

УДК 616.831. – 018 - 053

**Т.М.Бойчук,
Т.П.Савчук**Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ВПЛИВ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ
КРОВООБІГУ В БАСЕЙНІ СОННИХ
АРТЕРІЙ НА СТАН ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ
АКТИВНОСТІ В СТРУКТУРАХ
ПРОМІЖНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ЗІ
СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНИМ ЦУ-
КРОВИМ ДІАБЕТОМ****Ключові слова:** цукровий діабет,
каротидна ішемія-реперфузія,
ліпопероксидація, фібринолітична
активність.**Резюме.** Вивчено вплив гострого порушення церебрального кровообігу в басейні сонних артерій на параметри фібринолітичної активності в структурах проміжного мозку щурів зі стрептозотоцин-індукованим цукровим діабетом. Встановлено, що тримісячний цукровий діабет посилює тканинний фібриноліз у вивчених відділах мозку. У контрольних щурів ішемія-реперфузія знижує окремі показники фібринолітичної активності в усіх досліджених структурах, за винятком преоптичної ділянки, у той час як у щурів із цукровим діабетом реакція на дане втручання обмежена зниженням ферментативного фібринолізу в мигдаликоподібних ядрах та вентромедіальному гіпоталамусі.**Вступ**

Гострі розлади церебрального кровообігу за поширеністю стабільно посідають третє місце серед причин смертності в розвинених країнах [1, 7]. Пошуки факторів ризику розвитку інсультів показали, що провідними серед них є цукровий діабет, гіперліпідемія і гіперкоагуляція [8]. Цукровий діабет збільшує відносний ризик розвитку різних типів інсультів у 1,5–3 рази у хворих після 40-літнього віку та в 3–4 рази – у молодих осіб [13]. За умов цукрового діабету значно зростає й летальність від інсультів [13]. За даними статистики, більшість інфарктів мозку розвивається в басейні внутрішньої сонної артерії, зокрема, середньої мозкової артерії [2]. Крім того, у хворих на цукровий діабет неповна глобальна ішемія головного мозку, експериментальним аналогом якої є двобічна каротидна ішемія, часто є складовою коматозних станів (гіпер-, гіпо- та кетоацидотичної природи), при яких ініціюються два основні шляхи обмінних порушень у мозковій тканині: ацидотоксичний, із перетворенням глюкози в молочну кислоту, і ексайтотоксичний – при надмірному накопиченні збудливих амінокислот [5, 12]. Клінічні спостереження зазвичай характеризують системні порушення, що виникають за умов цукрового діабету, ускладненого інсультами, однак церебральні зміни за умов поєднаної дії довготривалого діабету та ішемії-реперфузії головного мозку досліджено вкрай недостатньо, що мотивує актуальність подібних досліджень.

Мета роботи

Вивчити показники фібринолітичної активності в окремих структурах проміжного мозку щурів зі стрептозотоциновим цукровим діабетом на тлі порушення кровообігу в басейні сонних артерій.

Матеріал і методи

У двомісячних нелінійних білих лабораторних самців-щурів моделювали цукровий діабет першого типу шляхом однократного внутрішньочеревного уведення стрептозотоцину (Sigma, США, 60 мг на 1 кг маси тіла) [6]. Термін спостереження – три місяці. Упродовж цього часу тричі глюкозооксидазним методом визначали рівень глікемії. Групи спостереження формували з щурів, в яких рівень глікемії становив 10 ммоль/л та вище. По досягненні п'ятимісячного віку в контрольних тварин та щурів із діабетом порушували кровотік по обох загальних сонних артеріях шляхом їх кліпсування упродовж 20 хв. [11]. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під каліпсоловим наркозом через одну год. після відновлення кровотоку. Контроль склали псевдооперовані щури аналогічного віку без та з цукровим діабетом відповідно, у яких сепарували шкіру, підшкірну клітковину та подразнювали стінку сонних артерій.

Усі втручання та забій тварин проводили під каліпсоловим наркозом (75 мг/кг) із дотриманням основних положень GLP (1981 р.), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших

Таблиця

Показники тканинного фібринолізу в структурах проміжного мозку при поєднаній дії цукрового діабету та ішемії-реперфузії головного мозку (M±m, n=11)

Група спостереження	Сумарна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)	Неферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)	Ферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год)
Перегородка мозку			
Контроль	45,0±0,752	22,6±0,641	22,4±0,582
Ішемія-реперфузія	42,7±1,22	20,6±0,554 $p_1 < 0,03$	22,1±0,915
Діабет	56,8±4,87 $p_1 < 0,05$	26,5±2,76	28,0±2,23 $p_1 < 0,05$
Діабет та ішемія-реперфузія	46,7±2,84	23,8±1,69	22,9±1,19
Мигдалеподібний комплекс ядер			
Контроль	46,2±0,566	24,7±0,548	21,5±0,658
Ішемія	40,0±1,40 $p_1 < 0,001$	19,1±0,756 $p_1 < 0,0001$	20,9±0,726 $p_1 <$
Діабет	60,3±3,30 $p_1 < 0,0001$	28,7±1,63 $p_1 < 0,13$	31,6±1,72 $p_1 < 0,0001$
Діабет та ішемія-реперфузія	51,8±3,62	26,5±2,02	25,3±1,72 $p_2 < 0,02$
Преоптична ділянка			
Контроль	42,9±0,888	22,9±0,468	20,0±0,787
Ішемія	42,0±1,08	21,0±1,26	21,0±0,992
Діабет	49,9±1,95 $p_1 < 0,05$	23,7±1,70	25,5±1,33 $p_1 < 0,002$
Діабет та ішемія-реперфузія	55,2±4,34	29,3±2,52	25,9±1,87
Вентромедіальний гіпоталамус			
Контроль	41,5±0,796	21,9±0,487	19,6±0,736
Ішемія	42,4±1,24	19,9±0,574 $p_1 < 0,02$	23,4±1,14 $p_1 < 0,05$
Діабет	57,2±3,76 $p_1 < 0,001$	27,5±1,86 $p_1 < 0,008$	29,7±2,05 $p_1 < 0,0001$
Діабет та ішемія-реперфузія	49,5±2,60	25,2±1,58	24,3±1,19 $p_2 < 0,05$

Примітка. вірогідність змін порівняно з показниками: p_1 - у контрольних тварин; p_2 - у тварин із цукровим діабетом

наукових цілях, від 18.03.1986 р., Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Мозок виймали на холоді, користуючись атласом стереотаксичних координат [14] забирали преоптичну ділянку, вентромедіальний гіпоталамус, комплекс ядер перегородки та ядер

мигдаликоподібного комплексу. У гомогенатах означених структур мозку щурів контрольних та дослідних серій визначали показники фібринолітичної активності (сумарний, ферментативний і неферментативний фібриноліз) [3] із використанням реактивів Simko Ltd, Україна.

Результати досліджень опрацьовано за допомогою пакета прикладних програм "Statistica ("Statsoft", США). За тестом Шапіро-Уїлка групи порівняння мали нормальний розподіл. Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних виборок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних та стандартного відхилення.

Обговорення результатів дослідження

Гостре порушення кровообігу в басейні обох сонних артерій призвело до зниження неферментативної фібринолітичної активності в перегородці мозку та вентромедіальному гіпоталамусі (таблиця). В останній структурі також відбулося зростання ферментативної складової, що зміщує пріоритети в бік найбільш ефективної компоненти сумарної фібринолітичної активності. В ядрах мигдаликоподібного комплексу за даних експериментальних умов виявлено пригнічення сумарної та неферментативної фібринолітичної активності на тлі сталості ферментативного фібринолізу. Жодних достовірних змін досліджуваних параметрів не виявлено в преоптичній ділянці. У цілому, такі дані узгоджуються з існуючими поняттями стосовно гіперкоагуляції та відповідних змін фібринолізу, які мають місце при ішемічних інсультах [4, 15].

Цукровий діабет посилив сумарний та ферментативний фібриноліз у перегородці мозку та преоптичній ділянці, а також усі складові фібринолітичної активності – у мигдаликоподібних ядрах та вентромедіальному гіпоталамусі.

Це дозволяє думати, що на даному етапі перебігу патологічного процесу резерви протидії гіперкоагуляції ще не вичерпані та свідчить, що церебральні зміни фібринолітичної активності за умов діабету відрізняються від тих, які виявлено в плазмі крові хворих на цукровий діабет, а саме – зниження фібринолітичної активності [6, 9].

Реакція на неповну глобальну ішемію-реперфузію головного мозку у тварин із діабетом відрізнялася від такої в щурів контрольної групи: в ядрах перегородки та преоптичній ділянці будь-які зміни досліджуваних параметрів відсутні, а в мигдалеподібних ядрах та вентромедіальному гіпоталамусі знизилася найбільш функціонально активна ферментативна складова фібринолітичної активності.

Отримані результати свідчать про структурні особливості реагування досліджених відділів мозку на ішемію-реперфузію (за показниками фібринолітичної активності) як у контрольних тварин, так і в щурів із діабетом. На нашу думку, це говорить про специфічність реакції різних структур, яка може залежати від ступеня кро-

вопостачання, участі окремих відділів у розвитку стрес-реакції, морфологічних особливостей тощо. Більш однорідними є зміни досліджених показників, які розвиваються при діабеті – у цілому, це посилення тканинного фібринолізу. Крім того, слід зазначити, що діабет модифікує реагування показників фібринолізу на ішемію-реперфузію мозку в усіх вивчених відділах, за винятком преоптичної ділянки, яка в обох експериментальних групах виявилася, за дослідженими параметрами, ареативною щодо даного втручання. Для встановлення причин виявлених особливостей необхідним є вивчення інших патогенетичних ланок ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку.

Висновки

1. У контрольних щурів порушення кровообігу в басейні сонних артерій призводить до зниження тих чи інших показників фібринолітичної активності в усіх досліджених структурах мозку, за винятком преоптичної ділянки.

2. Тримісячний цукровий діабет посилює всі або окремі параметри фібринолітичної активності у вивчених відділах мозку.

3. У щурів із цукровим діабетом реакція на каротидну ішемію-реперфузію відсутня в перегородці мозку та преоптичній ділянці і полягає в зниженні ферментативного фібринолізу в мигдаликоподібних ядрах та вентромедіальному гіпоталамусі.

Перспективи подальших досліджень

Планується вивчення реакції параметрів протеолітичної системи зазначених структур мозку на ішемічно-реперфузійне пошкодження за умов цукрового діабету.

Література

1. Виленский Б.С. Современное состояние проблемы инсульта / Б.С.Виленский, Н.Н.Яхно // Вестн. РАМН. - 2006. - №9-10. - С.18-24.
2. Скворцова В.И. Ишемический инсульт / В.И.Скворцова, М.А.Евзельман. - Орел, 2006. - 404с.
3. Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії / В.М.Магальс, А.О.Міхеев, Ю.С.Роговий [та ін.].- Чернівці, 2001.- 42 с.
4. Acute changes of coagulation and fibrinolysis parameters after experimental thromboembolic stroke and thrombolytic therapy / F.Stehling, R.Weber, A.Ozcelik [et al.] // Neurosci. Lett. - 2008. - Vol. 441. - P. 39 - 43.
5. Cerebral blood flow and cerebral edema in rats with diabetic ketoacidosis / N.Yuen, S.E.Anderson, N.Glasser [et al.] // Diabetes. - 2008. - Vol.57, №10. - P.2588-2594.
6. Diabetes mellitus induces decreased plasma fibrinolytic activity and increased tissue synthesis of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in the rat / A.Pandolfi, A.Giaccari, R.Polishuck [et al] // Fibrinolysis and Proteolysis. - 2000. - Vol.14, №4. - P.261-267.
7. Donnan G.A. Stroke / G.A.Donnan, M.Fisher, M.Macleod // Lancet. - 2008. - Vol.371, № 9624. - P.1612-1623.
8. Glymour M.M. Can Self-Reported Strokes Be Used to Study Stroke Incidence and Risk Factors? / M.M.Glymour, M.Avendano // Stroke.- 2009. - Vol.40, №3. - P.873-879.

9. Hyperglycemia Stimulates Coagulation, Whereas Hyperinsulinemia Impairs Fibrinolysis in Healthy Humans / M.E.Stegenga, N.S.Crabben, M.Levi [et al.] // *Diabetes*. - 2006. - Vol.55, №6. - P.1807-1812.

10. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association / A.E.Kitabchi, G.E.Umpierrez, M.B.Murphy [et al.] // *Diabetes*. - 2006. - Vol.29, №12. - P.2739-2748.

11. Lopez-Ernandez M.E. Cerebral ischemia: Some secondary alterations and animal models / M.E.Lopez-Ernandez, H.Solis // *Arch.neurosci*. - 2005. - Vol.10, №3. - P.160-167.

12. Overview of the diagnosis and management of diabetic ketoacidosis / M.S.Eledrisi, M.S.Alshanti, M.F.Shah [et al.] // *Amer. J. Med. Sci.* - 2006. - Vol.331, №5. - P.243-251.

13. Sacco R.L. The 2006 William Feinberg lecture: shifting the paradigm from stroke to global vascular risk estimation stroke / R.L.Sacco // *Stroke*. - 2007. - Vol.38, №6. - P.1980-1987.

14. Sherwood N.M. A stereotaxis atlas of the developing rat brain/ N.M.Sherwood, P.S.Timiras // Berkely – Los Angeles – London: University of California Press, 1970. – 208 p.

15. Zorio E. Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms / E. Zorio // *Curr. Med. Chem.* - 2008. - Vol. 15. - P. 923 - 929.

ВЛИЯНИЕ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ В БАСЕЙНЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ НА СОСТОЯНИЕ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В СТРУКТУРАХ ПРОМЕЖУТОЧНОГО МОЗГА КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Т.Н.Бойчук, Т.П.Савчук

Резюме. Изучено влияние острого нарушения кровообращения в бассейне сонных артерий на параметры фибринолитической активности в структурах промежуточного мозга крыс со стрептозототин-индуцированным диабетом. Показано, что трехмесячный сахарный диабет усиливает тканевой фибринолиз в изученных отделах мозга. У контрольных крыс ишемия-реперфузия угнетает отдельные

показатели фибринолитической активности во всех исследованных структурах, за исключением преоптической области, в то время как у крыс с сахарным диабетом реакция на данное воздействие ограничена снижением активности ферментативного фибринолиза в миндалевидных ядрах и вентромедиальном гипоталамусе.

Ключевые слова: сахарный диабет, каротидная ишемия-реперфузия, фибринолитическая активность.

THE EFFECT OF ACUTE CIRCULATORY DISORDERS IN THE BASIN OF THE CAROTID ARTERIES ON THE STATE OF FIBRINOLYTIC ACTIVITY IN THE STRUCTURES OF THE DIENCEPHALON OF RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES MELLITUS

T. N. Boichuk, T.P.Savchuk

Abstract. The effect of acute circulatory disorders in the basin of the carotid arteries on the parameters of fibrinolytic activity in the structures of the diencephalon of rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus has been studied. It has been shown that diabetes increases the tissue fibrinolysis in the studied regions of the brain. In control rats ischemia-reperfusion inhibits certain indices of fibrinolytic activity in all studied structures, except for the preoptic area, while in rats with diabetes mellitus reaction to this effect is limited by decreased activity of enzymatic fibrinolysis.

Key words: diabetes mellitus, carotid ischemia-reperfusion, diencephalons, fibrinolytic activity.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and expir. pathol. - 2011.- Vol.10, №3 (37).-P.62-65

Надійшла до редакції 14.08.2011

Рецензент – проф. В.Ф.Мислицький

© Т.М.Бойчук, Т.П.Савчук, 2011