

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ВТОРОЙ ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК:

АСАДУЛЛАЕВ УЛУГБЕК МАКСУДОВИЧ

**РЕАКЦИИ МИКРОСОСУДОВ ПИАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ
МОЗГА И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ В
ОСТРОМ ПЕРИОДЕ СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРО
ВОИЗЛИЯНИЯ**

(экспериментальное исследование)

14.00.16 - Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Ташкент 2004

**Работа выполнена во Втором Ташкентском Государственном
медицинском институте,
Республиканском Научном Центре Нейрохирургии.**

Научный руководитель: Заслуженный деятель науки РУз, доктор медицинских наук,
проф. **КАРИМОВ Хамид Якубович**

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, проф.
ХАКБЕРДЫЕВ Мардон Мухамедович

доктор медицинских наук,
проф. **МАХКАМОВ Козим Эргашевич**

Ведущее учреждение: Первый Ташкентский Государственный медицинский институт

Защита состоится « ____ » _____ 2004 г. в ____ час на заседании Специализированного Совета Д 087.09.02 при Втором Ташкентском Государственном медицинском институте по адресу г. Ташкент, 700109, ул. Фаробий, П.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИТашГосМИ.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2004 г.

Ученый секретарь
Специализированного Совета,
доктор медицинских наук,
профессор **А. А. БАТЫРБЕКОВ**

Актуальность проблемы. Различные аспекты патогенеза острых нарушений мозгового кровообращения, особенно геморрагических инсультов, имеют большую медико-социальную значимость. Несмотря на то, что в мире число научных работ, посвященных инсультам, исчисляются десятками тысяч и их число неуклонно растет, они и их последствия остаются одним из самых частых причин смерти. В течение ближайшего месяца с момента возникновения инсульта в странах СНГ умирают около 30%, а к концу года 45-48% больных (Виленский Б. С., 1995). Актуальность данной патологии обусловлена также отсутствием единого взгляда по узловым моментам патогенеза инсультов, таких как генерализованный спазм сосудов головного мозга, коагулопатии - изменения в системе гемостаза, приводящих к затруднению тока крови по микрососудам обменного звена. Несмотря на значительные достижения современной биологической, в том числе медицинской науки, создать точную картину, отражающую распределение кровотока в мозге, ее относительно стабильные параметры в условиях нормы в настоящее время не представляется возможным.

Одной из важных систем, участвующих в поддержании стабильности мозгового кровотока вне зависимости от изменений системной гемодинамики является ауторегуляция мозгового кровообращения. Многими исследованиями установлено, что при разнообразных физиологических и патологических условиях нарушение мозгового кровообращения обусловлено только «внутренними» механизмами самого мозга (Арутюнов А. И., и др. 1969; Мchedlishvili Г. И., 1968; Dernircivi F. et al., 1991). Однако, признав их значение в регулировании мозгового кровообращения, исследователи оставляют открытым вопрос о том, какими отделами кровеносной системы мозга оно осуществляется. Высказываются мнения о регуляторной роли пияльных сосудов (Добровольский Г. Ф., 1997; Коновалов А. Н. и др. 1998) из-за их места в иерархии сосудов - промежуточное звено между магистральными и обменными сосудами, так и в силу их функциональных свойств.

К внутренним механизмам регуляции кровотока в мозге, по мнению ряда авторов () относится и так называемая метаболическая регуляция. Усиление функции клеток коры мозга в определенной области сопровождается, как правило, возрастанием энергетических потребностей, необходимых для функции ионных помп и синтеза переносчиков. Повышение регионарного тканевого метаболизма сопровождается несколько избыточным увеличением мозгового кровотока.

Другим важным фактором, определяющим уровень сосудистого сопротивления являются реологические свойства крови, которые складываются из плазменного и клеточного компонента. Эти нарушения проявляются повышением вязкости крови, обусловленного гиперкоагуляцией и агрегацией, адгезией форменных элементов крови, прежде всего эритроцитов. Перегрузка сосудистого русла мозга агрегатами форменных элементов крови носят рас-

пространенный характер. Какова их роль в нарушении механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения? От решения этих задач во многом зависит эффективная коррекция сосудистых нарушений, которые сопровождают САК. Эти положения явились решающими в определении цели и задач настоящего исследования.

Цель исследования:

Оценка динамики расстройств деятельности пиальных сосудов мозга, характеристики кровотока в них как на стороне поражения, так и на контрлатеральной в неразрывной взаимосвязи с реологическими свойствами крови и биохимическими параметрами деструкции ткани мозга непосредственно после и в остром периоде субарахноидального кровоизлияния в условиях эксперимента.

Задачи исследования:

1. Создать экспериментальную модель субарахноидального кровоизлияния у крыс, которая наиболее адекватна клинической форме данной патологии.
2. Изучить реакции микрогемодикуляторного русла пиальной оболочки мозга путем прижизненной биомикроскопии в эксперименте.
3. Изучить состояние реологических свойств крови путем определения динамической вязкости крови, скорости сдвига потока крови при САК.
4. Изучить интенсивность реакций перекисного окисления липидов и активности ферментов антиоксидантной защиты ткани мозга и крови в динамике САК.

Научная новизна: Довольно большом экспериментальном материале выявлено и показано нарушение деятельности пиальных микрососудов мозга на самых ранних этапах развития САК. Изменения деятельности пиальных микрососудов осуществляется за счет эндотелиального слоя. Существенные изменения уровня кровообращения в очаге поражения и в мозге в целом сопровождаются изменениями реологических параметров крови – повышением динамической вязкости и снижением скорости сдвига потока крови в сосудах. В основе генерализации патологического процесса лежит присутствие в ликворе форменных элементов крови и составляющих плазмы, а также нерегулируемая интенсификация процессов свободно-радикального окисления.

Практическая значимость работы. На основании полученных данных можно будет судить о возможных причинах генерализованного вазоспазма при САК, церебро-ишемических нарушениях не только в очаге поражения, но и в других отделах коры головного мозга.

1. Полученные результаты раскрывают решающую роль реологических свойств крови – скорости сдвига потока крови и динамической вязкости в генерализации деструктивных процессов в мозге при САК. Установление факта возникновения синдрома диссеминированного внутрисосудистого

свёртывания крови на ранних этапах САК служат основанием для критического рассмотрения вопросов о целесообразности сравнительно длительной гемостатической терапии.

Внедрение. Основные положения диссертационной работы включены в курс лекций и практических занятий на кафедрах неврологии, нормальной и патологической физиологии II ТашГосМИ.

Апробация. Материалы диссертации доложены на научно практической конференции «Вопросы гомеостаза в патологии органов пищеварительной системы» (Ташкент, 2001) и на научных семинарах, проведенных в I ТашГосМИ с участием кафедрой патологической физиологии, биохимии, клинической фармакологии и ЦНИЛ. Апробация проведена на межкафедральном семинаре во II ТашГосМИ с участием кафедры биохимии, патологической и нормальной физиологии и ЦНИЛ; на межинститутском семинаре с участием представителей I ТашГосМИ, ТашПМИ, ТашИУВ, II ТашГосМИ и института иммунологии АН РУз.

Структура и объём работы. Диссертация изложена на ... страницах и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения и выводов. Иллюстрации: ... таблиц и ... рисунков. Библиографический указатель включает ... отечественных и зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

5

Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены на 271 белых беспородных крысах–самцах с исходной массой 180-200 г, содержащихся в лабораторном рационе в условиях вивария.

Для проведения исследований нами разработан новый способ моделирования САК (патент № IDP 2001 0814/DF), сущность которого заключается в повреждении пиального сосуда, находящегося под визуальным контролем. Для этого производили щадящий разрез костей по краям синусов размером 0,4×0,8 см, обнажали поверхность головного мозга, под люминисцентным микроскопом «Люмам ИЗ» выявляли определенный участок пиальных сосудов, диаметром 70-80 мкм, для повреждения. Сосуд центрировали и прокалывали микроиглой, закрепленной на переходнике револьвера микроскопа. Развитие САК, его площадь и интенсивность, объем излившийся крови визуально контролировали и записывали на видеоленту. Исследования реакций пиальных микрососудов проводили непрерывно в течение первых 3 часов после САК, а затем на 6, 12, 24, 48 и 72 часы эксперимента, путем прижизненной биомикроскопии с морфометрическим анализом статических и динамически меняющихся микроструктур. Биомикроскопия проводилась контактными объективами 10×0,40 и 25×0,75. Результаты исследования фиксировались на видеоленту. Измеряли просвет сосудов и линейную скорость

кровотока в них.

О реологических свойствах крови судили по скорости сдвига потока крови и ее динамической вязкости, определяемых прикладыванием к потоку крови различных величин гидростатического давления (2, 4, 8, 12, 16 мм. вод. ст.) в капиллярной трубке по методу Коупли в модификации В. М. Удовиченко.

Оценка перекисного метаболизма базировалась на определении малонового диальдегида (МДА) по методу Л. И. Андреевой и соавт. (1989) Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по методу В.Г.Мхитаряна и Г.Е.Бадаляна (1979) по проценту восстановления нитротетразолевого синего в щелочной среде. Активность каталазы определяли по методу М. А. Кора люка и соавт. (1988). Принцип метода основан на способности перекиси во дород образовать с солями молибдена стойкое желтое окрашивание. Ак тивность фермента глутатионпероксидазы определяли по методу С. Н. Вла сова и соавт. (1990). Принцип метода основан на скорости окисления глута тиона с использованием в качестве окисляющего субстрата гидроперекись трет-бутила.

Исследования реологических свойств крови, интенсивности процессов ПОЛ, активности СОД и каталазы проведены на 1, 3, 6, 12, 24, 48 и 72 часы эксперимента. Летальность в группе экспериментальных животных составила 32%.

Группу контроля составляли ложнооперированные животные, которым проводили только трепанацию лобно-теменно-высочных костей черепа в асептических условиях без повреждения оболочек головного мозга и пиальных микрососудов.

6

Результаты статистически обрабатывали с помощью стандартных методов вариационной статистики с применением критерия Стьюдента. Средние величины представлены в виде $M \pm m$ (средняя $\pm$ средняя ошибка средней). Достоверным считались различия при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

Сразу же после повреждения стенки пиальной артерии просвет артериол, в зоне кровоизлияния в течение первых 3 мин на стороне кровоизлияния уменьшался в среднем на 18,4 % по сравнению с контролем и был равен $59,93 \pm 3,26$ мкм. Хотя кровоток в артериолах и приобрел зернистый характер, достоверного замедления его скорости по сравнению с контрольными животными нами не выявлено. Капилляры не визуализировались, вероятно из-за констрикции приводящих артериол. При уменьшении просвета артериальной ветви, в ней прежде всего суживается осевой поток, содержащий преимущественно форменные элементы крови, а пристеночный плазматический слой практически не изменяется и в капиллярную сеть поступает кровь с меньшим количеством эритроцитов или же они становятся плазматическими.

Через 20 мин. после САК обнаруживалось контурирование сосудов, проявляющееся пропитыванием пограничного с ликвором образования – эн

дотелиального влагалища сосудов компонентами излившейся в субарахноидальное пространство крови. Просвет артерий и артериол сужен на значительном расстоянии. Ширина просвета артерий составляла $46,28 \pm 5,17$ мкм, что на 36,9% ниже значений контроля. Нарушения циркуляции стали более выраженными, что проявилось снижением скорости кровотока на 35,8% по сравнению с интактными животными.

На контрлатеральной стороне нами отмечены сужения просвета сосудов и появления анастомозов, отводящих кровь из артериального русла в венозное. Характер кровотока в сосудах неповрежденного полушария головного мозга становится зернистым, приводя к изменению динамических параметров микрогемодинамики, что проявилось некоторым снижением скорости кровотока во всех звеньях микроциркуляторного русла.

Через 30 мин. приносящие сосуды как на стороне повреждения, так и на контрлатеральной стороне на непродолжительное время расширяются достигая в диаметре $65,29 \pm 5,83$ мкм. Распространение излившейся в субарахноидальную полость крови несколько ограничилась и элементы крови локализовались в местах разветвления сосудов и по ходу их. Через 45 мин от начала эксперимента возникла новая фаза вазоспазма, диаметр артериол равен $49,65 \pm 4,09$ мкм, что на 32,4% ниже контрольных значений. Следует отметить, что состояние отводящего колена микроциркуляторного русла мягкой мозговой оболочки резким колебаниям, как артериолы, не подвергается. Видимо, это можно объяснить поддержанием сравнительно постоянного объема протекающей через единицу площади крови.

Через 1 час на стороне повреждения установлены нарушения, касающиеся практически всех элементов микроциркуляторного русла головного моз-

7

га, находящихся в субарахноидальном пространстве: периваскулярные изменения (накопление сгустков крови в местах разветвления сосудов, параваскулярное скопление форменных элементов крови), сосудистые расстройства (сужение артериол, повышение их извилистости, потеря четкости контура), внутрисосудистые нарушения (крупнозернистый, местами прерывистый кровоток). Диаметр артериол равен $59,94 \pm 3,47$ мкм, а скорость кровотока $0,439 \pm 0,052$ мм/сек, что соответственно на 18,4% и 30,1% ниже соответствующих значений контроля. Контрлатеральная сторона головного мозга реагировала на кровоизлияние более выраженными сдвигами со стороны динамических параметров кровотока.

Через 3 часа заметно сократилось количество взвешенных и свободно двигающихся в ликворе эритроцитов, появились рыхлые кровяные сгустки довольно большого размера, преимущественно вокруг микрососудов. Микрососудистая сеть уплотнялась за счет новых анастомозов, функционирование которых было периодическим. Появились плазматические венулы, устья которых закупорены агрегатами форменных элементов крови. Явления спазма в пиллярных артериолах еще более усугубились. Так, их диаметр был равен $52,95 \pm 4,02$ мкм, что на 9,5% ниже значений предыдущего срока. Скорость

кровотока в них также снизилась, и была равна $0,411 \pm 0,023$ мм/сек. На контрлатеральной стороне изменения в виде снижения скорости кровотока во всех элементах микроциркуляторного русла оставались на прежнем уровне.

Через 6 часов от начала эксперимента появились агрегаты форменных элементов крови, замедляющие кровоток. Диаметр пиальных артериол уменьшался и стал на 34,2% ниже значений контроля. Продолжала прогрессивно снижаться и скорость кровотока (почти на 50%), более выраженная на уровне венул первого порядка. Визуализировать капилляры мягкой мозговой оболочки не удалось.

По истечении 12 час спазм пиальных артериол сохранялся кровотока в них становился мелкозернистым, пульсирующим, а в венах – крупнозернистым. Наблюдалась агрегация эритроцитов, более выраженная в венах. Кровоток в большинстве микрососудов носил гетерогенный характер, что проявлялось в частой сменой направления, плазматизацией отдельных микрососудов. Так же в большинстве микрососудов кровоток был прерывистым, за счет образования крупных агрегатов. Изменилось состояние самой стенки микрососудов: заметно менялся просвет сосуда за счет утолщения стенки. Нам удалось визуализировать выпячивание цитоплазмы эндотелиоцитов в просвет микрососуда и протяженное сужение просвета. В связи с этим интересно отметить, что создание стенозированного участка в сосуде, нарушение ламинарности потока крови приводит к усиленному образованию агрегатов (). Именно таким образом, изменения локальной гемодинамики формируют зону агрегатообразования и адгезии клеток крови, которые двигаясь по току крови вызывают блокаду отдельных микрососудов. В этой же зоне за счет гемолиза резко повышается концентрация АДФ, серотонина, катехоламинов и других физиологически активных веществ ().

8

На контрлатеральной стороне головного мозга к изменениям динамических параметров кровотока присоединились и структурные в виде появления паравазальных скоплений форменных элементов крови.

Через 24 часа от начала эксперимента поверхность мозга покрылись обширными рыхлыми геморрагическими участками. Большая часть функционирующих микрососудов оставалась спазмированной. Возросло число не функционирующих, дилатированных отводящих микрососудов, заполненных застойной кровью. Линейная скорость кровотока во всех элементах микроциркуляторного русла оставалась ниже контрольных значений. Особенно это выражено в веноулярном колене, где скорость кровотока снижается более чем в 2 раза по сравнению с показателями контрольных животных. Спустя двое суток поверхность мозга начала приобретать гомогенность, обусловленную лизисом сгустков и очищением ликвора от примесей крови. Из-за этого вновь удалось наблюдать деятельность капилляров мягкой мозговой оболочки. Участки геморрагий диапедезного характера сохранились вокруг нефункционирующих микрососудов. Отмечалась положительная динамика и

в деятельности составляющих компонентов сосудистого русла пиальной оболочки головного мозга, которая характеризовалась, хоть и незначительным, увеличением диаметра пиальных артерий до $63,1 \pm 5,09$ мкм, нормализацией структур сосудистой стенки. Кровоток в большинстве микрососудов приобрел мелкозернистый характер, что уменьшило мозаичность, несколько повысило скорость кровотока по сравнению с предыдущим сроком исследования. Но и диаметр пиальных артерий и скорость кровотока в них оставались ниже контрольных значений соответственно на 14,1% и 41,6%. Спустя трое суток состояние поверхности мозга и функционирование пиальных микрососудов отличались от предыдущих сроков исследования. Геморрагические участки с плотными кровяными сгустками сохранились во круг отдельных микрососудов. Несколько выровнялся контур функционирующих пиальных сосудов. Кровоток был мелкозернистым, непрерывным, его скорость заметно увеличилась, хотя и оставалась достоверно ниже контрольных значений.

Таким образом, результаты наших исследований подтвердили существующие представления о фазности спазма пиальных артерий при субарахноидальных кровоизлияниях и выяснили отдельные моменты компенсации нарушенных функций микрососудов субарахноидальной полости головного мозга. Длительное присутствие сгустков крови в субарахноидальном пространстве затрудняет циркуляцию ликвора и нарушает трофику сосудистой стенки артерий, перивасальных нервных сплетений. Исследованиями (Крылов 1978 стр) установлены изменения глиальных клеток и нейронов коры головного мозга в раннем периоде после субарахноидальных кровоизлияний. Они носили мозаичный характер и проявлялись дезорганизацией ядерного хроматина, отеком цитоплазмы, фрагментацией эндоплазматического ретикулаума и митохондрий. Также были выявлены существенные изменения структуры капилляров, характеризующихся выраженным отеком цитоплазмы эндотелиоцитов и накоплением липидных капель. Отек эндотелиоцитов и пе-

рикапиллярного пространства сопровождался, как правило, резким сужением просвета капилляров.

Таким образом, многие факторы появляющиеся в спинномозговой жидкости в разное время после субарахноидального кровоизлияния могут рассматриваться как спазмогенные субстанции. За спазм ответственны большое количество соединений, взаимодействие которых может приводить как к потенцированию сократительного эффекта каждого из них. Палитра действующих на стенку сосуда в данный момент факторов определяется последовательностью и интенсивностью их выделения, сорбцией компонентами сосудистой стенки, элиминацией в субарахноидальном пространстве.

Исследованиями, проведенными на протяжении последнего десятилетия, доказано, что непосредственно после кровоизлияния в мозг возникает гиперкоагуляция, являющаяся универсальной реакцией на любое повреждение или стрессорное воздействие на организм (Зильбер А.П.).

Изученные нами реологические параметры крови при кровоизлиянии в САП показали наличие выраженных изменений, практически при всех величинах прикладываемого к потоку крови давления.

1 час исследования, как в группе опытных животных, так и в группе контроля характеризовался снижением скорости сдвига потока крови и повышением ее динамической вязкости. Более выраженные изменения выявлены в группе опытных животных. Так если в группе контроля скорость сдвига потока крови была ниже значений интактных животных в среднем на 25,1%, то в группе опытных животных этот показатель был ниже соответствующих значений в среднем на 41,9% (42,5% при 2 мм.вод.ст. и 41,4% при 16 мм.вод.ст.). Соответственно повысились и значения динамической вязкости крови. Если в контрольной группе при минимальной величине прикладываемого к потоку крови давления динамическая вязкость была выше значений интактной группы на 34,6%, то соответствующий показатель в опытной группе животных был выше на 60,6%. Эти результаты свидетельствуют о выраженной активации свертывающей системы крови в ответ на кровоизлияние в САП.

Следующий срок исследований характеризовался некоторым усугублением нарушений реологических свойств крови, что было более выражено в опытной группе. У животных этой группы скорость сдвига потока крови была ниже соответствующих значений интактных животных на 47,5% при 2 мм вод. ст. и 46,4% при 16 мм вод. ст., а показатели динамической вязкости были выше соответственно на 74% и 69,4%.

Динамика изменений реологических свойств крови на 6 час эксперимента была несколько иной по сравнению с предыдущими сроками. В группе контрольных животных мы наблюдали тенденцию к нормализации, что выражалось некоторым повышением скорости сдвига потока крови и снижением ее динамической вязкости. В опытной же группе наблюдалась обратная картина. Выявлено снижение скорости сдвига на 22,4% при 2 мм вод. ст., на 21,8% - 16 мм вод. ст. и повышение показателя динамической вязкости по сравнению с 3 часом эксперимента. Такая динамика изменений была харак-

10

терна и для следующего срока исследований (12 час). Нарушения реологических свойств крови продолжали усугубляться при всех величинах прикладываемого к потоку крови давления. Так, скорость сдвига была ниже значений интактных животных при 2 мм.вод.ст. более чем в 3 раза и составляла $5,01 \pm 0,38 \text{ с}^{-1}$, а динамическая вязкость более чем в 2 раза превышала соответствующий показатель и была равна $13,24 \pm 0,92 \text{ сПз}$.

24 час исследований характеризовался незначительным усугублением нарушений реологических свойств крови, которое было более выражена в зоне низких величин прикладываемого давления, что характерно для капилляров и венул. Этот срок исследований явился своего рода переломным в динамике изменений свойств крови. Потому что следующий срок исследований – 48 час характеризовался стабилизацией процесса и слабой, не четко выра-

женной тенденцией к нормализации.

Впервые за все периоды показатели реологических свойств крови на 48 час были несколько лучше, чем в предыдущем сроке исследований. Несмотря на то, что скорость сдвига потока крови при 2 мм вод. ст. была выше соответствующего значения предыдущего срока на 53,9%, а при 16 мм вод. ст. на 47% эти показатели все же оставались достоверно ниже значений интактных животных.

Заключительный срок исследований характеризовался заметным улучшением исследованных параметров крови. Так, скорость сдвига была равна при 2 мм вод. ст. $9,02 \pm 0,73 \text{ с}^{-1}$, при 16 мм вод. ст. – $65,15 \pm 5,52 \text{ с}^{-1}$, а показатели динамической вязкости соответственно – $10,09 \pm 0,74$ и $4,57 \pm 0,34 \text{ сПз}$. Но несмотря на такую динамику эти показатели достоверно отличались как от показателей интактной, так и контрольной групп животных.

Таким образом, наши исследования показывают, что преобладающим является повышение вязкостных свойств крови с самого начала исследований. Исследование показало наличие выраженных изменений, практически при всех величинах прикладываемого к потоку крови давления, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс практически всех звеньев сосудистого русла мозга не только на стороне повреждения, но и на контрлатеральной. Такая динамика изменений диктует необходимость коррекции реологических параметров крови во избежание осложнений, связанных с затруднением тока крови в микрососудах и нарушения обменных процессов в системе «кровь-ткань-кровь». После попадания крови в субарахноидальное пространство одновременно реализуются несколько процессов: свертывание крови, гемолиз эритроцитов, разрушение тромбоцитов и лейкоцитов, сорбция на адвентициальной поверхности сосудов и проникновение в стенку компонентов, которые присутствуют в спинномозговой жидкости.

В нарушении структуры и функции клеточных мембран различных тканей организма, в том числе и мозга, важная роль принадлежит интенсификации ПОЛ. В поддержании нормального уровня свободных радикалов и интенсивности процессов ПОЛ большую роль играют ферментные компоненты антиоксидантной защиты, центральными звеньями которой являются супе-

роксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза. В связи с этим особенности изменений в системе ПОЛ/АОЗ представляют собой важное звено патогенеза метаболических расстройств при субарахноидальных кровоизлияниях. Исследование уровня МДА в ткани мозга показало его некоторое снижение в первый час эксперимента как в группе контроля, так и в группе опытных животных. Однако, выраженность нарушений не была одинаковой в исследованных группах. Так, если в опытной группе снижение было не столь выраженной (на 20,9%), то в контрольной группе уровень МДА на 44,2% был ниже значений интактных животных. Такое угнетение интенсивности реакций ПОЛ сопровождалось высокой активностью антиоксидантных ферментов

(АОФ) первой линии – супероксиддисмутаза и каталаза. В опытной группе животных значения указанных ферментов превышали показатели интактных животных соответственно на 130,9% и 31,1%. Обращает внимание довольно выраженное угнетение в этой группе активности глутатионпероксидазы на 59,1% по сравнению с нормой. В контрольной группе изменения были не столь выражены. Так, активность СОД была равна $7,20 \pm 0,29$ усл.ед/мин·мг белка, а каталазы $0,36 \pm 0,01$ мкмоль H_2O_2 /мин·мг белка, что лишь на 27,9% и 24,1% превышал значения нормы. Уровень активности глутатионпероксидазы был ниже значений интактных животных на 36,4%. Динамика изменений уровня МДА и активности ферментов на 3 час эксперимента была не однозначной в исследованных группах. Так, если в опытной группе животных уровень МДА практически оставался на прежнем уровне, то в контрольной группе животных он превысил соответствующее значение предыдущего срока практически в 2 раза. Такая интенсификация реакций ПОЛ происходила на фоне существенного повышения активности ГПО (в 2 раза), каталазы (на 16,7%). В опытной же группе животных отмечалось снижение активности СОД и каталазы соответственно на 65,2% и 21,1% по сравнению с предыдущим сроком. Активность ГПО в этой группе животных превышал соответствующее значение предыдущего срока практически в 2 раза.

6 час исследований характеризовался некоторым выравниванием исследованных параметров. Практически все исследованные параметры в обеих группах, за исключением ГПО, находились на одном и том же уровне. Активность ГПО в группе контроля превышала значения опытной группы животных более чем в 2 раза.

Не характеризовался существенными сдвигами исследованных параметров по сравнению с предыдущим сроком и 12 час экспериментов. Уровень МДА в обеих исследованных группах практически не отличался от нормальных значений. Только значения СОД и ГПО были достоверно выше значений интактных животных.

К исходу первой сутки эксперимента (24 час) в группе контроля уровень МДА и СОД не отличались от значений интактных животных, тогда как в опытной группе показатели активности СОД на 52% превышали соответствующие значения интактных животных.

48 час эксперимента характеризовался разнонаправленными изменениями в содержании МДА в ткани мозга исследованных групп животных. Так, содержание МДА в опытной группе животных превышало значения контрольной группы на 68,8%. Такая интенсификация процессов ПОЛ сопровождалась существенным повышением активности СОД и ГПО по сравнению с показателями интактной группы животных соответственно на 83,7% и 45,5%. Такая критическая активация процессов ПОЛ на фоне существенного повышения активности АОФ, видимо, является следствием неразрешенного

генерализованного вазоспазма с одной стороны, и действием продуктов распада эритроцитов, лейкоцитов с другой.

Последний срок экспериментов характеризовался сохранением высоких значений МДА ткани мозга ($0,57 \pm 0,03$ нмоль/мг белка) в опытной группе животных на фоне высоких значений активности всех без исключения исследованных АОФ. Так, активность СОД, каталазы и ГПО соответственно на 65,2%, 65,5% и 13,7% выше значений интактных животных. Такая динамика процесса в ткани мозга свидетельствует о неконтролируемой инициации процессов свободнорадикального окисления в ткани мозга, что вероятно обусловлено нарушением его кровоснабжения вследствие вазоспазма, нарушения реологических свойств крови – повышением вязкости крови.

Стоит отметить, что антиокислительный резерв ткани мозга обеспечивает довольно эффективную защиту от свободнорадикальных процессов при субарахноидальных кровоизлияниях. Только в последние два срока исследований - 48 и 72 часа уровень малонового диальдегида в опытной группе животных превышал соответствующие значения в группе ложнооперированных животных.

Динамика изменений исследованных параметров в плазме крови в определенной мере повторяет изменения, которые выявлены нами в ткани мозга. Первый час эксперимента характеризовался резким повышением активности всех исследованных АОФ, особенно СОД, активность которого более чем в 10 раз превысил значения интактных животных, как в группе контроля, так и в опытной группе. Активность каталазы превысила значения интактных животных в группе ложнооперированных животных на 102,6%, а в опытной группе на 69,8%. Активность ГПО также существенно превышала интактные значения: на 142,1% в контрольной группе и на 131,6% в опытной группе животных. Благодаря такой высокой активности АОФ уровень МДА плазмы, несмотря на оперативные вмешательства, оставался в пределах нормальных показателей.

Следующий срок эксперимента (3 час) характеризовался резким падением активности СОД и сохранением активности каталазы и ГПО на уровне предыдущего срока. Уровень МДА в группе контроля значительно повысился и превысил значения интактных животных на 72,6%.

Как и в ткани мозга, 6 час эксперимента был охарактеризован выравниванием практически всех исследованных параметров между контрольной и опытной группами. Все без исключения исследованные параметры были до-

стоверно выше значений интактных животных, но не отличались между собой.

Динамика изменений на 12 час экспериментов характеризовалась в контрольной группе животных тенденцией к нормализации интенсивности ПОЛ, что выражалось снижением уровня МДА до значений интактных животных – $5,77 \pm 0,38$ нмоль/мг белка. В опытной группе животных данный показатель

превысил нормальные значения на 51,5%. По активности АОФ контрольная группа животных также была предпочтительнее опытной.

Такая же динамика сохранялась и на 24 час экспериментов. В этом периоде исследований значения МДА в опытной группе несколько превысила значения предыдущего срока и была выше нормальных величин на 76,5%. В контрольной же группе данный показатель был незначительно ниже нормальных величин. Активность АОФ, за исключением ГПО в контрольной группе животных существенно превышал соответствующие значения опытных животных. Так, активность СОД на 45,7%, а каталазы на 80,6% превышали соответствующие значения опытной группы. Активность ГПО в опытной группе была незначительно выше показателя контрольных животных.

48 час экспериментов характеризовался нормализацией практически всех исследованных параметров, как в опытной, так и в контрольной группе животных. Уровень МДА, активность СОД и каталазы не отличались от показателей интактных животных. Лишь активность ГПО в обеих исследованных группах достоверно превышал значения интактных животных.

Заключительный этап исследований был охарактеризован новой волной инициации процессов ПОЛ на фоне существенной активации АОФ в опытной группе животных. Уровень МДА был равен $12,58 \pm 0,62$ нмоль/мг белка, что более чем в 2 раза выше значений интактных животных и соответствующего показателя на предыдущем сроке исследований. Такая инициация процессов ПОЛ развивается несмотря на довольно высокую активность АОФ, прежде всего СОД, активность которой в плазме у животных опытной группы более чем в 5 раз превысил нормальные значения.

Эти изменения свидетельствуют о неконтролируемости свободнорадикальных процессов и, возможно, вовлечении в эти процессы других внутренних органов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Развитие САК сопровождается нарушением регуляторной роли пинальных микрососудов, которая проявляется их генерализованным спазмом за счет изменения свойств эндотелия.
2. Снижение скорости сдвига и повышение динамической вязкости крови в ответ на повреждение стенки сосудов мозга при САК возникают с первых часов и усугубляются по мере развития патологического процесса.
3. Указанные нарушения реологических свойств крови как причина гипотоксической гипоксии способствуют интенсификации ПОЛ в ткани мозга в целом и поддержанию его высоких показателей на протяжении всего периода исследований.

Список опубликованных трудов, по теме диссертации 1.

- Каримов. Х. Я., Муродулло Хайрулло угли. Динамика морфологических изменений в тканях поджелудочной железы, печени и слизистой оболочки тонкой кишки при остром панкреатите// Мед. Журн. Киев.- 2002.-№1.-С.-105-106.
2. Каримов. Х. Я., Муродулло Хайрулло угли. Роль эссенциальных микроэлементов в функционировании ферментов антиоксидантной защиты и активации процессов ПОЛ// Журн. теор. и клин. мед.-2001.№4.-С.-22-24.
3. Муродулло Хайрулло угли. Уткир панкреатит билан касалланган каламушларнинг кон зардобиди ва меъда-ичак аъзолари туқимаси таркибидаги микроэлементлар// Патология.-2001.№3.-С.-18-21.
4. Муродулло Хайрулло угли. Содержание эссенциальных микроэлементов в органах желудочно-кишечного тракта животных с острым панкреатитом// Вопросы гомеостаза в патологии органов пищеварительной системы. -Ташкент,2001.-С.-36.
5. Ирискулов. Б.У., Муродулло Хайрулло угли. Взаимосвязь между микроэлементным составом печени и процессами перекисного окисления липидов в печени крыс с острым панкреатитом.// Соғлом авлодни вояга етказишда ташки экологик мухит ва турмуш тарзини ахамияти.- Фаргона.2001.-С.-48-49.
6. Муродулло Хайрулло угли., Б.У Ирискулов. Микроэлементный состав органов желудочно-кишечного тракта и сыворотки крови крыс с острым панкреатитом.// Соғлом авлодни вояга етказишда ташки экологик мухит ва турмуш тарзини ахамияти. -Фаргона.2001.-С.-66-67.

Р Е З Ю М Е

диссертации Асадуллаева Улугбека Максудовича на тему «Реакции микрососудов пияльной оболочки мозга и реологические свойства крови в остром периоде субарахноидального кровоизлияния (экспериментальное исследование)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.16 – Патологическая физиология

Ключевые слова: субарахноидальное кровоизлияние, микроциркуляция, реология, перекисное окисление липидов, антиоксидантные ферменты, .
Объекты исследования: мягкая мозговая оболочка головного мозга, головной мозг, кровь экспериментальных крыс с острым САК.

Цель работы: Оценка динамики расстройств деятельности пиальных сосудов мозга, характеристики кровотока в них как на стороне поражения, так и на контрлатеральной в неразрывной взаимосвязи с реологическими свойствами крови и биохимическими параметрами деструкции ткани мозга непосредственно после и в остром периоде субарахноидального кровоизлияния в условиях эксперимента.

Методы исследования: прижизненная биомикроскопия, биохимические методы исследования активности ферментов, биофические методы исследования реологических свойств крови.

Полученные результаты и их новизна: Довольно большом экспериментальном материале выявлено и показано нарушение деятельности пиальных микрососудов мозга на самых ранних этапах развития САК. Изменения деятельности пиальных микрососудов осуществляется за счет эндотелиального слоя. Существенные изменения уровня кровообращения в очаге поражения и в мозге в целом сопровождаются изменениями реологических параметров крови – повышением динамической вязкости и снижением скорости сдвига потока крови в сосудах. В основе генерализации патологического процесса лежит присутствие в ликворе форменных элементов крови и составляющих плазмы, а также нерегулируемая интенсификация процессов свободно-радикального окисления.

Развитие острого панкреатита сопровождается снижением содержания селена и, особенно, кобальта в плазме крови, печени и поджелудочной железы, повышением их содержания в тонком кишечнике в интерстициально-отечном и паренхиматозном (гнойно-некротическом) периоде. Содержание цинка, хрома и железа в тонкой кишке и поджелудочной железе снижается, тогда как в сыворотке крови и печени изменяется волнообразно. Существует тесная корреляционная взаимосвязь между содержанием селена, цинка, хрома и активностью СОД, глутатионпероксидазы в указанных тканях. Изменения уровня указанных микроэлементов, нарушения микроциркуляции в исследуемых тканях и реологических свойств крови, обусловленных с одной стороны острым воспалением паренхимы железы и с другой стороны резким повышением концентрации, а следовательно и агрессивности протео- и гидролитических ферментов поджелудочной железы определяют неконтролируемую интенсификацию ПОЛ. Тесная анатомо-физиологическая взаимосвязь поджелудочной железы с печенью и тонким кишечником обуславливает развитие структурных изменений в указанных органах при остром криогенном панкреатите. В ранние сроки экспериментов выявлены выраженные гемоциркуляторные нарушения в виде дилатации и кровенаполнения микрососудов обменного звена. Эти изменения достаточно быстро трансформировались в обширные деструктивные и воспалительные изменения паренхимы поджелудочной железы и печени. В тон

кой кишке выявлялись участки десквамации эпителия слизистой в поздних сроках исследования.

16

Практическая значимость работы: На основании полученных данных можно будет судить о возможных причинах генерализованного вазоспазма при САК, церебро-ишемических нарушениях не только в очаге поражения, но и в других отделах коры головного мозга.

1. Полученные результаты раскрывают решающую роль реологических свойств крови – скорости сдвига потока крови и динамической вязкости в генерализации деструктивных процессов в мозге при САК. Установление факта возникновения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови на ранних этапах САК служат основанием для критического рассмотрения вопросов о целесообразности сравнительно длительной гемостатической терапии.

Степень внедрения и экономическая эффективность: Основные положения диссертационной работы включены в курс лекций и практических занятий на кафедрах неврологии, нормальной и патологической физиологии П ТашГосМИ.

Область применения: медицина.

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Асадуллаев Улугбек
Максудовичнинг 14.00.16 - Патологик физиология ихтисослиги бўйича «...»
мавзусидаги диссертациясининг
ЎҚИҚАЧА МАЗМУНИ

Калитли сўзлар: ѓткир панкреатит, микроэлементлар, ёғларнинг пероксидланиши, антиоксидант ферментлар, микроциркуляция, қон реология си.

Текшириш объектлари: Тажриба йўли билан чақирилган ѓткир панкреатитли каламушларнинг қон зардобиди, ошқозон ости бези, жигари ва ингичка ичаги.

Иш мақсади: Тўқималардаги эссенциал микроэлементлар миқдори ва уларнинг тажрибавий ѓткир панкреатит ривожигаги ѓзгаришлари, бу ѓзгаришларнинг ошқозон ости бези, жигар ва ингичка ичагдаги структур-метаболик жараёнлар билан боғлиқлигини ѓрганиш.

Текшириш усуллари: Нейтрон-активацион анализ, биомикроскопия, ферментлар фаоллигини биокимёвий усулда аниқлаш, қон реологик хусуси ятларини биофизик усуллар воситасида текшириш, тўқималар морфология си.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: Гткир панкреатитнинг йирингли-некротик даври қон зардобиди, жигар ва ошқозон ости безиди се лен ва айниқса кобальт миқдори камайиши, ингичка инчада эса ошиши би лан кечади. Рух, хром ва темир миқдори ингичка ичак ва ошқозон ости бези да камаяди, қон зардобиди ва жигарда эса аввал ортиб, сўнг пасаяди. Юқорида келтирилган тўқималардаги селен, рух, хром миқдори ва СОД, глутатион пе

роксидаза фаоллиги њртасида кучли корреляцион боћлићлик мавжуд. Без паренхимасининг њткир яллићланиши ва ошћозон ости беи протеолитик ва гидролитик ферментларининг агрессивлиги ортиши натижасида текширилган тћкималарда микроэлементларнинг мићдори њзгаришини, микроциркуляция

17

ва кон реологик хусусиятларининг бузилишини, ёћларнинг пероксидланиши қаддан зиёд књчайишини белгилаб беради. Ошћозон ости безининг жигар ва ингичка ичак билан анатомо-физиологик жиқатдан узвий боћлићлиги њткир криоген панкреатитда юқорида кайд этилган аёзолар тузилишининг њзгаришига олиб келади. Тажрибанинг дастлабки муддатларида мацаллий кон айланиши тизими томирларининг алмашинув бњћинида дилатация ва веноз тћлаћонлик књринишидаги гемоциркуляция њзгаришлари анићланди. Бу жараёнлар киска муддат орасида ошћозон ости беи ва жигар паренхимасида деструктив жараёнларни юзага келтиради. Текширишнинг дастлабки даврларида ингичка ичак шиллић кават эпителийсида десквамация учоқлари анићланди.

Ишининг амалий ацамияти: Олинган натижалар ошћозон ости беи њткир яллићланишидаги структур-функционал бузилишлар ривожиди эссен циал микроэлементларнинг ацамиятини очиб беради. Цазм тизими аёзолари да микроэлементлар гомеостази бузилиши мавжуд дисбалансини коррекция килишга йћналтирилган тадбирлар ишлаб чићиш лозимлигини таказо этади.

Куллаш даражаси ва иктисодий самарадорлиги: Номзодлик ишининг асосий натижалари II ТошДавТИнинг нормал физиология ва патологик физиология кафедрасидаги маъруза ва амалий машћулот режалариги критилган. Тадбић этиш соцаси: Тиббиёт

S U M M A R Y

Thesis of Murodullo Khayrullo ugli on the academic degree competition of the candidate of medical sciences, speciality 14.00.16 – Pathologic physiology “Essential trace elements and their interrelation with metabolic shifts for acute pancreatitis”

Key words: acute pancreatitis, trace elements, lipid peroxidation, antioxidant enzymes, microcirculation, rheology.

Objects of research: pancreas gland, liver, small intestine, blood of experimental rats with acute pancreatitis.

Purpose of research: studying dynamic of changes in essential trace elements content in different tissues, interplays between their contents and structural metabolic disturbances in pancreas gland, liver and small intestine for acute experimental pancreatitis.

Methods of research: neutron activation analysis, biomicroscopy, biochemical methods of studying enzymes’ activity, biophysical methods of studying rheologic features of blood, light microscopy of tissues.

Results obtained and their novelty: Development of acute pancreatitis was

accompanied by reducing selenium content and, especially cobalt in blood plasma, liver and pancreas gland, increasing their content in small intestine in interstitial edematous and parenchymatous (purulent-necrotic) period. Content of zinc, chromium and iron in small intestine and pancreas gland was decreasing, whereas they were wavy in blood serum and liver. There is a close correlation between selenium, zinc, chromium content and SOD, glutathione peroxidase activity in the men-

18

tioned tissues. Level changes in the mentioned trace elements, microcirculation disturbances in the tissues studying and blood rheologic features, due to acute inflammation of glandular parenchyma on the one hand, and striking increasing its concentration on the other hand, and, therefore, aggression of proteo- and hydrolytic enzymes of pancreas gland, determine uncontrolled LPO intensification. A close anatomic physiologic interrelation between pancreas gland and liver and small intestine causes development of structural changes in the mentioned organs for acute cryogen pancreatitis. Such pronounced hemocirculation disorders as dilatation and blood formation in microvessels of exchange link revealed to be in earlier terms of experiments. These changes were rapidly enough transformed in extensive destructive and inflammatory changes of parenchymas of pancreas gland and liver. Desquamation areas in mucosal epithelium were revealed in small intestine in late terms of research.

Practical value of research: Results obtained expose importance of essential trace elements for development of structural functional disorders in pancreas gland for its acute inflammation. Establishment of trace elements' homeostasis disturbances in digestive organs and their involvement in pathologic process evidence a necessity to work out measurements aimed at correction of trace elements' disbalance.

Implementation degree and economic effectiveness: Main statements of the thesis are included into a course of lectures and practical lessons on the chairs of Normal & Pathologic Physiology of the 2nd TashMI.

Field of application: Medicine

