

5

Проблеми екології та медицини

№5, 1999

СТАН СПОЛУЧЕНИХ СИСТЕМ ВІЛЬНОРАДІКАЛЬНОГО ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА ЛІКАРСЬКУ ХВОРОБУ <i>Солошенко Е.М., Шарма О.Ю., Ярмак Т.П., Шевченко З.М.</i>	20
ВПЛИВ ІНТРАКАРДІАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ТРОМБІНУ НА РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВУ СИСТЕМУ І ТКАНИННИЙ ФІБРИНОЛІЗ В СЕРЦІ БІЛИХ ЩУРІВ <i>Сухотник Р.Г., Чіпко Т.М., Кухарчук О.Л.</i>	21
ІНТЕНСИВНІСТЬ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ, АКТИВНІСТЬ ГЛУТАТИОНОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ <i>Христич Т.М., Мельничук З.А., Шестакова К.Г.</i>	21
КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ В ПОДЗЕМНОМ СПЕЛЕОСАНАТОРИИ <i>Чернышева О.Е.</i>	22
ТРОМБОЦИТАРНА ЛАНКА ГЕМОКОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЧЕРВОМУ ВОВЧАКУ <i>Шамех Мухамед Аніс</i>	22
ДО ПИТАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ КРІОТОНЗИЛОТОМІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РЕВМАТИЗМ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ТОНЗИЛІТОМ <i>В.В.Шевченко</i>	23
ПРОЦЕСИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ <i>Шмелькова К.С.</i>	23
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСФУЗИЙ РЕНТГЕНОБЛУЧЕННОЙ ВНЕ ОРГАНИЗМА АУТОКРОВИ (РОВОАК) ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ <i>Юлиш Е.И.</i>	24

- СТАТТІ -

ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ МЕДИЦИНИ

ГИДРОБИОЦЕНОЗ АКТИВНОГО ИЛА АЭРОТЕНКА КАК ТЕСТ-ОБЪЕКТ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОМ КОНТРОЛЕ ТЕХНОГЕННЫХ СИСТЕМ <i>Зайцева О.В.</i>	25
ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МАКРОЭРГОВ В ТКАНЯХ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА БЕЛЫХ КРЫС В РАННИЙ ПЕРИОД ОСТРОЙ ФТОРИСТОЙ ИНТОКСИКАЦИИ <i>Мищенко А.В., Костенко А.Г.</i>	31
ВПЛИВ ДОЗОВАНИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ НА ДИНАМІКУ ВЕГЕТАТИВНИХ, ПОВЕДІНКОВИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ЗСУВІВ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО ОПРОМІНЮВАННЯ ОРГАНІЗМУ НИЗЬКОІНТЕНСИВНИМ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИМ ВИПРОМІНЮВАННЯМ САНТИМЕТРОВОГО ДІАПАЗОНУ <i>Самохвалов В.Г., Маракушин Д.І., Сокол О.М., Бредихіна Л.П., Тихонова Т.М.</i>	32
ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ И МИЕЛИНИЗАЦИИ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН СПИННО-МОЗГОВЫХ НЕРВОВ <i>Старченко И.И., Ерошенко Г.А.</i>	35
ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНОВ-АНТИОКСИДАНТОВ НА ТРОМБОЦИТОАКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ТКАНЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИНГИБИТОРОВ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ <i>Соколенко В.Н., Мищенко В.П., Гришко Ю.М., Беріало Л.В., Звягольська И.Н.</i>	38

ПРОБЛЕМИ БІОРЕГУЛЯЦІЇ

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЫ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ <i>Максакова Е.В.</i>	42
ВПЛИВ ПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСУ НИРОК НА ПРОЦЕСИ СЕКРЕЦІЇ ТА РЕАБСОРБЦІЇ В ЦЬОМУ ОРГАНІ ПРИ ДІЇ ПІТУІТРИНУ <i>Квак О.В., Гейко О.О., Кайдашев І.П.</i>	46
РОЛЬ ПРОТЕИНАЗИНЫ С В МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ <i>Веснина Л.Э., Кайдашев И.П., Ножинова О.А., Гейко О.А., Боброва Н.А.</i>	50

© Соколенко В.Н. и др.

УДК 612.82:615.014.425

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНОВ-АНТИОКСИДАНТОВ НА ТРОМБОЦИТОАКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ТКАНЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИНГИБИТОРОВ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Соколенко В.Н., Мищенко В.П., Гришко Ю.М., Беркало Л.В., Звягольская И.Н.

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Встановлено, що тканини головного мозку володіють антиагрегаційною здатністю. Нами виявлено, що після годування щурів антиоксидантними вітамінами Е, С, Р, А (АОВ) змінюються і тромбоцитоактивні властивості тканин головного мозку, а саме зростають їх проагрегаційні властивості, що можливо пов'язане з накопиченням цих вітамінів у тканинах. Введення аспірину та індометацину посилювало проагрегаційні властивості тканин головного мозку. Годування вітамінами тварин, що отримували аспірин, ще більше посилювало проагрегаційні властивості тканин головного мозку. Тканини головного мозку тварин, які отримували індометацин на фоні введення вітамінів, набували антиагрегаційних властивостей. Таким чином, АОВ на фоні використання інгібіторів агрегації аспірину і індометацину посилюють тромбоцитоактивні властивості тканин головного мозку.

Сосудистые поражения мозга занимают ведущее место среди заболеваний нервной системы, часто являясь причиной смерти [4,9]. В патогенезе повреждения мозговых сосудов играют решающую роль тромбозы, эмболии, развитие ДВС-синдрома [10]. Сложность их диагностики определяется тем, что вслед за тромбозом может произойти кровоизлияние, а затем эмболия мозга. При синдроме ДВС может развиваться окклюзия сосудов мозга с последующим его повреждением. В данном случае ДВС-синдром является первичным процессом. Однако может быть и иная реакция: некроз мозговой ткани - причина внутрисосудистой коагуляции, при ишемическом инсульте обнаружены тромбы в церебральных артериях, при геморрагическом инсульте - признаки внутрисосудистого свертывания крови [8].

Нарушения различных компонентов, влияющих на состояние микроциркуляторного гемостаза, находящихся в сосудистой стенке и тромбоцитах могут лежать в основе развития многих неврологических заболеваний. Так, например, снижение антиагрегационной активности сосудистой стенки способствует внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, образованию тромбоцитарных агрегатов, реакции освобождения из них факторов, влияющих на тромбоциты и плазму крови. Это имеет место при церебральном атеросклерозе, злокачественных новообразованиях головного мозга, ишемических инсультах, нарушениях мозгового кровообращения [4,9,10].

В опытах *in vitro* установлено, что под влиянием сосудов мозга различных животных тормозится агрегация тромбоцитов субстратной плазмы [3]. Такая реакция свидетельствует о наличии в них веществ, ингибирующих процесс агрегации. Антиагрегационная активность сосудов головного мозга несомненно связана с тем, что их эндотелиальные клетки продуцируют ингибитор агрегации тромбо-

цитов, который синтезируется из арахидоната натрия или эндоперекисей простагландинов микросомальной ферментной системой клеток [13]. При остром и хроническом стрессе, неполной ишемии и последующей реперфузии головного мозга в мозговой ткани происходит снижение антиагрегационной активности [9].

Одно из важных направлений дальнейших исследований - поиск средств, влияющих на продукцию тромбоксана А (ТХА) - индуктора агрегации. Влиять на синтез ТХА можно, воздействуя на метаболизм арахидоновой кислоты (АК), особенно на этапе, ведущем к образованию эндоперекисей [5]. Чаще других применяются как ингибиторы агрегации тромбоцитов аспирин и индометацин (угнетают циклооксигеназу), ингибиторы высвобождения АК мембранных фосфолипидов (антагонисты Са, некоторые местные анестетики, противовоспалительные средства). Эффективность последних невелика, а наиболее широко распространенный ингибитор циклооксигеназы - аспирин, тормозит в высоких дозах и синтез эндогенного ингибитора агрегации - простаглицина. Это определяет необходимость дальнейшего изучения приемов торможения агрегации.

Комбинация витаминов с антиоксидантными свойствами - А, Е, С и Р [7] ограничивает сдвиги гемокоагуляции. Применяемые отдельно, как правило, усиливают гемостаз при тромбоцинемии, не влияя на свертываемость крови в норме. В единичных исследованиях отмечено, что эти витамины снижают и агрегацию тромбоцитов. Однако их влияние на тканевой, церебральный, в частности тромбоцитарный компонент гемостаза не изучено, хотя они успешно используются в профилактике тромбгеморрагических состояний [6]. В связи с вышеизложенным, целью нашей работы было изучение состояния тромбоцитоактивных свойств тканей головного мозга крыс при использовании ас-

пирина и индометацина на фоне введения комплекса антиоксидантных витаминов.

Материалы и методы

Исследования проведены осенью на 30 крысах обоего пола линии "Wistar", массой 150-200 г, в возрасте 3-3,5 мес., содержащихся в общепринятых условиях на стандартном рационе вивария. Животных разделили на 2 группы по 15 животных в каждой. Суточную дозу витаминов вводили в составе кашицеобразного рациона. Ее и рассчитывали исходя из данных Деметьевой И.А. (1998) [5]: для витамина А - 0,18 мг/100г; для витамина Е - 0,15 мг/100 г; для витамина С - 45 мг/100 г; для витамина Р - 20 мг/100 г. Разовую дозу для аспирина и индометацина рассчитывали также за данными Деметьевой И.А. (1998) [5], что составило для аспирина - 15 мг/100 г; индометацина - 6 мг/100. Их вводили аналогично витаминам.

Одну группу животных в свою очередь разделили на 3 равные подгруппы. Животные первой подгруппы в течении 12-ти дней получали с кормом комплекс витаминов А, Е, С, Р, второй - витаминный корм и аспирин на 12-й день, третьей - витаминный корм и индометацин на 12-й день. На 13-й день, под тиопенталовым наркозом у животных забирали ткань головного мозга.

Другую группу животных (интактная) за 1 день до забоя разделили на 3 равные подгруппы по 5 крыс в каждой. Животные первой подгруппы содержались на

обычном рационе, второй - с кормом получили аспирин, третьей - индометацин. Забор тканей у животных производили по той же схеме, что и у предыдущей группы.

Исследование тромбоцитоактивных свойств тканей головного мозга проводили согласно методу определения антиагрегационной активности, описанной для стенки сосудов у человека [11,12]. Для этого у животных брали 9 мг тканей головного мозга, инкубировали 10 минут в 1,5 мл тромбоцитарной донорской плазмы при 22 С, после чего регистрировали АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Рассчитывали следующие показатели: высоту агрегации, суммирующий индекс агрегации тромбоцитов (СИАТ), время агрегации, угол агрегации [11].

Результаты и их обсуждение

Как показали результаты исследований, ткани головного мозга обладают антиагрегационным эффектом. Так, под их влиянием достоверно уменьшались: высота агрегации в 3,10 раза, СИАТ в 2,10 раза, в 3,53 раза время агрегации. После кормления животных комплексом антиоксидантных витаминов Е,С,Р,А, изменялись и тромбоцитоактивные свойства тканей головного мозга. Так, под их влиянием возрастала высота агрегации в 3,67 раза, угол агрегации в 1,80 раза, СИАТ в 2,44 раза и в 2,30 раза время агрегации (табл.1) по сравнению с показателями интактных животных.

Таблица 1.

Тромбоцитоактивные свойства тканей головного мозга крыс на фоне введения антиоксидантных витаминов

Изучаемые показатели	Статистические показатели	Контроль плазмы (n=5)	Группы животных	
			интактная (n=5)	принимавшая витамины, (n=5)
Высота агрегации, град.	M±m p ₁ p ₂	5,28±1,03	1,70±0,26 <0,01	6,24±0,82 <0,5 <0,001
Время агрегации, мин	M±m p ₁ p ₂	10,1±2,4	2,86±0,14 <0,02	6,6±0,5 <0,25 <0,001
Угол агрегации, град.	M±m p ₁ p ₂	44,1±4,8	33,4±3,6 <0,25	57,4±4,3 <0,1 <0,002
СИАТ, %	M±m p ₁ p ₂	54,1±8,06	26,3±2,9 <0,01	64,2±3,67 <0,5 <0,001

Примечание: p₁ - сравнение проведено между контролем плазмы и группами животных;
p₂ - сравнение проведено между группами животных.

Аспирин в изученной дозировке не влиял на тромбоцитоактивные свойства тканей головного мозга (табл. 2). Однако на фоне введения витаминов он приводил к появлению проагрегационных свойств тканей головного мозга в сравнении с показателями интактных животных. Возрастала высота агрегации в 2,20 раза, СИАТ - в 1,72 раза, хотя при этом удлинялось время агрегации тромбоцитов в 2,79 раза. Достоверных отличий между показателями второй (введение аспирина) и третьей (введение аспирина и витаминов) группами не было (табл. 2).

Можно полагать, что разовая доза аспирина не только не усиливает антиагрегационные свойства тканей, а наоборот ослабляет их, хотя в какой-то мере сдерживает проагрегационный эффект используемого комплекса витаминов.

Несколько отличные результаты были получены в группах животных, содержащихся на витаминном корме, которым давали за день до забоя индометацин (табл. 3). Ткани головного мозга животных, получивших индометацин, также как и при действии аспирина, приобретали проагрегационный эффект. Достоверно возрастали высота агрегации (на 177

%) и СИАТ (на 105 %). Однако при этом в 4,70 раза удлинялось время агрегации тромбоцитов. Ткани головного мозга животных, получавших индометацин на фоне "витаминации", приобретали антиагрегационный эффект. Так, высота агрегации

тромбоцитов уменьшалась на 73 %, почти приближались к значениям интактных животных угол агрегации и СИАТ. На фоне этих изменений укорачивалось время агрегации тромбоцитов.

Таблица 2.
Тромбоцитоактивные свойства тканей головного мозга крыс, получавших аспирин на фоне введения антиоксидантных витаминов

Исследуемые показатели	Статистические показатели	Контроль плазмы (n=5)	Группы животных		
			интактная (n=5)	аспирин, (n=5)	витамины+аспирин, (n=5)
Высота агрегации, град.	M±m	5,28±1,03	1,70±0,26	3,30±1,10	3,76±0,36
	p ₁		<0,01	<0,25	<0,25
	p ₂			<0,25	<0,001
	p ₃				>0,5
Время агрегации, мин	M±m	10,1±2,4	2,86±0,14	6,25±1,6	8,0±1,58
	p ₁		<0,02	<0,25	>0,5
	p ₂			<0,1	<0,01
	p ₃				>0,5
Угол агрегации, град.	M±m	44,1±4,8	33,4±3,6	36,25±7,3	35,4±0,5
	p ₁		<0,25	<0,5	<0,1
	p ₂			>0,5	>0,5
	p ₃				>0,5
СИАТ, %	M±m	54,1±8,06	26,3±2,9	40,25±13,10	45,2±2,88
	p ₁		<0,01	<0,5	<0,5
	p ₂			<0,5	<0,001
	p ₃				>0,5

Примечание: p₁ - сравнение проведено между контролем плазмы и группами животных; p₂ - сравнение проведено между интактной группой и опытными группами животных; p₃ - сравнение проведено между опытными группами животными.

Таблица 3.
Тромбоцитоактивные свойства тканей головного мозга крыс, получавших индометацин на фоне приема антиоксидантных витаминов

Исследуемые показатели	Статистические показат.	Контроль плазмы (n=5)	Группы животных		
			интактная (n=5)	аспирин, (n=5)	витамины+аспирин, (n=5)
Высота агрегации, град.	M±m	5,28±1,03	1,70±0,26	4,72±0,67	1,28±0,26
	p ₁		<0,01	<0,01	<0,01
	p ₂			<0,002	<0,5
	p ₃				<0,001
Время агрегации, мин	M±m	10,1±2,4	2,86±0,14	13,40±2,37	3,8±0,58
	p ₁		<0,02	<0,5	<0,05
	p ₂			<0,002	<0,25
	p ₃				<0,01
Угол агрегации, град.	M±m	44,1±4,8	33,4±3,6	40,8±6,68	21,20±3,83
	p ₁		<0,25	>0,5	<0,01
	p ₂			<0,5	<0,05
	p ₃				<0,05
СИАТ, %	M±m	54,1±8,06	26,3±2,9	54,00±5,97	18,80±3,80
	p ₁		<0,01	<0,5	<0,01
	p ₂			>0,002	<0,25
	p ₃				<0,001

Примечание: p₁ - сравнение проведено между контролем плазмы и группами животных; p₂ - сравнение проведено между интактной группой и опытными группами животных; p₃ - сравнение проведено между опытными группами животными.

Таким образом, индометацин в сочетании с комплексом витаминов-антиоксидантов действительно оказывал антиагрегационный эффект в тканях головного мозга, что нами оценивается как благоприятная реакция.

В результате проведенных исследований установлено, что добавление в корм животных витаминов приводило к усилению проагрегационных свойств тканей головного мозга. Этот эффект сохранялся на фоне введения аспирина. Индометацин в комбинации с витаминами наоборот снижал тромбоцитоактивные свойства тканей головного мозга.

Имеет место совершенно разный эффект изменения тромбоцитоактивных свойств тканей головно-

го мозга на действие ингибиторов циклооксигеназного пути арахидонового каскада в условиях введения витаминов А, Е, С и Р.

Полученные результаты не дают нам ответ на многочисленные вопросы, например, какая будет реакция тканей мозга при пролонгированном использовании аспирина или индометацина на фоне введения витаминов? Однако, эти исследования показывают, что взаимоотношения между витаминами-антиоксидантами и ингибиторами циклооксигеназы в тканях головного мозга не просты. Все это требует более тщательного изучения и особенно использования данных препаратов в клинической неврологии.

Литература

1. Вакулин А.А., Дементьева И.А. Влияние витаминов А, Е, С и Р на активацию тромбоцитов // Научный вестник ТГУ. Биология. 1997. - 2. - С.53-54.
2. Галян С.Л., Вакулин А.А., Дементьева И.А. и др. Антиагрегационный эффект аспирина на фоне витаминов-антиоксидантов // Медико-биологический вестник им. Я.Д.Витебского. 1996. - 2(6). - С.21-22.
3. Грицай Н.Н. Тромбоцитоактивные свойства церебральных сосудов различных животных и человека // Дис. ... к.м.н. Львов, 1986. - 160 с.
4. Грицай Н.Н. Индивидуализация лечения больных с начальными нарушениями кровоснабжения головного мозга на основе изучения патогенетических механизмов // Дис. ... д.м.н., Киев, 1993. - 260 с.
5. Дементьева И.А. Влияние витаминов-антиоксидантов на антиагрегантную активность соединений, модифицирующих превращения в тромбоцитах арахидоновой кислоты // Дис. ... д.м.н. Челябинск, 1988. - 60 с.
6. Дементьева И.А., Галян С.Л., Вакулин А.А. Витамины-антиоксиданты снижают угрозу тромбоза // Международный симпозиум "Медицина и охрана здоровья": тез. докл. Тюмень, 1996. С.19.
7. Ельдецова С.Н., Дементьева И.А., Бышевский А.Ш. и др. Об эффективности антиоксидантов в профилактике тромбогеморрагий // Медико-биологический вестник им. Я.Д.Витебского. 1996. - 2(6). - С.23-24.
8. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. Диссеминированное внутрисудистое свертывание крови. М.: Медицина, 1989. - 256 с.
9. Литвиненко Н.В. Перекисное окисление липидов, физиологическая антиоксидантная система и гемостаз в тканях головного мозга в норме, при экспериментальной патологии и их регуляция кортексином. Дис. ... к.м.н. Полтава, 1992. - 187с.
10. Мищенко В.П. Физиология гемостаза и ДВС-синдром. - Полтава, 1996. - 164 с.
11. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б. Метод графической регистрации агрегации тромбоцитов и изменение ее при ишемической болезни сердца // Лаб. дело. - 1971. - №8. - С. 459-461.
12. Оценка антиагрегационной активности лекарственных средств/ Лакин К.М., Балуда В.П., Макаров В.А. и др. // Метод. рекомендации. -М., 1981. - 36 с.
13. Higgs E.A., Moncada S., Vane J.R. et al. Effect of prostacyclin (PGI₂) on platelet adhesion to rabbit arterial subendothelium. - Prostaglandins, 1978, V.16, №1, p.17-22.

Summary

THE INFLUENCE OF VITAMINES-ANTIOXYDANTS ON THE TROMBOCYTOACTIVE PROPERTIES OF BRAIN TISSUES WITH THE UTILIZATION OF INGIBITORS OF AGREGATION OF THE TROMBOCYTES

V.N.Sokolenko, V.P.Mishchenko, J.M.Grishko, L.V.Bercalo, I.N.Zvagolskaya

It is established that brain tissues have an antiagregative capacity. We have manifested that after rats feeding with antioxydantive vitamins E,C,P,A (AOV) tromboctoactive properties of brain tissues change, i.e. their proagregative capacities, that can be connected with the accumulation of these vitamins in the tissues. Introduction of aspirine and indometacyne has intensified proagregative capacities of brain tissues. Feeding animals with vitamins which received aspirine, intensified proagregative capacities of brain tissues more. Brain tissues of animals which have been receiving indometacyne against a background of vitaminization, have antiagregative capacities.

Thus (AOV) against a background of the usage of the inhibitors of aggregation (aspirine and indometacyne) intensifies tromboctoactive capacities of brain tissues.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service

Ukrainian Medical Stomatological Academy

Shevchenko Str., 23, 314024, Poltava

Матеріал надійшов до редакції 27.08.99.