

УДК 616.379-008.64:616.831-005

В.В. Шведський, О.А. Ходаківський***

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ НА ТЛІ АЛОКСАНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ: ХАРАКТЕРИСТИКА МОДЕЛІ

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків,

**Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Резюме. Досліджено тяжкість метаболічних та деструктивних змін у головному мозку тварин із моделлю алоксанового цукрового діабету, моделлю двобічної каротидної оклюзії, церебральної ішемії на тлі цукрового діабету. Встановлено, що алоксанова модель цукрового діабету є тригерним фактором розвитку цереброваскулярної недостатності в досить короткий термін. Гостре порушення мозкового кровообігу на тлі цієї

ендокринопатії проходить більш тяжко і має менш сприятливий прогноз. Білатеральну каротидну оклюзію на тлі цукрового діабету доцільно використовувати для поглибленого дослідження потенційних нейропротекторних засобів.

Ключові слова: експеримент, церебральна ішемія, цукровий діабет.

Вступ. Цереброваскулярні захворювання в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) залишаються однією з актуальних проблем. Ускладнення гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) викликають тривалу непрацездатність або глибоку інвалідизацію хворих, що набуває важливого значення в медичному і в соціально-економічному аспекті [3, 6]. Тому потрібні поглиблені дослідження патогенезу комбінованої патології з використанням відповідних експериментальних моделей. Вони необхідні для пошуку нових ефективних засобів лікування ГПМК на тлі ЦД.

Одним із підходів до вивчення зазначеної проблеми є моделювання церебральної ішемії у тварин із стрептозотоциновим ЦД [8, 13]. У цих дослідженнях доведено, що відповідь на неповну глобальну ішемію-реперфузію головного мозку у тварин із стрептозотоциновим ЦД порівняно з аналогічною моделлю ГПМК без порушення вуглеводного обміну за інтенсивністю процесів оксидативного стресу слабша за кількістю змінених параметрів та вираженістю змін. Однак морфологічний стан нейронів за умов поєднання обох патологічних станів (ЦД+ГПМК) характеризується більшим ступенем прояву деструктивно-дегенеративних змін та виснаженням активності власних антиоксидантних ферментів. Привертає увагу моделювання ГПМК на тлі алоксанового ЦД, який відрізняється швидким розвитком та значною тяжкістю.

Мета дослідження. Охарактеризувати цю комбіновану патологію з точки зору виживаності тварин, динаміки глікемії, кровопостачання головного мозку (базального та за ішемії-реперфузії) і метаболічних порушень у ньому, ступеня деструкції нейронів. Це важливо для поглибленого розуміння патогенезу та розробки ефективної стратегії запобігання цереброваскулярним захворюванням та їх лікування, що виникають за умов ЦД.

Матеріал і методи. Досліди проведено на білих щурах-самцях масою 160-170 г. Дотримувалися «Правил проведення робіт з використан-

ням експериментальних тварин» (2001). Експериментальну модель ГПМК створювали шляхом двобічної перев'язки загальних сонних артерій до біфуркації [12]. Судини препарували під пропופоловим наркозом (60 мг/кг внутрішньоочеревинно) і перев'язували в момент виходу з наркозу. Для моделювання ЦД щурам після 24-годинної депривації їжі вводили алоксану моногідрат (Sigma, США) одноразово підшкірно в дозі 150 мг/кг у вигляді 5 % розчину в ацетатному буфері, рН 4,5 [16]. Вміст глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом. Через 10 діб, коли він перевищував 11 ммоль/л, моделювали ГПМК як зазначено вище. Для нівелювання впливу хірургічної травми групу порівняння склали псевдооперовані щури без ЦД, яким під пропופоловим наркозом виконували всі втручання, крім каротидної оклюзії. Перебіг церебральної ішемії на тлі ЦД та без нього оцінювали на 1-у та 4-у добу після моделювання ГПМК за динамікою летальності тварин, енергетичного метаболізму головного мозку, оксидантно-антиоксидантного балансу, кислотно-лужної рівноваги та рівня маркера деструкції нейронів нейронспецифічної енолази (NSE). Вивільнення NSE у цереброспінальний ліквор і кров є маркером пошкодження нервової тканини [9], а при ГПМК вміст NSE у крові корелює з об'ємом інфаркту головного мозку [15].

На 1-у та 4-у добу ГПМК шляхом пункції сагітального синусу проводили забір крові в гепаринізований шприц. У частині крові (0,4-0,5 мл), яку зберігали при 3-4⁰С, визначали NSE методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням набору NSE EIA KIT (DAI, США) на приладі фірми "Hipson" (Чехія). В іншій частині крові визначали показники кислотно-лужного балансу на аналізаторі "Radiometer" (Данія).

Стан енергетичного та вуглеводного обміну вивчали через 24 год та на 4-у добу після моделювання ГПМК за рівнем аденозинтрифосфornoї кислоти (АТФ), аденозиндифосфornoї кислоти (АДФ), аденозинмонофосфornoї кислоти (АМФ),

лактату, пірувату та малату в гомогенатах мозку. Вміст аденилових нуклеотидів визначали методом тонкошарової хроматографії [5], лактату – за методом Хохорста, пірувату – за методом Цока-Лампрехта, малату – за методом Хохорста [11]. Інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у головному мозку визначали за дієновими кон'югатами (ДК), триєнкетонами (ТК) [7], малоновим альдегідом (МА) [1] і продуктами окисної модифікації білка (ОМБ) – альдегідфенілгідразонами (АФГ) та карбоксилфенілгідразонами (КФГ) [17]. Стан антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД) [14], каталази, глутатіонпероксидази (ГПР) [10] та рівнем α -токоферолу [7].

Кровопостанання головного мозку досліджували на моделі односторонньої ішемії-реперфузії. За аналогічним анестезіологічним забезпеченням на праву внутрішню сонну артерію накладали датчик ультразвукового флоуметра T-106 (Transonik Systems Inc., США), після стабілізації показників визначали вихідний рівень об'ємної швидкості мозкового кровообігу (ОШМК). Залишаючи датчик на судині, на загальну сонну артерію накладали мініатюрний затискач на 40 хв. Після зняття затискача протягом 1 год вимірювали кровообіг у внутрішній сонній артерії в динаміці реперфузії, починаючи з 5 хв. Групою порівняння слугували тварини без ЦД.

При обліку результатів у вигляді середня \pm стандартна похибка статистичну значущість міжгрупових відмінностей визначали за критерієм t Стьюдента, внутрішньогрупових – за парним критерієм Вілкоксона.

Результати дослідження та їх обговорення. Як свідчать дані табл. 1, мала місце підвищена смертність шурів із моделлю ЦД (спостереження за летальністю починали з 10-ї доби після уведення алоксану). На 4-у добу спостереження ле-

тальність (30 %) була вірогідно вище, ніж у групі псевдооперованих шурів без ЦД, де не загинуло жодної тварини. Очевидно, певну роль у загибелі шурів відіграла цереброваскулярна недостатність, яка сформувалася на тлі ЦД. Порівняння летальності у двох групах шурів з ГПМК на тлі ЦД і без нього свідчить, що поєднана патологія проходить більш тяжко: вже через 36 год після моделювання інсульту загинуло 100 % тварин. У зазначений період летальність шурів із ГПМК без ЦД сягала 60 % ($p < 0,05$).

В обох випадках церебральної ішемії на тлі значної летальності тварин у головному мозку мали місце значне порушення вуглеводно-енергетичного обміну, розвиток оксидативного стресу, ацидозу та відмічались ознаки нейродеструкції. Зазначені зміни очевидно пов'язані перш за все із редукцією мозкового кровообігу. На тлі ЦД вже вихідний рівень кровообігу у внутрішніх сонних артеріях був нижчим за такий у тварин без ЦД у середньому на 23,44 % ($p < 0,05$), що може свідчити про поступове формування хронічної цереброваскулярної недостатності у тварин з ЦД (табл. 2).

На тлі ЦД ГПМК із реперфузією ще більше погіршувало кровопостачання головного мозку – каротидний кровообіг знизився в середньому на 59-64 % та зберігався на цьому рівні протягом усієї години спостереження. У тварин без ЦД відмічалось подібне за спрямованістю, однак менше зниження кровообігу на 40-48 %. Результати щодо більш тяжкого перебігу інсультів на тлі ЦД збігаються з даними літератури [4].

Як відомо [3], при ГПМК спостерігається гіперглікемія, яка негативно впливає на мікроциркуляцію та перебіг енергетичних процесів в ішемізованих нейронах. Ці дані відповідають результатам моніторингу рівня глюкози в шурів із ГПМК (рис. 1). Так, глікемія на 4-у добу ішемії

Таблиця 1

Динаміка показника летальності у шурів із моделлю цукрового діабету, з гострим порушенням мозкового кровообігу без та на тлі діабету (початок спостереження – 10-а доба після уведення алоксану)

Термін, год	1	2	4	8	12	24	36	48	72	84	96
Умови досліджу											
Псевдооперовані тварини без ЦД (n=20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Псевдооперовані тварини з ЦД (n=20)	0	0	0	0	0	10	20*	20*	20*	20*	30*
ГПМК без ЦД (n=30)	10	20* [@]	30* [@]	40* [#] [@]	40* [#] [@]	50* [#]	60* [#] [@]	70* [#] [@]	70* [#] [@]	70* [#] [@]	70* [#] [@]
ЦД+ГПМК n=70	20* [@]	30* [@]	40* [@]	60* [@]	70* [@]	90* [@]	100* [@]	100* [@]	100* [@]	100* [@]	100* [@]

Примітка. 1. ЦД – цукровий діабет, ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; 2. * – $p \leq 0,05$ відносно псевдооперованих тварин без ЦД; 3. # – $p \leq 0,05$ відносно шурів із церебральною ішемією на тлі ЦД; 4. @ – $p \leq 0,05$ відносно псевдооперованих шурів із ЦД

Таблиця 2

Динаміка мозкового кровообігу в щурів з ішемією-реперфузією головного мозку за відсутності та наявності алоксанової моделі цукрового діабету (M±m, n=7)

Час спостереження	Щури без цукрового діабету		Щури з цукровим діабетом	
	мл/хв	зміни, %	мл/хв	зміни, %
Вихідний стан				
-	6,74±0,09	-	5,16±0,31#	-
Ішемія 40 хв із подальшою реперфузією				
5 хв	3,98±0,13*	-40,94	2,07±0,13*#	-59,88
10 хв	3,77±0,14*	-44,06	2,02±0,16*#	-60,85
20 хв	3,72±0,11*	-44,80	1,97±0,2*#	-61,82
30 хв	3,65±0,13*	-45,84	1,88±0,15*#	-63,56
40 хв	3,54±0,12*	-47,47	1,88±0,15*#	-63,56
60 хв	3,47±0,13*	-48,51	1,84±0,15*#	-64,34

Примітка. 1. * – p≤0,05 відносно вихідного стану в середині групи; 2. # – p≤0,05 відносно щурів без цукрового діабету

Таблиця 3

Показники енергетичного метаболізму в головному мозку в щурів із моделлю цукрового діабету, із гострим порушенням мозкового кровообігу без діабету та за його наявності (M±m, n=7)

Умови дослідження	Псевдооперовані тварини без ЦД (фоновий рівень)	1-а доба		4-а доба		ГПМК на тлі ЦД (контроль)
		Псевдооперовані тварини з ЦД	ГПМК без ЦД	Псевдооперовані тварини з ЦД	ГПМК без ЦД	
АТФ	2,16±0,04	0,99±0,04*# (-54,4%)	0,95±0,01 (-56%) *#	0,87±0,017* [@] (-59,6%) [-11,4%]	0,67±0,022* (-68%)	0,95±0,03 (-56%) * [@]
АДФ	0,43±0,004	0,25±0,02*# (-42,7%)	0,23±0,01 (-45,7%) *	0,19±0,004* [@] (-56,4%) [-23,9%]	0,19±0,002* (-56,6%)	0,20±0,011 (-54,5%) *
АМФ	0,2±0,01	0,41±0,03*# (+107%)	0,42±0,01 (+110%) *#	0,44±0,015* (+118%) [+5,3%]	0,57±0,024* (+183,5%)	0,70±0,015 (+250%) * [@]
Лактат	2,41±0,04	9,97±0,16*# (+313,96%)	10,11±0,16 (+319,5%) *#	10,32±0,25* (+330%) [+3,61%]	12,03±0,14* (+400%)	14,96±0,16 (+520,7%) *
Малат	0,31±0,011	0,22±0,012*# (-28,47%)	0,15±0,008 (-51,61%) *# [@]	0,10±0,006* [@] (-66,66%) [-53,39%]	0,09±0,006* (-70,9%)	0,08±0,008 (-74,9%) *
Піруват	0,41±0,013	0,21±0,012*# (-48,65%)	0,20±0,004 (-51,21%) *#	0,17±0,008* [@] (-59,16%) [-20,47%]	0,15±0,006* (-63,3%)	0,10±0,005 (-75,6%) * [@]

Примітка. 1. ЦД – цукровий діабет, ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; 2. * – p≤0,05 відносно псевдооперованих тварин без ЦД; 3. # – p≤0,05 відносно щурів з церебральною ішемією на тлі ендокринопатії; 4. [@] – p≤0,05 відносно псевдооперованих щурів із ЦД; 5. У круглих дужках – зміна (%) відносно показника псевдооперованих тварин без ЦД, у квадратних дужках – відносно показника псевдооперованих тварин на тлі ЦД

Таблиця 4

Показники рН венозної крові сагітального синуса та процесів перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації білків, стану антиоксидантної системи в головному мозку щурів із моделлю цукрового діабету, із гострим порушенням мозкового кровообігу без діабету та за його наявності (M±m, n=7)

Умови досліджу Показники	Псевдо-оперовані тварини без ЦД (фоновий рівень)	1-а доба		4-а доба		ГПМК на тлі ЦД (контроль)	
		Псевдо-оперовані тварини із ЦД	ГПМК без ЦД	Псевдо-оперовані тварини із ЦД	ГПМК без ЦД		
рН	7,22±0,001	7,11±0,001 *	6,82±0,002 *#@	6,33±0,003 *@	7,11±0,001 *	6,51±0,001 *@	
ДК (мкмоль/г тканини)	1,08±0,03	1,99±0,05 (+84,2 %) *#	2,76±0,06 (+155,6 %) *#@	3,59±0,04 (+232,4 %) [+80 %] *@	2,3±0,043 (+113,0 %) *	3,39±0,04 (+213,9 %) *@	
ТК (мкмоль/г тканини)	0,41±0,01	1,01±0,02 (+146,3 %) *#	1,93±0,05 (+370,7 %) *#@	2,20±0,03 (+436,5 %) [+117,8%] *@	1,68±0,06 (+309,8 %) *	2,16±0,05 (+426,8 %) *@	
МА (мкмоль/г тканини)	0,55±0,03	1,13±0,02 (+105,5 %) *#	1,86±0,05 (+238,2 %) *#@	2,27±0,05 (+312,7 %) [100,9 %] *@	1,90±0,06 (+245,5 %) *	2,24±0,024 (+307,3 %) *@	Не визначали
АФГ (у.о./г білка)	6,03±0,12	10,78±0,46 (+78,8 %) *#	13,78±1,38 (+128,5 %) *#@	16,19±0,74 (+168,5 %) [50,2 %] *@	16,21±0,53 (+168,8 %) *	15,75±0,15 (+161,2 %) *@	(летальність 100%)
КФГ (у.о./г білка)	8,33±0,07	16,47±0,45 (+97,7 %) *	16,41±0,14 (+97,0 %) *	17,0±0,74 (+104,1%) [-3,2 %] *	20,7±0,67 (+148,5%) *	21,43±0,80 (+157,3 %) *@	
СОД (у.о./мгбілка/хв)	259,39±3,2	104,86±2,41 (-59,6 %) *	103,54±1,5 2(-60,1 %)*	96,35±2,75 (-62,9 %) [-8,1 %] *	76,44±3,55 (-70,5 %) *	86,15±2,45 (-66,8 %) *@	
Каталаза (мкат/мг білка/хв)	15,26±0,62	6,15±0,24 (-59,6 %) *#	7,29±0,20 (-52,2 %) *#@	3,49±0,18 (-77,1 %) [-43,3 %] *@	5,34±0,15 (-65,0 %) *	4,97±0,22 (-67,4 %) *@	
ГПР (мкмоль/мг білка/хв)	71,70±1,02	62,69±0,93 (-12,6 %) *#	61,59±1,63 (14,1 %) *#	32,64±1,04 (-54,5 %) [-47,9 %] *@	42,01±1,46 (-41,4 %) *	36,43±0,94 (-49,2 %) *@	

Примітка. 1. ЦД – цукровий діабет, ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; 2.* – $p \leq 0,05$ відносно псевдооперованих тварин без ЦД; 3. # – $p \leq 0,05$ відносно щурів з церебральною ішемією на тлі ендокринопатії; 4. @ – $p \leq 0,05$ відносно псевдооперованих щурів із ЦД; 5. ДК – дієнові кон'югати; 6. – ТК – триенкетони; 7. МА – малоновий альдегід; 8. АФГ – альдегідфенілгідрозони; 9. КФГ – карбоксилфенілгідрозони; 10. СОД – супероксиддисмутаза; 11. ГПР – глутатіонпероксидаза

була в середньому в 1,3 раза вища, ніж у псевдооперованих тварин без ЦД. Вихідний рівень глюкози у щурів з ЦД на 10-й день ендокринопатії вірогідно вище за фоновий у 1,75 раза, а наприкінці 1-ї доби судинно-мозкової катастрофи він збільшився вже в 1,84 раза. На негативний вплив надмірної гіперглікемії в умовах ГПМК на тлі ЦД, яка спостерігається в даному випадку, опосередковано вказує 100% летальність тварин на 4-у добу ішемії.

На тлі алоксанового ЦД у головному мозку спостерігалися значні порушення енергетичного

метаболізму з максимумом на 4-у добу (табл. 3). У зазначений період вірогідно знижувався вміст АТФ та АДФ (у середньому відповідно на 68,0 % та 56,6 %) на тлі підвищення АМФ у середньому на 183,5 % відносно нормоглікемічних тварин. Останнє, очевидно, пов'язано з порушенням ресинтезу АТФ за тяжкої церебральної гіпоксії.

Виснаження енергетичних ресурсів у головному мозку щурів із ЦД супроводжувалось активацією анаеробного шляху метаболізму глюкози – гліколізу. Достовірно зростав (у середньому на 400 %) вміст лактату при зниженні (у серед-

ньому на 63,3 % та 70,8 % відповідно) пірувату і малату відносно псевдооперованих щурів, що свідчить про метаболічний ацидоз та зменшення обмінної потужності циклу Кребса в ішемізованому мозку.

ГПМК у нормоглікемічних тварин також супроводжувалося суттєвими змінами в енергетичних процесах головного мозку. На 4-у добу каротидної оклюзії в цієї групи щурів відмічалось вірогідне зниження вмісту АТФ та АДФ (відповідно на 56,0 % та 54,5 %) на тлі підвищення вмісту АМФ у середньому на 250 % відносно псевдооперованих тварин. Подібно до щурів із

ЦД при моделюванні ГПМК вказані зміни відбувалися на тлі паралельної активації гліколізу. На це вказує вірогідне зростання (у середньому на 521 %) вмісту лактату поряд із зменшенням (на 75,6 % та 74,9 % відповідно) вмісту пірувату і малату відносно псевдооперованих щурів. Аналогічні зміни в нейронах за даної патології спостерігали також інші дослідники [2].

ГПМК на тлі ЦД супроводжувалося ще більш тяжкими розладами вуглеводного та енергетичного обміну. Про це говорить, по-перше, летальність 100 % тварин на 4-у добу ГПМК в умовах ЦД. По-друге, вже через 24 год у тварин

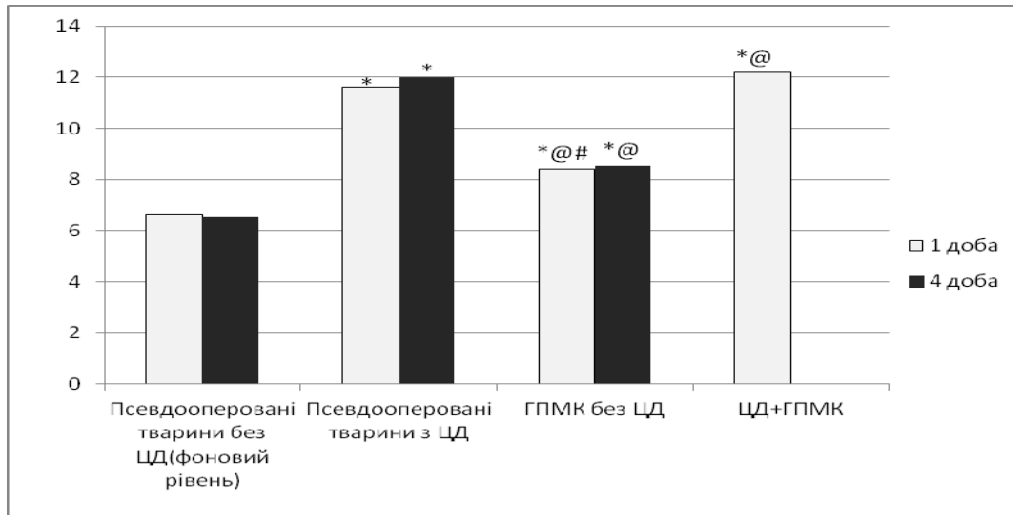


Рис. 1. Динаміка рівня глікемії у щурів із моделлю цукрового діабету (ЦД), із гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) без ЦД та за його наявності (M±m, n=7)

Примітка. 1. * – $p \leq 0,05$ відносно псевдооперованих тварин без ЦД; 2. # – $p \leq 0,05$ відносно щурів з церебральною ішемією на тлі ендокринопатії; 3. @ – $p \leq 0,05$ відносно псевдооперованих щурів із ЦД; 4. По осі ординат – глюкоза крові, ммоль/л

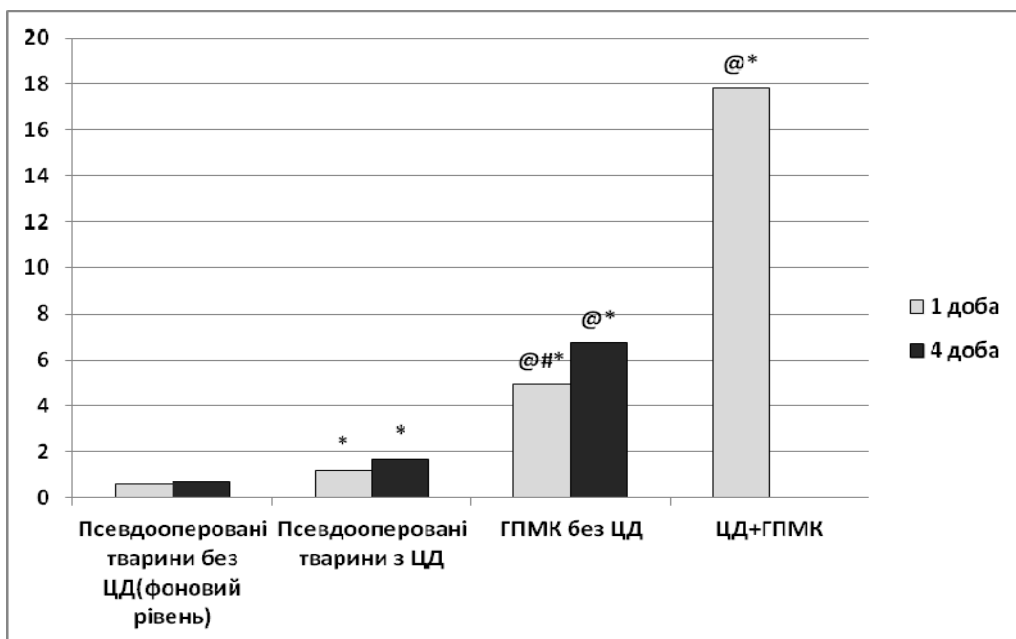


Рис. 2. Динаміка активності нейрон-специфічної енoлази у венозній крові сагітального синуса головного мозку щурів із моделлю цукрового діабету (ЦД), з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) без та на тлі ЦД (M±m, n=7)

Примітка. 1. * – $p \leq 0,05$ відносно псевдооперованих тварин без ЦД; 2. # – $p \leq 0,05$ відносно щурів із церебральною ішемією на тлі ендокринопатії; 3. @ – $p \leq 0,05$ відносно псевдооперованих щурів із ЦД; 4. По осі ординат – нейрон-специфічна енoлаза, нг/мл

із комбінованою патологією (ЦД + ГПМК) дефіцит макроергів (АТФ та АДФ), пірувату та мала-ту становив 4,6; 13,7; 10,5 % та 38 % порівняно з тваринами лише з моделлю ЦД ($p \leq 0,05$). При цьому надлишок АМФ та лактату становив у середньому 11,0% та 16,0% ($p \leq 0,05$).

Моніторинг рН крові сагітального синусу у всіх групах тварин підтвердив, що ЦД, ізольована церебральна ішемія та ішемія мозку на тлі ЦД супроводжується розвитком метаболічного ацидозу: вже на 1-у добу спостерігалось зменшення рН відповідно на 0,11; 0,4 та 0,89 (табл. 4).

Досліджуваним патологічним станам притаманні негативні зміни енергетичного обміну нейронів з активацією ПОЛ та ОМБ, що виникають та нарастають на тлі пригнічення власної АОС (табл. 4). Так, на 10-у добу ЦД (1-а доба після псевдооперації) у щурів спостерігалось вірогідне підвищення ДК, ТК, МА, АФГ та КФГ відносно псевдооперованих нормоглікемічних тварин у середньому відповідно на 84,2; 146,3; 105,5; 78,8 % та 97,7 %. Такий досить інтенсивний розвиток оксидативного стресу в умовах ЦД може бути пов'язаний із пригніченням ферментативної ланки антиоксидантного захисту. На користь такого твердження вказує вірогідне зменшення в головному мозку активності СОД та каталази в середньому відповідно на 59,6 % і ГПР на 12,6 %. Досліджувані показники мали негативну динаміку впродовж наступних трьох діб: на 14-у добу ЦД (відповідно 4-а доба після псевдооперації) рівні ДК, ТК, МА, АФГ та КФГ збільшилися у середньому ще на 28,8; 163,5; 140; 90 % та 51,1 %, поряд із зниженням активності СОД та ГПР відповідно на 10,9 % та 28,8 % ($p \leq 0,05$). В умовах ГПМК без ендокринопатії та на тлі ЦД зміни балансу ПОЛ-ОМБ/АОС мали подібний характер та динаміку, однак проходили більш інтенсивно, особливо при поєднанні церебральної ішемії та ЦД. Зіставлення показників у тварин із ЦД та ЦД+ГПМК свідчить, що вже на 1-у добу після моделювання інсульту (11-а доба ЦД) рівні ДК, ТК, МА та АФГ вірогідно підвищилися в середньому на 80, 117,8, 100,9 % та 50,2 %, а активність каталази та ГПР зменшилась на 43,3 % та 47,9 % ($p \leq 0,05$) відносно тварин лише з ЦД.

Отже, церебральна ішемія на тлі ЦД проходить менш сприятливо, супроводжується сильнішим виснаженням енергетичних ресурсів, розвитком ацидозу, активацією процесів ПОЛ, ОМБ та пригніченням АОС.

Інтегративним показником деструктивних змін у головному мозку щурів у всіх модельованих варіантах цереброваскулярної недостатності можна вважати активність NSE (рис. 2). В умовах розвитку ЦД активність цього маркера поступово підвищувалась і на 4-у добу спостереження (14-а доба ЦД) була вірогідно в 1,38 раза вищою за таку в групі псевдооперованих тварин без ендокринопатії. Церебральна ішемія призвела до більш значного підвищення активності NSE – у вказаний період вона зросла відносно фонового

рівня в 9,61 раза, а у випадку моделювання ГПМК на тлі ЦД вже на 1-у добу спостереження (11-а доба ЦД) відповідно у 28,74 раза ($p < 0,001$).

Таким чином, дослідження тяжкості метаболічних змін у головному мозку щурів в умовах алоксанового ЦД, при ізольованій ГПМК та, відповідно, змодельованій на тлі вже існуючого ЦД показало, що ЦД сприяє розвитку цереброваскулярної недостатності в досить короткий термін. ГПМК, яке виникає на тлі ЦД, проходить більш тяжко і має менш сприятливий прогноз.

Висновки

1. Модель алоксанового цукрового діабету в щурів супроводжується зменшенням кровопостачання головного мозку, погіршенням церебрального енергетичного метаболізму, розвитком ацидозу, оксидативного стресу та підвищеною деструкцією нейронів.

2. Білатеральна каротидна оклюзія на 10-й день моделі алоксанового цукрового діабету являє собою найбільш тяжкий варіант гострого порушення мозкового кровообігу за сукупністю метаболічних порушень, деструкції нейронів та летальності тварин. Цю модель доцільно використовувати для досліджень ефективності лікарських засобів церебропротекторної дії.

Перспективи подальших досліджень. З огляду на особливо частий розвиток ГПМК на тлі ЦД дана модель може бути рекомендована для патофізіологічних досліджень і поглибленого фармакологічного вивчення нейропротекторів.

Література

1. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-46.
2. Беленичев И.Ф. Фармакологическая коррекция поврежденной нейронной сенсомоторной зоны фронтальной коры в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения / И.Ф. Беленичев, С.В. Горбачева, В.В. Дунаев // Эксперим. и клин. фармакол. – 2007. – Т. 70, № 6. – С. 13-16.
3. Вінничук С.М. Гострий ішемічний інсульт / С.М. Вінничук, М.М. Прокопів. – К.: Наукова думка, 2006. – 288 с.
4. Дзяк Л.А. Эффективность применения Кавинтона в лечении церебральных ишемий, обусловленных патологией магистральных сосудов головы / Л.А. Дзяк, Н.П. Бехтерева, Н.В. Шемякина // Междунар. неврол. ж. – 2006. – № 2 (6). – С. 116-122.
5. Захарова Н.В. Тонкослойная хроматография нуклеотидов эритроцитов на пластинах Силуфол / Н.В. Захарова, В.И. Рубин // Лаб. дело. – 1980. – № 12. – С. 735-738.
6. Зербіно Д.Д. Гострі порушення мозкового кровообігу у чоловіків віком до 50 років: етіологія та морфогенез / Д.Д. Зербіно, Н.З. Гринчишин,

- I.X. Цюк // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 1 (63). – С. 83-87.
7. Коган В.С. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов / Коган В. С., Орлов О.Н., Прилипко Л.Л. – М.: Медицина, 1988. – 287 с.
 8. Леньков О.М. Перекисне окиснення ліпідів та антиоксидантний захист у корі головного мозку і гіпокампі за умов двобічної каротидної ішемії-реперфузії при експериментальному цукровому діабеті в самців-щурів / О.М. Леньков // Клін. та експерим. патол. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 44-46.
 9. Нейронспецифические белки – маркеры энцефалопатии при тяжелой сочетанной травме / Е.В. Григорьев, Г.В. Вавин, Т.Г. Гришанова [и др.] // Мед. неотложных состояний. – 2010. – № 2 (27). – С. 72-76.
 10. Продукти вільнорадикального окиснення та методи їх ідентифікації (огляд літератури) / І.Ф. Беленічев, Е.Л. Левицький, Ю.І. Губський [та ін.] // Совр. пробл. токсикол. – 2002. – № 4. – С. 9-14.
 11. Прохорова М.И. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Прохорова М.И. – Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.
 12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. Р.У. Хабриева. – [2-е изд., перераб. и доп.]. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
 13. Ткачук О.В. Морфофункціональний стан острівців підшлункової залози щурів із поєднаним впливом цукрового діабету та ішемії-реперфузії / О.В. Ткачук // Бук. мед. вісник. – 2011. – Т. 15, № 3 (59). – С. 102-105.
 14. Церебропротективные эффекты антиоксидантов при нейродеструктивных нарушениях, обусловленных токсическим действием кислородных радикалов / В.В. Дунаев, Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев [и др.] // Соврем. пробл. токсикол. – 2004. – № 1. – С. 7-14.
 15. Anand N. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review / N. Anand, L. G. Stead // Cerebrovasc. Dis. – 2005. – Vol. 20, № 4. – P. 213-219.
 16. Dave K.R. Effect of alloxan-induced diabetes on serum and cardiac butyrylcholinesterases in the rat / K.R. Dave, S.S. Katyare // J. of Endocrinology. – 2002. – Vol. 175, № 1. – P. 241-250.
 17. Halliwell B. Free radicals in biology and medicine / Halliwell B., Gutteridge J.M. – Oxford: Clarendon Press, 1985. – 346 p.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ФОНЕ АЛЛОКСАНОВОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА: ХАРАКТЕРИСТИКА МОДЕЛИ

В.В. Шведский, А.А. Ходаковский

Резюме. Изучены метаболические и деструктивные изменения в головном мозге животных с моделью аллоксанового сахарного диабета, моделью двухсторонней каротидной окклюзии, церебральной ишемии на фоне сахарного диабета. Аллоксановая модель является триггерным фактором быстрого развития цереброваскулярной недостаточности. Острое нарушение мозгового кровообращения на фоне эндокринопатии протекает тяжелее и прогностически менее благоприятно. Билатеральную каротидную окклюзию на фоне сахарного диабета целесообразно использовать для углубленного исследования потенциальных нейропротекторов.

Ключевые слова: эксперимент, церебральная ишемия, сахарный диабет.

EXPERIMENTAL DISORDER OF CEREBRAL CIRCULATION WITH UNDERLYING ALLOXAN DIABETES MELLITUS: A CHARACTERISTIC OF THE MODEL

V.V. Shvedskiy, O.A. Khodakivskiy

Abstract. The authors have studied the severity of metabolic and destructive changes in the brain of animals with a model of alloxan diabetes mellitus, a model of bilateral carotid occlusion, cerebral ischemia with underlying diabetes. It has been established that the alloxan model of diabetes mellitus is a trigger factor of the development of cerebrovascular insufficiency in the shortest possible period of time. Acute stroke against a background of this endocrinopathy proceeds more severely and has a less favourable prognosis. It is expedient to use bilateral carotid occlusion with underlying diabetes mellitus for an in-depth research of potential neuroprotective agents.

Key words: experiment, cerebral ischemia, diabetes mellitus

National Pharmaceutical University (Kharkiv),
National Pyrohov Memorial Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – проф. І.І.Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 1 (61). – P. 150-156

Надійшла до редакції 25.10.2011 року