок или введение супрастина, в среднем, за 24 часа до повторного их введения тем же животным.

Гистамин (0,25—1% раствора на кг) вводился подкожно в области медиальной поверхности плеча животного.

Супрастин (0,5—0,4% раствора на кг) вводился внутривенно. Наблюдение во всех случаях велось в течение часа.

В результате проведенных опытов установлено, что повторное введение гистамина, с интервалом в 24 часа, при условии естественного дыхания животного, не обнаруживает сохранения пониженной чувствительности организма к этому раздражителю.

Следовательно, описание в литературе явления гистаминовой десенсибилизации отчетливо проявляются лишь ограниченное время и сглаживаются по прошествии одних суток.

В условиях эфирного наркоза повторное введение гистамина вызывает более выраженную гипотензию как в первой,

так и во второй стадиях гистаминового шока по сравнению с реакцией на повторное введение гистамина в хлоралозовом наркозе. В последнем, после начальной гистаминовой гипотензии наступает повышение артериального давления. Но самое существенное состоит в том, что практически не развивается гипотензия во второй стадии гистаминовой реакции. Эти отличия проявлений реакций на повторное введение гистамина говорят об особенностях механизмов взятых наркозов и помогают анализировать патогенез гистаминовой гипотензии. Можно думать, что меры компенсации, препятствующие развитию повторной гистаминовой реакции, развертываются шире и полнее в наркозе хлоралозовом, по сравнению с наркозом эфирным.

Повторное введение супрастина, с интервалом в 24 часа, не обнаруживает существенных изменений в сравнении с данными первичного введения.

Экспериментальная терапия и профилактика повторного гистаминового шока с помощью повторного введения антигистаминного средства — супрастина (в хлоралозовом и эфирном наркозах)

В опыт брались животные (12 кошек), после развития гистаминового шока и его последующей терапии супрастином. Животные выходили из шока. Спустя 24 часа гистаминовый шок и его терапия супрастином производились повторно. Супрастин вводился через 5—7 минут после инъекции гистамина.

В результате проведенных опытов выяснилось, что антигистаминный препарат супрастин оказался так же относительно эффективным в плане экспериментальной терапии уже развившейся гипотензии после повторного, через сутки, введения гистамина. Создается впечатление, что антигистаминный эффект препарата проявляется в определенной связи с выраженностью действия гистамина.

Аналогично проявлялся и профилактический эффект супрастина по отношению к повторно вызываемому гистаминовому шоку (опыты на 18 кошках).

Таким образом, профилактический и терапевтический эффект антигистаминных влияний на организм при терми-

нальных состояниях, существенно зависит от сложной картины нейро-эндокринных взаимоотношений, определяемых в проведенных экспериментах глубиной процессов торможения в различных отделах мозга и уровнем эндокринной активности. Именно это и может приобретать принципиальное значение в процессах реанимации. Развитие кортикоидной недостаточности, ослабление гистаминазы при увеличивающемся образовании гистамина в условиях глубокого торможения жизненно важных центров в раннем периоде оживления после клинической смерти можно полагать и определяет подчас формирование гипотензии.

В этом аспекте, как показывает эксперимент, можно рекомендовать антигистаминные средства в качестве одного из элементов сложной комплексной терапии при реанимации.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Предварительное введение супрастина сокращает в среднем длительность умирания от кровопотери.

2. Супрастин, введенный до смертельной кровопотери, способствует ускорению нормализации дыхания и ослабляет развитие гипотензии в восстановительном периоде.

3. При длительности умирания от 4 до 8 минут и клинической смерти до 5—6 минут применение супрастина (0,15—0,4% раствора на кг) в комплексной методике оживления оказывает положительное влияние на динамику артериального давления, ослабляя развитие гипотензии.

4. Применение супрастина в терапии восстановительного периода после смертельной кровопотери значительно ослабило развитие гипотензии.

5. Гистамин является, по-видимому, одним из причинных факторов гипотензии, развивающейся у оживляемых животных.

6. Можно полагать, что у оживляемых животных развивающаяся гипотензия в определенной мере связана с функциональной недостаточностью надпочечников и относительным преобладанием гистамина.

7. В течении супрастиновой реакции отчетливо отмечается смена стадий: прессорная — депрессорная — прессорная — депрессорная и т. д.

8. Предварительное введение супрастина предотвращает развитие одышки, вызываемой гистамином у животных, находящихся в эфирном наркозе.

9. Предварительное введение супрастина наркотизированным животным отдалило во времени развитие первой депрессорной стадии гистаминового шока.

10. Предварительное введение супрастина наркотизированным животным ослабляет развитие первой депрессорной стадии гистаминового шока. Аналогичное явление отмечается и при повторном (через сутки) введении гистамина.

11. Введение супрастина кошкам на фоне развившегося гистаминового шока в условиях эфирного наркоза ослабило развитие второй депрессорной стадии.

СПИСОК

работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Применение антигистаминных средств в комплексной методике оживления организма после клинической смерти. В кн. «Материалы IV Пленума патофизиологов Сибири и Востока», 1962, 37—40.

2. К механизму влияния дефицита кортикоидов на уровень артериального давления у оживляемых животных. Сб. «Эндокринные факторы и реактивность организма при реанимации». Новосибирск, 1963, 32—36.

3. Влияние антигистаминного средства — супрастина на динамику оживления организма после смертельной кровопотери. Сб. «Эндокринные факторы и реактивность организма при реанимации». Новосибирск, 1963, 123—128.

4. Влияние различных видов наркоза на изменение артериального давления при первичном и повторном действии гистамина. Сб. «Эндокринные факторы и реактивность организма при реанимации». Новосибирск, 1963, 318—324.

5. Надпочечники и изменение активности трансаминазы крови при терминальных состояниях. Совместно с Г. Л. Любаном и Г. Н. Титовым. Сб. «Эндокринные факторы и реактивность организма при реанимации». Новосибирск, 1963, 60—69.

6. Роль гистамина, антигистаминных факторов и методов стабилизации крови в патогенезе и терапии гипотензии. Совместно с Н. С. Гудимовой и Г. С. Якобсоном. Сб. Тр. IV Всесоюзной конференции патофизиологов, г. Тбилиси, 1964.

