

© Грицай Н.Н., Гришко Ю.М., Коковская О.В., Мищенко В.П., Мищенко И.В., Пурденко Т.И.

УДК 612.82 : 616-005.2 : 616.831-004.4-005

ЗНАЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКОЙ АСИММЕТРИИ МОЗГА В РЕАКЦИЯХ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ НАРУШЕНИИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У КРЫС

Грицай Н.Н., Гришко Ю.М., Коковская О.В., Мищенко В.П., Мищенко И.В., Пурденко Т.И.

Украинская медицинская стоматологическая академия. Полтава.

У експерименті на білих щурах (10 – інтактних, 20 – при гострому і 20 – при хронічному порушенні мозкового кровообігу справа та зліва) встановлено, що у інтактних тварин спостерігається асиметрія у вмісті антиоксидантного ферменту супероксиддисмутази (СОД). Її активність на 44% ($P < 0,05$) менше в правій половині мозку порівняно з лівою. При гострій недостатності мозкового кровообігу (ГНМК) зліва активність СОД зростала в правій півкулі до рівня лівої. В обох півкулях збільшувалося накопичення малонового діальдегіду (МДА). Справа ці зміни були менш вираженими, ніж зліва. У крові при ГНМК активувалися зсідання крові та фібриноліз в більшій мірі при ішемії мозку зліва. При хронічному порушенні мозкового кровообігу (ХНМК) як справа, так і зліва збільшувалося накопичення у тканинах мозку МДА. У крові активувалося зсідання та пригнічувався фібриноліз. При ХНМК зліва ці зміни були більш істотними. Зміни реакцій гемостазу та фібринолізу залежать від перебігу процесів ПОЛ та активності антиоксидантних ферментів у тканинах мозку при ГНМК та ХНМК. При ХНМК ці зміни є більш вираженими, особливо при ішемії лівої півкулі.

Ключові слова: біохімічна асиметрія півкуль головного мозку, гемостаз, порушення мозкового кровообігу.

Для функционирования многих систем организма, по-видимому, наибольшее значение имеет асимметрия их показателей, что обеспечивает им динамичность, подвижность и большие адаптационные возможности. Особенно это касается работы мозга [7]. С этих позиций асимметрия функции в физиологических условиях – это необходимое условие существования системы, ее развития и взаимодействия с окружающей внешней средой. При нарушении асимметрии система приходит в такое состояние, когда симметричность в таких случаях становится признаком неблагоприятным, истощающим ее приспособительные возможности и это является патогенным фактором для организма.

Асимметрия системы гемостаза в этом отношении изучена недостаточно. Значение этой системы в развитии различных патологических процессов в организме, в том числе и нарушениях мозгового кровообращения, общеизвестно [4-6]. Знания биохимической асимметрии мозга [11,14-18] могут быть использованы при реабилитации больных с различными нервнопсихическими заболеваниями, при медикаментозной терапии. Это уже нашло отражение в латеральной терапии больных [13].

Нашими прежними исследованиями показано, что у крыс имеется асимметрия показателей гемостаза в обоих полушариях мозга в норме и ее изменения (вплоть до исчезновения) при остром и хроническом нарушении мозгового кровообращения [1,8]. Однако известно, что активность гемокоагуляционных и фибринолитических компонентов в тканях (в том числе и мозга) зависит от реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности в них антиоксидантных ферментов [4,10].

Целью настоящего исследования явилось изучение биохимической асимметрии мозга (по показателям ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов в нем) и ее значение в реакциях процесса гемостаза у крыс при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) и его хронической форме (ХНМК).

Данная работа является фрагментом научной исследовательской работы за № госрегистрации 0101V005504.

Материалы и методы исследования

Наши исследования проведены на 50 белых крысах линии Вистар, массой 150 - 200 г, самцах, в возрасте 10 месяцев. Животных содержали на стандартном рационе питания в соответствии с санитарными правилами для вивариев. 10 крыс составили контрольную группу (интактные), у 10 крыс вызывали ОНМК слева, у 10 крыс – справа и соответственно по 10 крыс в группе с ХНМК (справа и слева).

Модель неполной ишемии головного мозга у крыс вызывали (в условиях гексеналового наркоза) путем перевязки общей сонной артерии [3], что в наибольшей степени соответствует часто встречаемой в клинике окклюзии средней мозговой или сонной артерии. В острых экспериментах окклюзию сонной артерии осуществляли в течение 15 минут, в хронических – на протяжении восьми суток. Спустя указанное время, у животных забирали кровь (шприцем из сердца), а после эвтаназии - ткани правого и левого полушария мозга. В тканях мозга изучали концентрацию вторичных продуктов ПОЛ (ТБК - активные реактанты до и после 1,5- часовой инкубации) и прирост малонового диальдегида (МДА) за это время, а также активность антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы [9].

В полученных порциях крови определяли время рекальцификации плазмы, тромбиновое время и время лизиса эуглобулинов [2]. Все полученные результаты обработаны статистически с использованием коэффициента Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение

В результате проведенных нами экспериментов установлено, что у интактных крыс отсутствовали достоверные отличия концентрации вторичных продуктов ПОЛ в полушариях мозга справа и слева (таблица 1).

Таблица 1. Концентрация вторичных продуктов ПОЛ и антиоксидантных ферментов в мозговой ткани крыс в норме и при острой недостаточности мозгового кровообращения (M ±m)

Исследуемые показатели	Контроль (лев.п.)	Контроль(прав.п.)	ОНМК слева (лев.п.)	ОНМК слева (прав.п.)	ОНМК справа (лев.п.)	ОНМК справа (прав.п.)
ТБК-активные продукты до инкубации (мкмоль/кг ткани)	356,54 ± 12,67	349,80 ±15,76	294,30 ±22,43**	282,00 ±19,67**	207,30 ±21,47**	198,50 ±12,44**
ТБК- активные продукты после 1,5 час инкубации (мкмоль/кг ткани)	422,97 ±13,88	434,88 ±14,67	439,30 ±23,44	425,40 ±26,09	284,60 ±30,50**	262,80 ±18,07**
Накопление МДА в процессе инкубации (мкмоль/кг ткани)	61,43 ±8,82	71,68 ±7,22	136,10 ±16,67**	144,00 ±18,20**	77,20 ±11,90	64,40 ±7,66
СОД (усл. единицы)	2,22 ±0,23	1,26 ±0,15*	2,25 ±0,31	2,17 ±0,30**	1,19 ±0,29**	1,23 ±0,28
Каталаза (усл.единицы)	2,58 ±0,27	2,66 ±0,36	2,94 ±0,36	2,60 ±0,19	2,69 ±0,19	2,75 ±0,38

Примечание: лев.п. – левое полушарие мозга; прав.п.- правое полушарие * - достоверные отличия между правым и левым полушарием **-достоверные отличия между контрольными и опытными животными

Это подтверждается накоплением МДА в процессе инкубации. Однако обращает на себя внимание существенные отличия в активности СОД в полушариях мозга. В правом полушарии по отношению к левому резко уменьшено содержание СОД (на 44,0 %, $P < 0,05$).

При ОНМК слева увеличивается накопление МДА в процессе инкубации как в правом, так и левом полушарии мозга, в сравнении с интактными животными ($P < 0,05$). Активность каталазы осталась неизменной, а СОД возросла в правой гемисфере (по отношению к контролю). Однако ее асимметрия между правой и левой половинами мозга исчезла. Изменения изучаемых показателей при ОНМК справа были менее выраженными. Активность СОД в левой гемисфере упала по отношению к интактной группе животных, но как в первом случае асимметрии в ее содержании между полушариями мозга нами не выявлено.

Таким образом, при ОНМК слева увеличивалось накопление МДА и выравнивалось содержание СОД в обоих полушариях мозга. При ОНМК как справа, так и слева, исчезала асимметрия в содержании СОД в полушариях мозга. Естественно можно было полагать,

что кровь, протекая через ткани мозга, во время активации в них реакций ПОЛ, не могла не изменять свои коагулирующие и фибринолитические свойства. И действительно при ОНМК (табл. 2) слева уменьшалось время рекальцификации плазмы, тромбиновое время и время лизиса зуглобулинов (при ОНМК как справа, так и слева). Обращает на себя внимание тот факт, что все эти изменения свидетельствуют об усилении реакций гемостаза и фибринолиза. Однако при ОНМК слева они были более существенны, чем при ОНМК справа. Это, несомненно, связано с большим накоплением МДА в тканях мозга у этой группы животных. Так, при ОНМК слева в левом полушарии мозга накопление МДА возросло с $61,43 \pm 8,82$ мкмоль/кг ткани до $136,10 \pm 16,67$ мкмоль/кг ткани ($P < 0,05$), при ОНМК справа – оставалось практически неизменным. Активацию свертывающего и фибринолитического потенциалов крови при ОНМК справа (менее выраженную, чем слева) можно объяснить снижением активности СОД в тканях мозга, в сравнении с интактными животными. Это соответствует данным, полученным в нашей лаборатории [12].

Таблица 2. Изменение некоторых показателей свертывания крови и фибринолиза у крыс при ОНМК

Исследуемые показатели	Статистические показатели	Интактные животные	ОНМК слева	ОНМК справа
Время рекальцификации плазмы (с)	M	77,80	65,60	79,90
	±m	4,10	4,40	3,80
	P		<0,05	>0,05
	±m ₁ P ₁			3,50 <0,05
Тромбиновое время (с)	M	39,70	27,00	27,60
	±m	2,60	3,10	3,50
	P		<0,05	<0,05
	±m ₁ P ₁			1,44 >0,05
Фибринолиз зуглобулинов (мин)	M	215,10	97,40	108,00
	±m	10,90	8,60	10,20
	P		<0,01	<0,01
	±m ₁ P ₁			5,20 <0,05

Примечание: mP - статистическая обработка между контролем и опытом; m; P₁ – статистическая обработка между показателями слева и справа.

При ХНМК справа и слева в мозговой ткани крыс происходит существенное изменение накопления МДА в процессе инкубации (табл. 3).

Таблица 3. Концентрация вторичных продуктов ПОЛ и антиоксидантных ферментов в мозговой ткани у крыс в норме и при ХНМК (М±m)

Исследуемые показатели	Контроль (лев.п.)	Контроль (прав.п.)	ХНМК слева (лев.п.)	ХНМК Слева (прав.п.)	ХНМК справа (лев.п.)	ХНМК справа (прав.п.)
ТБК-активные продукты до инкубации (мкмоль/кг ткани)	356,54 ±12,67	349,80 ±15,76	523,84 ±15,28**	456,10* ±17,70**	432,80 ±24,53**	372,85* ±18,62
ТБК-активные продукты после 1,5 час инкубации (мкмоль/кг ткани)	422,97 ±13,88	434,88 ±14,67	684,47 ±15,43**	675,52 ±26,81**	624,44 ±12,84**	605,82 ±15,93**
Накопление МДА в процессе инкубации (мкмоль/кг ткани)	61,43 ±8,82	71,68 ±7,22	208,36* ±21,66**	160,63 ±12,70**	253,95 ±7,67**	236,65 ±14,92**
СОД (усл. единицы)	2,22 ±0,23	1,26* ±0,15	1,93 ±0,10**	2,05 ±0,19**	1,91 ±0,22	1,49 ±0,04**
Каталаза (усл. единицы)	2,58 ±0,27	2,66 ±0,36	1,10 ±0,15**	1,21 ±0,05**	1,69 ±0,05**	1,63 ±0,04**

Примечание: см. таблицу 1.

Сравнивая показатели, полученные при ХНМК справа и слева, можно констатировать достоверное увеличение концентрации вторичных продуктов ПОЛ и снижение активности антиоксидантных ферментов в обоих полушариях. Однако эта реакция была несколько интенсивнее в левой гемисфере.

Анализируя показатели свертывания крови и фибринолиза, полученные при ХНМК у крыс справа и слева (табл. 4), можно заключить, что как в том, так и дру-

гом случае происходила активация процесса гемостаза. Об этом свидетельствует более короткое время рекальцификации плазмы и тромбиновое время в сравнении с соответствующими показателями интактной группы животных. В той и другой группе при ХНМК наблюдалось угнетение фибринолиза. Активация свертывания крови и угнетение фибринолиза были более существенными при ХНМК слева.

Таблица 4. Изменение некоторых показателей свертываемости крови и фибринолиза у крыс при ХНМК

Исследуемые показатели	Статистические показатели	Интактные животные	ХНМК слева	ХНМК справа
Время рекальцификации плазмы (с)	M	77,80	45,20	64,20
	±m	4,10	7,60	4,50
	P		<0,01	<0,05
	±m ₁ P ₁			3,80 <0,05
Тромбиновое время (с)	M	39,70	22,00	22,00
	±m	2,60	0,70	1,10
	P		<0,01	<0,01
	±m ₁ P ₁			0,06 >0,05
Фибринолиз зуглобулинов (мин)	M	215,10	431,70	298,00
	±m	10,90	71,40	61,00
	P		<0,05	>0,05
	±m ₁ P ₁			44,40 <0,05

Примечание: смотри таблицу 2.

Выводы

1. У интактных крыс имеется асимметрия в содержании СОД между правым и левым полушарием мозга (активность СОД меньше в правом полушарии мозга).

2. При ОНМК слева активность СОД в правом полушарии возрастает и не отличается от левого. Накопление МДА увеличивается как в правом, так и левом полушарии. При ОНМК справа эти изменения менее выражены. В крови активизируется процесс свертывания крови и фибринолиза, более существенно при ОНМК слева.

3. При ХНМК как справа, так и слева увеличивается накопление МДА в процессе инкубации в тканях мозга. Кроме того, при ХНМК слева в полушариях мозга снижается активность каталазы. В крови активизируется процесс ее свертывания и ослабляется фибринолиз. Более существенными эти изменения являются при ХНМК слева.

4. Изменения реакций гемостаза и фибринолиза зависят от течения процессов ПОЛ и уровня антиоксидантных ферментов в тканях мозга при ОНМК и ХНМК. Более существенные изменения этих реакций наблюдаются при его хронической форме.

Литература

1. Асиметрія прокоагулянтних та фібринолітичних властивостей півкуль головного мозку в нормі і при гострій ішемії справа та зліва/ В.П. Міщенко, Ю.М. Гришко, О.В. Коковська та інші// Вісник проблем біології і медицини. - 2002. - вип. 4. - С. 62-67.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. - Москва : изд-во «Ньюдиамед», 2001.-296 с.
3. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. - Москва: Медицина,1989.-С.40-85.
4. Грицай Н.Н. Тромбоцитоактивные свойства церебральных сосудов различных животных и человека: Автореф. канд. мед. наук. Львов, 1986. - 24 с.
5. Грицай Н.Н. Индивидуализация лечения больных с начальными нарушениями кровоснабжения головного мозга на основании изучения патогенетических механизмов: Автор. докт. мед. наук. Киев. 1993. -33 с.
6. Грицай Н.Н., Мищенко В.П. Проблемы гемостаза в неврологии.- Киев.: Здоров'я, 2000.- 156 с.
7. Доброхотова Т.А., Брагина Н.Н. Функциональные асимметрии человека. -М.: Медицина, 1988.- 240 с.
8. Еффертна роль парних органів (півкуль мозку, м'язів кінцівок) у регуляції згортання крові /О.О.Ткач,

- В.П.Міщенко, І.В.Міщенко та інш.// Буковинський медичний вісник. - 2003. - Т. 7, №1-2. - С. 145 - 147.
9. Кайдашев І.П., Соколенко В.М., Катрушов О.В. Посібник з експериментально-клінічних досліджень в біології та медицині, – Полтава, 1997. - 271 с.
 10. Литвиненко Н.В. Перекисное окисление липидов, физиологическая антиоксидантная система и гемостаз в тканях головного мозга в норме, при различных экстремальных состояниях и их регулирование полипептидом кортексином: Автореф. дис. канд. мед. наук. –Харьков, 1992. - 20 с.
 11. Луценко В.К., Карганов М.Ю. Биохимические асимметрии мозга//Нейрохимия.-1985.-№2.-С.197-213.
 12. Филатова В.Л. Взаимосвязь защитных физиологических систем крови (антиоксидантной и фибринолитической) в организме человека и животных: Автореф. дис. канд. биол. наук. Симферополь, 1996.-22 с.
 13. Чуприков А.П., Марценковский И.А. Алкоголизм и латеральная уязвимость мозга. - Киев: «Акмис», 1995.-186 с.
 14. Gerendai I., Halasz B. Neuroendocrine assymetry// Front Neuroendocrinol. - 1997.-V.18.-P.354-381.
 15. Generali I., Halasz B. Assymetry of the Neuroendocrine System// News Physiol. Sci.. - 2001.-V.16.-P.92-95.
 16. Inase Y., Machida T. Different effects of right-sided and left-sided orchidectomy on lateral assymetry of LHRH cells in the mouse brain// Brain Res.. - 1992.-V.580.-P.338-340.
 17. Neveu P., Liege S., Sarrieau A. Assymetry distribution of hipocampi mineralocorticoid receptors depends on lateralization in mice// Neuroimmunomodulation.-1998.-V.5.-P. 16-21.
 18. Nikolova P., Negrev N., Stoyanov Z., Nikolova R. Functional brain assymetry, handedness and age characteristics of climacterin in women// Int. J. Neurosci..-1996.-V.86.-P.143-149.

Summary

THE ROLE OF BIOCHEMICAL BRAIN ASYMMETRY IN THE HAEMOSTASIS REACTIONS AT ACUTE AND CHRONIC BRAIN CIRCULATION INSUFFICIENCY IN RATS

Grytsay M.H., Gnshko U.M., Kokovskaya O.V., Mischenko V.P., Mischenko I.V., Purdenko T.I.

In experiment on white rats (10 – intact, 20 – at acute and 20 – at chronic brain circulation disturbances on the right and on the left side the assymetry in the antioxidative enzyme superoxidodismutase (SOD) content was determined in intact animals. It's activity was less in the right brain hemisphere than in the left one on 44,0% ($P < 0,05$). At the acute brain circulation insufficiency (ABCI) on the left side the SOD activity was increased in the right hemisphere to the level in the left one. In both hemispheres the malone dialdehyde (MDA) accumulation was increased. These changes were less expressed on the right, than on the left.

In a blood the coagulation and fibrinolysis were activated at the ABCI at the left- sided brain ischemia more than at the right – sided one.

At the chronic blood circulation disturbances (CBCD) the MDA accumulation in the brain tissues increased both on the right and on the left. In a blood the coagulation was activated and the fibrinolysis was depressed. These changes were more expressed at the CBCD on the left.

The haemostasis and fibrinolysis reactions changes depend on the peroxidative lipid oxidation (PLO) processes course and the antioxidative enzymes activity in the brain tissues as well as at the ABCI and CBCD. At the CBCD these changes were more expressed especially at the left hemisphere ishemia.

Key words: brain hemispheres biochemical assymetry, haemostasis, blood circulation disturbances.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Ukrainian Medical Stomatological Academia, Shevchenko Str., 36024, Poltava

Матеріал надійшов до редакції 8.10.03.

© Грицай Н.М., Пурденко Т.Й.

УДК 616.831-005-092.9:615

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ „ИНСТЕНОН” НА СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ, АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ ТА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗУ ЩУРІВ З ХРОНІЧНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

Грицай Н.М., Пурденко Т.Й.

Українська медична стоматологічна академія, Полтава.

Проведено изучение влияния препарата „Инстенон” на состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантную защиту мозговой ткани крыс, системы гемостаза при хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК). В результате эксперимента нами выявлено, что использование для лечения крыс с ХНМК комбинированного препарата „Инстенон”, приводит к уменьшению интенсивности перекисного окисления липидов, повышению активности антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы), существенных изменений со стороны системы свертывания крови не выявлено, кроме положительного влияния на тромбиновое время.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантные ферменты, свертывание крови, инстенон.

Цереброваскулярна патологія (ЦВП) на сьогоднішній день є однією з провідних проблем неврології у зв'язку із її високою частотою та летальністю [6]. В сучасній літературі важливе місце посідають дослідження, присвячені хронічній судинній недостатності мозкового кровообігу, яка часто приводить до гострих та необоротних порушень мозкової гемодинаміки [2]. Згідно з даними багатьох авторів, важлива роль в патогенезі церебральних ішемій належить посиленню перекисного окислення ліпідів, порушенням реологіч-

них властивостей крові та мікроциркуляції, а також змінам судинних стінок, системної гемодинаміки [1, 3].

Відомо, що півкулі головного мозку асиметричні у функціональному відношенні як у людини, так і у тварин [7]. Крім того, на сьогоднішній день приводяться дані стосовно біохімічної асиметрії мозку, хоча вони недостатньо висвітлені в літературі у відношенні процесів пероксидації в нормі та при хронічній недостатності мозкового кровообігу [8].