

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.831.612.014.45:615.03

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВООТЕЧНОГО ДЕЙСТВИЯ L-ЛИЗИНА ЭСЦИНАТ И КОНТРИКАЛА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ БОДРСТВУЮЩИХ КРОЛИКОВ ПРИ ОБЩЕЙ ВИБРАЦИИ

Белякова А.Г.

*Крымский государственный медицинский университет
им. С. И. Георгиевского*

Резюме. Через четыре часа после вибрации в экспериментах на бодрствующих кроликах с вживленными в кору больших полушарий, таламус и гипоталамус игольчатыми платиновыми электродами методом электроимпедансометрии установлено, что возникают нарушения водно-электролитного баланса в виде внеклеточного и, в меньшей степени, внутриклеточного отека. После 8-часового воздействия вибрации в острых экспериментах выявлены отеочно-дистрофические изменения: периваскулярный и перицеллюлярный отек, потеря окраски по Нислю. L-лизина эсцинат в дозе 0,15 мг/кг, полностью предупреждает развитие внутриклеточного отека при вибрации и значительно уменьшает степень выраженности внеклеточного отека. Контрикал в дозе 1000 ЕД/кг предупреждает развитие внутриклеточного отека и, в меньшей степени, внеклеточного.

Ключевые слова: вибрация, мозговое кровообращение, водно-электролитный баланс, гистологические изменения, L-лизина эсцинат, контрикал

Вибрация представляет собой механическое колебательное движение, повторяющееся через определенные промежутки времени. Основными параметрами вибрации являются частота и амплитуда колебаний, а также их производные – скорость и ускорение. Вибрацию делят на локальную (от ручных инструментов) и общую (от станков, оборудования, движущихся машин).

Общая вибрация нарушает регуляцию тонуса кровеносных сосудов, вызывает расстройства двигательной сферы, однако при этом особенно сильно страдает ЦНС (снижается амплитуда электроэнцефалограммы, возникают нарушения ритма, в коре головного мозга начинают преобладать тормозные процессы, нарушаются корково-подкорковые взаимоотношения, появляются вегетативные дисфункции (устомление, депрессия или

раздражительность, головные боли и другие расстройства вплоть до устойчивых тяжелых неврозов).

Хроническое воздействие вибрации вызывает прогрессирующие изменения в органах и тканях: отеки и кровоизлияния в головном и спинном мозге, дистрофические изменения нейронов, нервных стволов, мышечной ткани, разрывы мышц, разрастание соединительной ткани, отеки, кровоизлияния, дистрофические изменения в паренхиматозных органах, нарушения морфологического и биохимического состава крови.

Одна из причин изменений в тканях мозга – мембранная дисфункция, которая обусловлена следующими факторами. Во-первых, широко известными факторами роста проницаемости мембран являются углекислота и ионы водорода, накапливающиеся в условиях гипоксии. Во-вторых, происходит повреждение их фосфолипидов свободными радикалами в процессах перекисного окисления липидов. В-третьих, согласно жидкокристаллической теории, колебания под действием виброускорений жидкокристаллических макромолекул фосфолипидов мембран способны изменять их конформацию, межмолекулярные взаимодействия, а также передачу информации на молекулярном уровне [1, 2]. Мембранная дисфункция, в свою очередь, является причиной нарушения трансмембранного и транскапиллярного обмена. В результате, с одной стороны, страдает отдача кислорода из крови в ткани и выделение в кровь продуктов обмена. С другой стороны, наблюдается переход жидкости из крови в ткани с развитием периваскулярного, а затем внеклеточного и внутриклеточного отеков.

В связи с мембранной дисфункцией, препаратами выбора стали L-лизина эсцинат и контрикал. L-лизина эсцинат снижает повышенную проницаемость, ломкость и воспаление сосудистой стенки, что обусловлено мембраностабилизирующей активностью, в связи с которой в меньшем количестве высвобождаются аутолитические клеточные ферменты. В результате отеочно-дистрофических изменений возникает гибель нейронов, и активируются протеолитические ферменты, что и обусловило выбор известного ингибитора протеолиза контрикала.

Материал и методы

Общую широкополосную вибрацию воспроизводили с помощью специального стенда, сконструированного в нашей лаборатории. Для регистрации исследуемых показателей использовали предварительно имплантированные игольчатые платиновые электроды в структуры

мозга коры больших полушарий, таламуса и гипоталамуса. Исследования водно-электролитного баланса осуществляли методом высокочастотной электророймпедансометрии в модификации с последующим расчетом внеклеточных (R1) и внутриклеточных (R2) сопротивлений. Значение последних обратно пропорционально объему внеклеточной и внутриклеточной жидкости соответственно. Препараты вводили в краевую вену уха кролика непосредственно перед началом действия вибрации, сразу после регистрации контрольных показателей. L-лизина эсцинат (0,1% раствор производства Артериум – Украина) вводили из расчета 0,15 мг/кг, контрикал вводили из расчета 1000 ЕД/кг, предварительно растворив в 1 мл изотонического раствора. Динамическую регистрацию показателей импеданса проводили в течение 4 часов. Статистическую обработку полученных показателей осуществляли с использованием критерия Стьюдента.

Сразу после прекращения 8-часового воздействия животных забивали путем декапитации. Препараты фиксировали в 4% растворе параформалина. Кусочки, содержащие исследуемые структуры (сенсомоторная кора больших полушарий, вентро-латеральные отделы таламуса, гипоталамус, ствол на уровне латеральных углов ромбовидной ямки, мозжечок), после обезвоживания и обезжиривания, удаления остатков фиксатора и уплотнения заливали в парафиновые блоки. Гистологические срезы, нарезанные на микротоме МС-2 толщиной до 10мкм, окрашивали гематоксилин-эозином и толуидиновым синим по Нисслю [4]. Полученные препараты исследовали и фотографировали на цифровом световом микроскопе фирмы Olympus.

Результаты и их обсуждение

По данным электроимпедансометрии, вибрация через 4 часа вызывает развитие внеклеточного отека. По данным гистологических исследований, через 8 часов наблюдается периваскулярный, перицеллюлярный отек и внутриклеточный. По данным электроимпедансометрии, протекторное действие L-лизина эсцината существенно преобладало в коре и таламусе. В гипоталамусе контрикал превосходил L-лизина эсцинат (табл. 1). В гистологических препаратах L-лизина эсцинат существенно лучше устранял периваскулярный отек, а контрикал оказал большее влияние на отек нейронной популяции.

По данным электроимпедансометрии, вибрация вызывала развитие внутриклеточного отека, о чем свидетельствует снижение

внутриклеточного сопротивления и гистологические признаки набухания нейроцитов. Протекторное действие обоих препаратов на внутриклеточный отек значительно сильнее, чем на внеклеточный, однако эффект контрикала проявился значительно больше.

По данным электроимпедансометрии, L-лизина эсцинат лучше устранял внеклеточный отек, а контрикарал – внутриклеточный. Эсцин, который образуется в результате диссоциации препарата, уменьшает содержание аденозинтрифосфата в эндотелиальных клетках в условиях гипоксии, снижает активность лизосомальных гидролаз, предупреждая расщепление мукополисахаридов в стенках капилляров и в окружающей их соединительной ткани, увеличивает текучесть липидного биослоя мембран. По результатам гистологических исследований, противоотечное действие L-лизина эсцината также проявилось преимущественно в отношении периваскулярного отека, в то время как контрикарал устранял преимущественно гидропические нарушения в нейроцитах, мало влияя на изменения в сосудах и околососудистых пространствах [5].

Таблица 1. Динамика внеклеточного (R_1) и внутриклеточного сопротивления (R_2) в тканях бодрствующих кроликов

Структура мозга	Изменения показателя в $\pm\%$ к исходному уровню, принятому за 100% в конце эксперимента					
	Вибрация без препаратов		L-лизина эсцинат		Контрикарал	
	n	120 мин	n	120 мин	n	120 мин
Динамика R_1						
Кора	12	-35,80 $\pm$ 9,06*	12	+3,30 $\pm$ 13,39	8	+23,38 $\pm$ 10,73
Таламус	12	-20,74 $\pm$ 4,34*	12	-5,45 $\pm$ 6,14	8	-32,45 $\pm$ 12,53#
Гипоталамус	12	-18,92 $\pm$ 3,60*	12	-4,53 $\pm$ 4,94	8	+9,12 $\pm$ 11,73
Динамика R_2						
Кора	12	-12,87 $\pm$ 3,07*	12	-0,97 $\pm$ 13,12	8	+23,38 $\pm$ 10,89
Таламус	12	-21,40 $\pm$ 3,67*	12	+3,07 $\pm$ 4,15	8	+0,90 $\pm$ 11,84
Гипоталамус	12	-16,89 $\pm$ 3,51*	12	-1,35 $\pm$ 3,48	8	-5,70 $\pm$ 10,97

Примечание: * – $p < 0,01$ показатель достоверности отличий в сравнении с контрольным измерением к началу эксперимента; # – $p < 0,05$ показатель достоверности отличий в сравнении с контрольным измерением к началу эксперимента.

Но мембранная дисфункция не сводится только к нарушениям проницаемости. По литературным данным с ней связаны также расстройства обменных процессов в митохондриях, обусловленные изменениями структуры их мембран и конформации

макромолекулярных ферментных систем. Кроме того, повреждаются миелиновые оболочки нервных волокон с нарушением проведения нервных импульсов [1].

В доступной литературе церебропротекторный эффект контрикала связывают с угнетением тканевого плазминогена, а также с ингибированием Zn^{2+} -эндопептидаз, которые участвуют в протеолитической деградации внеклеточного матрикса.

Последние играют важную роль в разрушении гематоэнцефалического барьера и миелина, а также способствует адгезии молекул гематоэнцефалического барьера. Вместе с тем показано, что тканевой активатор плазминогена (tPA), выделяющийся в процессе эксайтотоксичности нейронов, не только активирует плазмин, но и является пусковым звеном активации микроглии, клетки которой имеют tPA-рецепторы. В то же время контрикал не влияет на tPA-рецепторы. Так в наших исследованиях контрикал, устраняя отечно дистрофические изменения в нейронах, оказывал значительно меньшее влияние на глио-нейрональные взаимоотношения [6].

Выводы

1. В первые 4 часа воздействия общей вибрации снижается R_1 в коре, таламусе и гипоталамусе и R_2 – в коре, таламусе и гипоталамусе, что свидетельствует о развитии внеклеточного и внутриклеточного отеков. После 8-часового воздействия вибрации гистологическая картина в мозге характеризуется отеочно-дистрофическими изменениями в тканях, такими как периваскулярный и перичеллюлярный отек, потеря окраски по Нисслю.
2. В первые 4 часа оба препарата, особенно контрикал, устраняли преимущественно внутриклеточный отек, а действие на внеклеточный отек у L-лизина эсцината проявилось во всех структурах, у контрикала – только в гипоталамусе. Через 8 часов гистологическая картина свидетельствует о большей эффективности L-лизина эсцината в отношении периваскулярного отека, а контрикала – против отеочно-дистрофических изменений в нейронах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Значение жидкокристаллического состояния биогенных структур в патогенезе вибрационной болезни (обзор литературы) [Текст] / В. С. Айзенштадт, Н. П. Карханин, М. С. Есин [и др.] // Гигиена труда. – 1986. – № 6. – С. 41–43.

2. Chou K. C. The biological functions of low-frequency vibrations (phonons) Resonance effects and allosteric transition / K. C. Chou // Biophys. Chem. – 1984. – Vol. 20, № 1–2. – P. 61–71.
3. Сапегин И. Д. Влияние общей широкополосной вибрации на кровообращение, напряжение кислорода и водно-электролитный баланс в тканях мозга бодрствующих кроликов / И. Д. Сапегин // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : Тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского. – 1999. – Т. 35, Ч. I. – С. 264–271.
4. Сапегін І. Д. Вплив комбінованого вживання ефедрину, пікамілону, тіотриазоліну та етамзилату на патоморфологічні зміни в мозку ненаркотизованих кроликів, що виникають при моделюванні дії загальної вібрації / І. Д. Сапегін, О. І. Бекетов, О. Ю. Шаповалова // Вісник морфології. – 2001. – Т. 7, № 2. – С. 206–208.
5. Куцик Р. В. Каштан конский (обзор литературы) [Текст] / Р. В. Куцик, Б. М. Зузук, В. В. Дьячок // Провизор. – 2002. – № 4. – С. 28–32.
6. Takahashi H. Role of tissue plasminogen activator/plasmin cascade in delayed neuronal death after transient forebrain ischemia / H. Takahashi, N. Nagai, T. Urano // Neurosci Lett. – 2005. – Vol. – 381, № 1–2. – P. 189–193.

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ПРОТИНАБРЯКОВОЇ ДІЇ L-ЛІЗИНУ ЕСЦИНАТ ТА КОНТРИКАЛУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ НЕНАРКОТИЗОВАНИХ КРОЛИКІВ ПРИ ЗАГАЛЬНІЙ ВІБРАЦІЇ

Белякова А.Г.

Резюме. Через чотири години після вібрації в експериментах на ненаркотизованих кроликах з імплантованими в кору великих півкуль, таламус і гіпоталамус голчатими платиновими електродами методом електроімпедансометрії встановлено, що виникають порушення водно-електролітного балансу у вигляді позаклітинного і, у меншій мірі, внутрішньоклітинного набряку. Після 8-годинного впливу вібрації в гострих експериментах виявлені набряково-дистрофічні зміни: периваскулярний і перицелюлярний набряк, втрата забарвлення по Ніслю. L-лізину есцинат у дозі 0,15 мг / кг, повністю попереджує розвиток внутрішньоклітинного набряку при вібрації і значно зменшує ступінь виразності позаклітинного набряку. Контрикал у дозі 1000 ОД / кг попереджає розвиток внутрішньоклітинного набряку і, в меншій мірі, позаклітинного.

Ключові слова: вібрація, мозковий кровообіг, водно-електролітний баланс, гістологічні зміни, L-лізину есцинат, Контрикал

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE ANTIEDEMA L-LYSINE ESCINATE AND CONTRYKAL ACTION IN THE BRAIN OF CONSCIOUS RABBITS BY THE ACTION OF VIBRATION.

Beliakova A.G.

Summary. It is established by method of an elektroimpedansometriya that there are violations of water-electrolyte balance in the form of extracellular and, lesser

intracellular edema in four hours after vibration in experiments on conscious rabbits with implanted into the brain cortex, thalamus and hypothalamus needle platinum electrodes. Edematous and dystrophic changes: perivaskular and pericellular edema, lost of Nisslyu stain are revealed after 8-hour action of vibration in acute experiments. L-lysine escinate in a dose of 0,15 mg/kg, completely prevents development of intracellular edema at vibration and considerably reduces degree of expressiveness of extracellular edema. Contrykal in a dose of 1000 U/kg prevents development of intracellular hypostasis and, to a lesser extent, the extracellular.

Key words: vibration, brain circulation, water-electrolyte balance, histological changes, L-lysine aescinat, Contrykal

Отримано до редакції 22.01.13

УДК 616.3-616.83:614.83-022.77

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭРБИСОЛА НА ОСНОВАНИИ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ЧЕЛЮСТНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Берест Е.Л.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Резюме. Проведенные исследования показали, что при моделируемой нами сочетанной травме (ЧМТ + травма челюсти) эрбисол обладал высокой эффективностью. Его лечебная эффективность проявлялась в снижении общей частоты гнойно-воспалительных осложнений переломов нижней челюсти на 37,1% и в нормализации основных биохимических констант крови в организме травмированных животных. В механизме лечебной эффективности эрбисола лежат такие его свойства как органопroteкция, а также антигипоксанта́ное и антиоксидантное действия.

Ключевые слова: челюстная травма, черепно-мозговая травма, гнойно-воспалительные осложнения, эрбисол

В настоящее время в мире наблюдается все увеличивающийся рост травматизма [3, 7]. С общим травматизмом растет доля черепно-мозговой и челюстно-лицевой травмы [2, 6, 8]. В структуре повреждений лицевого скелета 70 – 80 % приходится на переломы нижней челюсти [5, 7]. Переломы нижней челюсти, сочетанные с черепно-мозговой травмой (ЧМТ), составляют самую частую сочетанную патологию травмы головы [6]. Такая травма для врачей