

© Семененко А.І., Кондрацький Б.О., Кобеляцький Ю.Ю., Сурсаєв Ю.Є.

УДК: 615.384:616.831-005.4-001.6

Семененко А.І.¹, Кондрацький Б.О.², Кобеляцький Ю.Ю.³, Сурсаєв Ю.Є.⁴

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018); 2 ДУ "Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України"; (вул. Генерала Чупринки, 45, м. Львів, Україна, 79044); ЗДУ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України"; (вул. Дзержинського, 9, м. Дніпропетровськ, Україна, 49044); 4Міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Вінниця (вул. Київська, 68, м. Вінниця, Україна, 21032)

ВПЛИВ 0,9% РОЗЧИНУ NaCl НА ПОКАЗНИКИ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ НА МОДЕЛІ ГОСТРОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ

Резюме. Удосліджено на щурах з модельним гострим порушенням мозкового кровотоку (двостороння перев'язка внутрішніх сонних артерій) встановлено, що введення ізоосмолярного 0,9 % розчину NaCl в дозі 2,5 мл/кг 2 рази/день (5,0 мл/кг на добу), щодоби через кожні 12 год протягом 7-ми діб супроводжувалося лише незначними змінами вмісту аденілових нуклеотидів в порівнянні з групою контрольних (нелікованих) тварин. Дослідження вмісту лактату, пірувату і їх співвідношення показало, що в умовах ішемічного інсульту пригнічувався процес аеробного окиснення глюкози, посилювався анаеробний гліколіз і розвивався лактатацидоз в тканинах головного мозку. Введення 0,9 % розчину NaCl при ішемії головного мозку викликало, порівняно з нелікованими тваринами, незначне, однак статистично достовірне, збільшення рівня пірувату, зменшення рівня лактату та співвідношення лактат/піруват.

Ключові слова: гостре порушення мозкового кровообігу, інфузійна терапія, 0,9 % розчин NaCl.

Вступ

Гіпоксія тканин головного мозку є одним із основних механізмів його пошкодження при гострому порушенні мозкового кровотоку (ГПМК) та однією з найбільш складних ланок для можливої фармакологічної корекції тих патофізіологічних процесів, поштовхом до розвитку яких вона є [Старченко, 2002; Черний, и др., 2007; Мищенко, Пилипенко, 2008]. Одним із пускових механізмів ішемічного пошкодження головного мозку є порушення процесів енергозабезпечення. Невідповідність енергопродукції в системі мітохондріального окиснювального фосфорилування енергопотребам клітин мозку призводить до порушення чисельних енергозалежних процесів: мембранного транспорту, синтезу структурних молекул, біорегуляторів та нейромедіаторів тощо [Гусев, 2001; Суховеева, 2011; Максимович и др., 2012]. Цілком очевидно, що ефективність нейропротекторних засобів значною мірою визначається їх здатністю нормалізувати метаболізм аденілових нуклеотидів та асоційовані з ним біохімічні процеси в мозку [Гусев, 2001; Островская и др., 2003; Измайлов и др., 2003; Ходаківський, 2013].

Серед терапевтичних заходів, що знижують імовірність розвитку ішемії головного мозку при ГПМК, важливе місце займає проблема інфузійної терапії, вибір якої є однією з найбільш складних проблем в комплексі консервативного лікування цих хворих [Карзин, 2003]. На сьогодні відсутні чіткі рекомендації щодо проведення інфузійної терапії при захворюваннях і ушкодженнях головного мозку і у більшості випадків інфузійні препарати застосовуються емпірично.

З огляду на це значний інтерес представляє дослідження впливу окремої курсової терапії інфузійними розчинами різного складу на стан енергетичного

метаболізму в ішемізованому головному мозку.

Мета роботи. В рамках комплексного вивчення впливу різних інфузійних засобів на головний мозок при експериментальному ГПМК, метою цієї роботи є дослідити стан енергетичного метаболізму в тканинах головного мозку у щурів без лікування та на фоні застосування фізіологічного 0,9% розчину NaCl.

Матеріали та методи

Досліди проведено на 56 білих щурах-самцях масою 160-170 г, які перебували у стандартних умовах віварію, з дотриманням етичних норм проведення експериментальних досліджень згідно з "Загальними принципами роботи на тваринах", затвердженими І Національним конгресом з біоетики (Київ, Україна, 2001) та Законом України "Про захист тварин від жорстокого поводження" від 26.02.2006 р. ГПМК моделювали шляхом двобічної перев'язки внутрішніх сонних артерій. Розчин 0,9% NaCl вводили внутрішньовенно в умовно ефективній дозі по 2,5 мл/кг 2 рази/день (5,0 мл/кг на добу). Перше введення проводили через 30 хв після ГПМК і далі щодоби через кожні 12 год впродовж 7 діб. Тварини групи контрольної патології не отримували жодної терапії (ГПМК без лікування).

Для біохімічних досліджень, після евтаназії тварин, виділяли головний мозок щурів, перфузували його холодним 1,15% розчином калію хлориду і гомогенізували при 3000 об/хв (тефлон-скло) в середовищі 1,15% калію хлориду (співвідношення 1:3). Гомогенати центрифугували упродовж 30 хв при 600 g, відбирали аліквоти постядерного супернатанту в мікропробірки Eppendorf і до проведення досліджень зберігали при температурі - 20 °С.

Вміст аденілових нуклеотидів визначали в без-

Таблиця 1. Вплив 0,9 % розчину NaCl на вміст аденілових нуклеотидів в мозку щурів за умов гострого порушення мозкового кровообігу в різні терміни експерименту, ($M \pm m$, $n=7-10$).

Групи тварин	Контрольні точки	Показники			
		АТФ, мкмоль / г сухої тканини	АДФ, мкмоль / г сухої тканини	АМФ, мкмоль / г сухої тканини	Енергетичний заряд
Інтактні тварини	4 доба	2,84±0,13	0,867±0,018	0,591±0,023	0,760±0,007
	7 доба	2,87±0,14	0,858±0,015	0,585±0,019	0,764±0,006
ГПМК (контроль)	4 доба	1,54±0,08* (-45,7%)	1,96±0,08* (+126%)	0,966±0,042* (+63,5%)	0,564±0,009* (-25,9%)
	7 доба	1,68±0,09* (-41,5%)	1,88±0,09* (+119%)	0,928±0,046* (+58,6%)	0,584±0,007* (-23,2%)
ГПМК + 0,9% NaCl	4 доба	1,67±0,03* [+8,4%]	1,79±0,05* [-8,7%]	0,884±0,032* [-8,5%]	0,591±0,005** [+4,8%]
	7 доба	1,87±0,05* [+11,3%]	1,68±0,04* [-10,6%]	0,832±0,021* [-10,3%]	0,618±0,002** [+5,8%]

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно відповідної групи інтактних тварин; 2. # - $p < 0,05$ відносно відповідної групи тварин з ГПМК; 3. () - % зміни відповідного показника відносно його інтактних тварин, 4. [] - % зміни відносно показника в групі контролю.

білковому трихлороцтовому екстракті тканин головного мозку 1:10 (10% розчин трихлороцтової кислоти) хроматографічним методом [Прохорова, 1982]. Енергетичний заряд розраховували за формулою:

$$\text{Енергетичний заряд} = \frac{2\text{АТФ} + \text{АДФ}}{2(\text{АТФ} + \text{АДФ} + \text{АМФ})}$$

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерія Ст'юдента, зміни показників вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

При оцінці метаболізму аденілових нуклеотидів в тканинах головного мозку, виявилось, що у щурів з ішемічним ураженням мозку відмічався дисбаланс між рівнем аденілових нуклеотидів, а саме розвивався дефіцит основного макроерга АТФ та накопичувались моно- та дифосфати аденозину (табл. 1). Це свідчить про пригнічення окисного фосфорилування та порушення його зв'язку з тканинним диханням. Так, у щурів контрольної групи (неліковані тварини), на 4 добу експерименту зменшення рівня АТФ становило в середньому 45,7%, а зростання вмісту АДФ і АМФ в середньому на 126% та 63,5%, відносно інтактних тварин відповідно ($p < 0,05$). Аналіз динаміки співвідношення між аденіловими нуклеотидами на 4 добу у щурів за умов ГПМК показав про достовірне падіння енергетичного заряду в середньому на 25,9% відносно інтактних тварин.

На 7 добу експерименту зміни обміну пуринових нуклеотидів в мозку щурів з контрольною патологією були подібними до результатів на 4 добу: зниження рівня АТФ порівняно з групою інтактних тварин було в середньому на 41,5%, енергетичного заряду на 23,2%, а зростання вмісту АДФ і АМФ становило відповідно 119% та 58,6% ($p < 0,05$).

Введення 0,9% розчину NaCl щурам на тлі ГПМК на 4 добу експерименту супроводжувалось незначним, статистично недостовірним, збільшенням рівня АТФ відносно контрольної групи тварин без лікування, що становило в середньому 8,4%, та зменшенням вмісту АДФ і АМФ на 8,7% та 8,5%. Аналіз динаміки співвідношення між аденіловими нуклеотидами на 4 добу у щурів за умов лікування ГПМК 0,9% розчином NaCl показав незначне підвищення енергетичного заряду відносно контролю в середньому на 4,8%. На 7 добу експерименту в мозку щурів з ГПМК,

лікованих 0,9% розчином NaCl, збільшення рівня АТФ становило 11,3%; енергетичного заряду 5,8%, а зниження вмісту АДФ і АМФ становило відповідно 10,6% та 10,3% порівняно з групою контрольних тварин.

Отже, введення 0,9% розчину NaCl щурам з ГПМК протягом 7 діб супроводжувалось лише незначними змінами вмісту аденілових нуклеотидів порівняно з групою контрольних (нелікованих) тварин.

Дослідження вмісту лактату, пірувату та їх співвідношення показало, що за умов ішемічного інсульту пригнічувався процес аеробного окиснення глюкози, посилювався анаеробний гліколіз та розвивався лактатацидоз в тканинах головного мозку (табл.

Таблиця 2. Вплив досліджуваних розчинів на вміст метаболітів глюкози в мозку щурів за умов гострого порушення мозкового кровообігу в різні терміни експерименту ($M \pm m$, $n=7-10$).

Групи тварин	Контрольні точки	Показники		
		Лактат, мкмоль / г сухої тканини	Піруват, мкмоль / г сухої тканини	Лактат/ Піруват
Інтактні тварини	4 доба	1,72±0,05	0,286±0,016	6,11±0,28
	7 доба	1,67±0,03	0,294±0,016	5,77±0,25
ГПМК (контроль)	4 доба	6,82±0,15* (+296%)	0,138±0,010* (-51,7%)	52,0±3,94* (+751%)
	7 доба	6,40±0,05* (+283%)	0,158±0,011* (-46,2%)	42,3±2,91* (+633%)
ГПМК + 0,9% NaCl	4 доба	5,42±0,09** [-20,5%]	0,163±0,004** [+18,1%]	33,5±0,97** [-35,6%]
	7 доба	4,85±0,11** [-24,2%]	0,189±0,006** [+19,6%]	25,8±0,59** [-39,0%]

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно відповідної групи інтактних тварин; 2. # - $p < 0,05$ відносно відповідної групи тварин з ГПМК; 3. () - % зміни відповідного показника відносно його інтактних тварин, 4. [] - % зміни відносно показника в групі контролю.

2). На думку різних авторів [Шведський, 2011; Belenichev et al., 2012] зниження вмісту АТФ в ішемізованій тканині головного мозку призводить до компенсаторної активації анаеробного гліколізу і посиленого утворення лактату та іонів водню, що зумовлює розвиток метаболічного ацидозу.

У наших дослідженнях на 4 добу експерименту у контрольній групі тварин порівняно з інтактними тваринами виявлено різке зростання рівня лактату у 3,96 раза (6,82 та 1,72 мкмоль/г), зниження вмісту пірувату на - 51,7% (0,138 та 0,286 мкмоль/г) та збільшення співвідношення лактат/піруват в 8,5 раза (52,0 та 6,11). На 7 добу експерименту зміни вказаних показників були не менш масштабними - збільшення вмісту лактату та їх співвідношення становило в середньому відповідно в 3,8 раза (6,40 та 1,67 мкмоль/г) та 6,3 раза (42,3 та 5,77 мкмоль/г), а падіння рівня пірувату на - 46,2% (для всіх значень $p < 0,05$).

При застосуванні 0,9% розчину NaCl за умов ішемії

головного мозку, на 4 та 7 добу порівняно з нелікованими тваринами спостерігався дещо вищий рівень пірувату (на 18,1 та 19,6% відповідно) та нижчий рівень лактату (на 20,5 та 24,2%) і співвідношення лактат/піруват (на 35,6 та 39,0%) (для всіх значень $p < 0,05$).

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Порівняно з нелікованими тваринами, лікування щурів із модельною церебральною ішемією 0,9% розчином NaCl деякою мірою сприяє відновленню порушених процесів енергетичного обміну ($p > 0,05$) та зменшує прояви метаболічного ацидозу в ішемізованому мозку ($p < 0,05$).

Терапевтичний ефект, який був отриманий в експерименті від інфузійної терапії ізоосмолярним 0,9% розчином NaCl, є підставою для вивчення захисної дії інфузійних препаратів інших груп при гострому порушенні мозкового кровотоку.

Список літератури

- Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. - М.: Медицина, 2001. - 328 с.
- Карзин А.В. Особенности инфузионной терапии при острых заболеваниях и повреждениях головного мозга, сопровождающихся внутрисерепными кровоизлияниями: дис. ... кандидата мед. наук : 14.00.37; 14.00.28 / Карзин Алексей Владимирович. - М., 2003. - 129 с.
- Митохондриотропные эффекты сукцината и тиаминна при ишемии-реперфузии головного мозга / Н.Е. Максимович, И.К. Дремза, Э.И. Троян, Е.Н. Максимович // Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - № 3. - Ч. 1 (59), Т. 15. - С. 203-206.
- Мищенко Д. Л. Мониторинг оксигенацию / Д.Л. Мищенко, М.Н. Филипенко // Медицинская техника. - 2008 - № 3 (4). - С. 27-30.
- Применение тиоцетамов в остром периоде черепно-мозговой травмы и ишемического инсульта / В.И. Черный, Г.А. Городник, Т.В. Островая [и др.] // Медицина неотложных состояний. - 2007. - № 2 (9). - С. 61-66.
- Прохорова М.И. Современные методы биохимических исследований / М.И. Прохорова. - Л.: Из-во Ленинградского ун-та, 1982. - 272 с.
- Старченко А.А. Справочное руководство по клинической нейроанатомии; под ред. акад. РАМН проф. В.А. Хилько. - СПб.: ООО "Санкт-Петербургское медицинское издательство", 2002. - 672 с.
- Суховеева О.В. Свободнорадикальный гомеостаз в условиях ишемии-реперфузии головного мозга при воздействии гуанидиновых производных: автореферат дис. на соискание научн. степени канд. биол. наук : 03.01.04 / О.В. Суховеева // Воронеж. - 2011. - 22 с.
- Хомаківський О.А. Вплив адемола на показники енергетичного обміну в головному мозку щурів із моделлю гострої церебральної ішемії / О.А. Хомаківський // Буковинський медичний вісник. 2013. - № 2 (66). - Т. 17. - С. 140-143.
- Шведський В.В. Вплив діакамфу гідрохлориду на показники енергетичного обміну в головному мозку щурів із моделлю церебральної ішемії на тлі цукрового діабету / В.В. Шведський, С.Ю. Штриголь, С.І. Мерзлікін // Клініч. фармація. - 2011. - Т. 15, № 3. - С. 57-61.
- Эволюция проблемы нейропротекции / Р.У. Островская, Т.А. Гудашева, Т.А. Воронина [и др.] // Эксперим. и клин. фармакол. - 2003. - Т. 66, № 2. - С. 32-37.
- Этиология, патогенез, клиническая диагностика и лечение острых нарушений мозгового кровообращения / И.А. Измайлов, А.В. Иванова, И.Т. Косарева [и др.] // Русский мед. журн. - 2003. - Т. 11, № 10. - С. 28-34.
- Malate-aspartate shunt in neuronal adaptation to ischemic conditions: molecular-biochemical mechanisms of activation and regulation / I.F. Belenichev, Yu.M. Kolesnik, S.V. Pavlov [et al.] // Neurochemical Journal. - 2012. - Vol. 6, № 1. - P. 22-28.

Семененко А.И., Кондрацкий Б.А., Кобеляцкий Ю.Ю., Сурсаев Ю.Е.

ВЛИЯНИЕ 0,9% РАСТВОРА NaCl НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС НА МОДЕЛИ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Резюме. В опытах на крысах с модельным острым нарушением мозгового кровотока (двусторонняя перевязка внутренних сонных артерий) установлено, что введение изоосмолярного 0,9% раствора NaCl в дозе 2,5 мл/кг 2 раза/день (5,0 мл/кг в сутки), ежесуточно через каждые 12 ч в течение 7 суток сопровождалось лишь незначительными изменениями содержания адениловых нуклеотидов по сравнению с группой контрольных (нелеченых) животных. Исследование содержания лактата, пирувата и их соотношение показало, что в условиях ишемического инсульта подавлялся процесс аэробного окисления глюкозы, усиливался анаэробный гликолиз и развивался лактатацидоз в тканях головного мозга. Введение 0,9% раствора NaCl при ишемии головного мозга вызывало, по сравнению с нелечеными животными, незначительное, однако статистически достоверное, увеличение уровня пирувата, уменьшение уровня лактата и соотношения лактат/пируват.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, инфузионная терапия, 0,9% раствор NaCl.

Semenenko A.I., Kondratsky B.O., Kobelyatsky Y.Y., Sursaev Y.E.

INFLUENCE OF NORMAL SALINE SOLUTION ON INDICES OF ENERGY METABOLISM IN THE RATS' BRAIN ON MODEL OF ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA

Summary. *In experiments on rats with model of acute ischemic disorder of cerebral circulation (bilateral occlusion of internal carotid arteries) was established that introduction of izoosmolaritive 0,9% NaCl solution at a dose of 2,5 ml / kg, 2 times / day (5,0 ml / kg day), every day, every 12 hours for 7 days was accompanied by only minor changes in the content of adenine nucleotides in comparison with the control group (untreated) animals. Studies of lactate, pyruvate and their correlation showed that in terms of ischemic stroke process of aerobic oxidation of glucose suppressed, anaerobic glycolysis amplified and developed laktatatsydoz in brain tissue. Compared with untreated animals introduction of 0,9% NaCl solution with cerebral ischemia caused slight but statistically significant increase the level of pyruvate, reduce the level of lactate and correlation of lactate / pyruvate.*

Key words: *ischemic stroke, infusion therapy, normal saline.*

Стаття надійшла до редакції 1.10.2013р.

Семененко Андрій Ігорович - к.мед.н., асистент кафедри хірургії № 1 курс анестезіології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; +38 097 354-16-64; Semenenko05@gmail.com;

Кондрацький Богдан Олексійович - д.мед.н., ст.наук.співр., завідувач лабораторії технології трансфузійних препаратів ДУ "Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України"; b.kondr@gmail.com;

Кобеляцький Юрій Юрійович - д.мед.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ДУ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України"; kobeliatsky@ukr.net;

Сурсаєв Юрій Євгенійович - лікар-анестезіолог міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Вінниці.

© Шевчук Ю.Г.

УДК: 572.512:616.853-053.7(477.44)

Шевчук Ю.Г.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

ВІДМІННОСТІ ТОТАЛЬНИХ, ПОЗДОВЖНИХ І ОБХВАТНИХ РОЗМІРІВ ТІЛА МІЖ ЗДОРОВИМИ Й ХВОРИМИ НА ЕПІЛЕПСІЮ ЮНАКАМИ ТА ДІВЧАТАМИ ПОДІЛЛЯ

Резюме. *Нами вивчені відмінності тотальних, поздовжніх і обхватних розмірів тіла між загальними групами здорових і хворих на епілепсію юнаків та дівчат і між групами здорових і хворих на епілепсію юнаків та дівчат-брахіцефалів. Визначено, що у юнаків більшість порівнювальних параметрів не має статистично значущих відмінностей, або тенденцій відмінностей. У дівчат статистично значущі відмінності, або тенденції відмінностей встановлені для більшості тотальних (за винятком довжини тіла) та обхватних (за винятком обхватів передпліччя у нижній третині, кисті та грудної клітки на видиху) розмірів тіла. Вищевказані показники виявилися більшими у дівчат, хворих на епілепсію.*

Ключові слова: *розміри тіла, епілепсія, юнацький вік.*

Вступ

Вважається, що незалежно від етнічних та географічних ознак, епілепсією хворіє один відсоток населення земної кулі. Складну гаму причин епілептичних нападів не можна звести до якогось одного фактора. Захворювання розвивається на тлі генетичної схильності, для клінічної маніфестації якої в більшості випадках необхідний вплив екзогенних факторів чи додаткових генів, які можуть бути отримані від другого з батьків (мультифакторіальний чи полігенний тип спадковості) [Петрухин, 2000]. Значення генетичного фактора найбільш чітко простежується при типових абсансах, які успадковуються за аутосомно-домінантним типом з неповною пенетрантністю гена та при первинно генералізованій епілепсії, яка дебютує у дитинстві. До числа екзогенних факторів, які найбільш суттєво впливають на розвиток захворювання, відносяться перинатальні й постнатальні нейроінфекції, нейротоксикози та черепно-мозкові травми [Теминов, Ніканорова, 1999].

Логічно припустити, що у людей, хворих епілеп-

сією, можуть проявляти себе певні особливості будови тіла. Вивчення і визначення таких особливостей було б корисним для оцінки ймовірності потрапляння того чи іншого суб'єкта у групу ризику виникнення епілепсії [Карма і др., 1999]. Саме тип будови тіла являє собою зовнішню, найбільш доступну дослідженням та вимірюванням, відносно стійку в онтогенезі та генетично детерміновану підсистему загальної конституції, яка відображає основні особливості динаміки онтогенезу, метаболізму й загальної реактивності організму [Никитюк, 2000].

Слід вказати, що серед окремих антропометричних ознак спадково детермінуються поздовжні розміри тіла, обхватні розміри визначаються умовами життя й найбільш тісно пов'язані зі статтю, віком, професією й впливом середовища [Никитюк, Корнетов, 1998].

Метою нашого дослідження було вивчення відмінностей тотальних, поздовжніх та обхватних розмірів тіла між здоровими і хворими на епілепсію юнаками і дівчатами Поділля.