



А.Г. Белякова

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДЕЙСТВИЯ L-ЛИЗИНА ЭСЦИНАТ И КОНТРИКАЛА НА КРОВОТОК И МОРФОЛОГИЮ СОСУДОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ БОДРСТВУЮЩИХ КРОЛИКОВ ПРИ ОБЩЕЙ ВИБРАЦИИ

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: вибрация, мозговое кровообращение, L-лизина эсцинат, Констрикал.

В хронических экспериментах на бодрствующих кроликах с вживленными в кору больших полушарий, таламус и гипоталамус электродами методом водородного клиренса установлено, что общая широкополосная вибрация вызывает замедление мозгового кровотока. L-лизина эсцинат препятствует изменению кровотока в гипоталамусе, вызывает рост в коре и незначительное снижение в таламусе. Констрикал обеспечивает абсолютный рост кровотока во всех исследованных структурах. В острых экспериментах на ненаркотизированных кроликах общая широкополосная вибрация вызывает спазм артериол и расширение венул в гистологических препаратах. По данным гистологических исследований, L-лизина эсцинат лучше Констрикала предупреждает изменения в сосудистом русле.

А.Г. Белякова

Порівняльна оцінка дії L-лізину есцинат і Констрикалу на кровотік і морфологію судин головного мозку ненаркотизованих кролів при загальній вібрації

Ключові слова: вібрація, мозковий кровообіг, L-лізину есцинат, Констрикал.

У хронічних експериментах на ненаркотизованих кролях з імплантованими в кору великих півкуль, таламус і гіпоталамус електродами методом водневого кліренсу встановлено, що загальна широкопasmовна вібрація викликає уповільнення мозкового кровотоку. L-лізину есцинат запобігає зміні кровотоку в гіпоталамусі, викликає зростання в корі та незначне зниження в таламусі. Констрикал забезпечує абсолютний ріст кровотоку у всіх досліджених структурах. У гострих експериментах на ненаркотизованих кролях загальна широкопasmовна вібрація викликає спазм артеріол і розширення венул у гістологічних препаратах. За даними гістологічних досліджень, L-лізину

А.Г. Белякова

Comparison of L-lysine aescinat and Contrycal influence on blood flow and morphology of brain vessels in conscious rabbits in conditions of general vibration

Key words: vibration, brain circulation, L-lysine aescinat, Contrycal.

Chronic experiments on conscious rabbits with electrodes implanted into the cerebral hemispheres cortex, thalamus and hypothalamus were made. By hydrogen clearance method it was established that broad-band vibration causes slowing down of cerebral blood flow. L-lysine aescinat prevents changing of blood flow in hypothalamus, causes growth in the brain cortex and not insignificant lowering in thalamus. Contrycal provides absolute increase of blood circulation in all structures that were studied. In acute experiments on conscious rabbits broad-band vibration causes spasm of arterioles and dilation of veins. According to histologic data L-lysine aescinat prevents changes in the bloodstream better than Contrycal.

Вибрация представляет собой сложный колебательный процесс в широком диапазоне частот, возникающий в результате передачи колебательной энергии от какого-то источника в твердом теле. Механические вибрации возникают практически во всех механизмах с разными амплитудами и присутствующими частотами, поэтому они могут быть моно-, би- и полигармонические, случайные с широким диапазоном частот. В городах источником вибрации служат в первую очередь транспорт и некоторые производства. Наиболее распространены виброопасные профессии в добывающей промышленности, машиностроении и в лесозаготовительной промышленности [9]. При воздействии вибрации на организм важную роль играют анализаторы ЦНС: вестибулярный, кожный и др. аппараты.

В специализированной литературе представлены в основном данные об отдаленных последствиях вибрации в виде влияния на опорно-двигательный аппарат и периферические нервы. В то же время, большое значение имеет снижение

работоспособности непосредственно во время действия вибрации, которое в значительной степени обусловлено нарушениями мозгового кровообращения. Одной из главных проблем фармакотерапии как вибрационной болезни от длительного действия вибрации, так и при однократном ее влиянии является церебральный ангиодистонический синдром в виде стойкого [11]. Попытки его устранения с помощью сосудорасширяющих средств, включая ганглиоблокаторы, оказались безуспешными [1]. Более того, исследование при вибрации средств метаболической коррекции пикамилона и тиотриазолина показало, что они уменьшают гипоксию, но усиливают ангиоспазм [10].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На основании экспериментальной оценки цереброваскулярных и церебропротекторных эффектов L-лизина эсцината и Констрикала в условиях моделирования на кроликах общей широкополосной вибрации обосновать целесообраз-



ность их применения для профилактики возникающих нарушений мозгового кровообращения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общую широкополосную вибрацию (ОШВ) воспроизводили с помощью сконструированного в нашей лаборатории специального стенда [12]. При определении характеристик вибростенда с помощью виброшумомера ВШВ-003-М2 по ГОСТ 12.1.012-90 и 12.1.050-86 выявлено, что шум и вибрация вибростенда являются широкополосными. Уровень шума не превышает предельно допустимый для людей, профессионально не связанных с постоянными источниками шума. Уровень вибрации на средних и высоких частотах (от 8 гц и выше) превышает предельно допустимый уровень для работников, не связанных с постоянными источниками вибрации, но не превышает предельный уровень для тех, у кого вибрация является профессиональной вредностью.

Для определения объемной скорости локального кровотока, реактивности сосудов, напряжения кислорода в структурах мозга коры больших полушарий, таламуса и гипоталамуса использовали игольчатые платиновые электроды. Имплантацию электродов в мозг осуществляли через трепанационные отверстия методом стереотаксиса под этаминал-натриевым наркозом (40 мг/кг внутривенно) за 3 недели до начала исследований. Координаты необходимых структур мозга находили согласно атласу стереотаксических исследований на мозге кролика [18]. Изучение объемной скорости локального кровотока (КТ) осуществляли методом регистрации клиренса водорода [6]. Насыщение мозговой ткани водородом проводили с помощью ингаляции 5% смеси водорода (из электрохимического генератора водорода СГС-2) и воздуха в течение 40–60 с через маску, сконструированную в нашей лаборатории. Измерение скорости клиренса водорода осуществляли полярографическим методом с помощью приборов «Физиоблок-01» и светолучевого осциллографа с регистрацией на ультрафиолетовой бумаге; полученные данные вычисляли в мл/минуту•100 г ткани по известной формуле [16].

Сразу после прекращения 8-часового воздействия животных забивали путем декапитации. Препараты фиксировали в 4% растворе параформалина. Кусочки, содержащие исследуемые структуры (сенсомоторная кора больших полушарий, вентролатеральные отделы таламуса, гипоталамус, ствол на уровне

латеральных углов ромбовидной ямки, мозжечок), после обезжиривания и обезжиривания, удаления остатков фиксатора и уплотнения заливали в парафиновые блоки. Гистологические срезы, нарезанные на микротоме МС-2 толщиной до 10 мкм, окрашивали гематоксилин-эозином и толуидиновым синим по Нисслю [8]. Полученные препараты исследовали и фотографировали на цифровом световом микроскопе фирмы Olimpus.

В качестве потенциального церебропротектора изучали препарат L-лизина эсцинат производства «Артериум» (Украина). 0,1 % раствор препарата вводили в краевую вену уха кролика из расчета 0,15 мг/кг непосредственно перед началом действия вибрации, сразу после регистрации контрольных значений. Второй препарат – Контрикал (AWD pharma) – известный ингибитор ферментов протеолиза исследовался в дозе 1000 ЕД/кг. Далее проводили динамическую регистрацию показателей. Статистическую обработку проводили с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ОШВ вызывает спазм артериол и расширение венул в гистологических препаратах. В результате снижается перфузионное давление и методом водородного клиренса определяется замедление локального кровотока во всех исследованных структурах (табл. 1). По данным гистологических исследований, L-лизина эсцинат лучше Контрикала предупреждает изменения в сосудистом русле. В то же время, Контрикал лучше восстанавливает объемную скорость локального кровотока (табл. 2) [2–4].

Констрикция артериол под действием виброускорений обусловлена снижением продукции окиси азота и ростом выделения эндотелина-1 в эндотелии. Вены на раздражение виброускорениями традиционно отвечают дилатацией. В результате снижается перфузионное давление и замедляется кровоток. L-лизина эсцинат, повышая активность NO-синтетазы, снижает тонус артериол [2]. Еще более значимым для восстановления гемодинамики является венотонический эффект препарата, обусловленный стимуляцией синтеза простагландина F_{2a} .

Согласно жидкокристаллической теории, виброускорения, оказывая повреждающее действие на жидкокристаллические структуры эндотелия сосудов, нарушая функцию α_2 -адренорецепторов, повышают содержание тромбомодулина,

Таблица 1

Динамика объемной скорости локального мозгового кровотока бодрствующих кроликов при общей широкополосной вибрации без применения препаратов

Структура мозга	n	Показатель	Средние исходные значения	Изменения показателя в ±% к исходному уровню, принятому за 100%		
				30 мин	60 мин	120 мин
Кора	10	M	46,22	-18,51	-13,14	-11,68
		±m	2,31	1,58	1,49	1,31
		P		<0,01	<0,01	<0,01
Таламус	10	M	44,13	-7,44	2,57	-4,64
		±m	5,02	1,35	3,47	2,42
		P		<0,01	>0,5	>0,1
Гипоталамус	11	M	38,22	-16,00	-9,47	-9,82
		±m	2,03	1,24	1,13	1,53
		P		<0,01	<0,01	<0,01



Динамика объемной скорости локального мозгового кровотока бодрствующих кроликов при общей широкополосной вибрации на фоне действия препаратов

Структура мозга	n	Показатель	Средние исходные значения	Изменения показателя в $\pm\%$ к исходному уровню, принятому за 100%		
				30 мин	60 мин	120 мин
L-лизина эсцинат						
Кора	9	M	46,22	+3,82	+3,12	+6,48
		$\pm m$	2,31	1,84	1,07	0,89
		P		>0,1	<0,05	<0,01
Таламус	10	M	44,13	+0,9	-5,24	-7,65
		$\pm m$	5,02	2,21	1,03	1,29
		P		>0,5	<0,01	<0,01
Гипоталамус	10	M	38,22	+8,12	-2,31	+0,30
		$\pm m$	2,03	4,51	3,09	2,40
		P		>0,1	>0,5	>0,5
Контрикал						
Кора	10	M	46,22	+5,66	+4,27	+5,96
		$\pm m$	2,31	1,90	1,94	1,81
		P		<0,05	>0,1	<0,01
Таламус	11	M	44,13	+3,06	+2,58	+6,29
		$\pm m$	5,02	2,17	2,38	2,36
		P		>0,25	>0,5	<0,05
Гипоталамус	10	M	38,22	+10,17	+11,17	+10,69
		$\pm m$	2,03	2,03	2,27	2,45
		P		<0,01	<0,01	<0,01

эндотелина-1, пептида, связанного с геном кальцитонина, и способствуют дефициту NO [17,19]. В результате, как согласно сведениям специализированной литературы [2], так и по результатам наших исследований, наблюдается сужение сосудов и замедление КТ в наиболее интенсивно кровоснабжаемых структурах мозга коре и гипоталамусе. В таламусе, содержащем преимущественно белое вещество и имеющем менее развитое кровоснабжение, наоборот, наблюдается прирост кровотока за счет перераспределения крови.

Данные гистологических исследований показывают, что спазмом на виброускорения реагируют преимущественно артериолы, в то время как вены, наоборот, расширяются. Такие различия в реакции сосудов мозга вполне закономерны с точки зрения их морфофункциональной гетерогенности: крупные и среднемозговые артерии традиционно отвечают на раздражение сужением, а глиальные артерии и вены расширяются. Но все это способствует не только уменьшению притока крови к структурам мозга, но и нарушению гемодинамики со снижением оттока крови из полости черепа и ростом внутричерепного давления [7].

Приведенные данные указывают на необходимость при выборе фармакологической коррекции сочетать сосудорасширяющее влияние на артериолы с венотоническим.

Поэтому наличие венотонического действия у L-лизина эсцината является одним из аргументов в пользу его изучения при ОШВ [13]. В проведенных исследованиях L-лизина эсцинат препятствовал замедлению локального мозгового кровотока в коре больших полушарий и гипоталамусе, вызывая в коре абсолютный рост показателя.

Еще более выраженный протекторный эффект в отношении замедления локального мозгового КТ при общей широкополосной вибрации проявил Контрикал, под действием которого не только полностью устранялось уменьшение показателя, но и наблюдали его абсолютный рост во всех исследованных структурах. Положительное влияние Контрикала при нарушениях мозгового кровообращения

в клинике связывают с ингибированием калликреина, а также тканевого и плазменного кинина [5,14]. Показано также, что Контрикал препятствует расширению сосудов мозговой оболочки, вызванное калликреином [15]. Так как эти сосуды традиционно отвечают на раздражение расширением, можно предположить, что позитивный эффект обоих препаратов на объемную скорость локального мозгового кровотока связан не столько с расширением суженных сосудов, сколько с нормализацией тонуса расширенных. В результате этого восстанавливается гемодинамика, а вместе с ней перфузионное давление и отток крови из полости черепа.

ВЫВОДЫ

2-часовое действие общей широкополосной вибрации уменьшает объемную скорость локального мозгового кровотока у бодрствующих кроликов в коре и гипоталамусе. После 8-часового воздействия вибрации гистологически определяется спазм артериол и расширение венул.

L-лизина эсцинат (0,15 мг/кг) уменьшает замедление кровотока в гипоталамусе и вызывает абсолютный рост этого показателя в коре больших полушарий, а Контрикал (1000 ЕД/кг) обеспечивает абсолютный рост кровотока во всех исследованных структурах.

L-лизина эсцинат и Контрикал не только представляют интерес для дальнейшего изучения в качестве средств профилактики цереброваскулярных нарушений, вызванных общей вибрацией, но и имеют в этом направлении перспективы практического применения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев С.В. Гигиена Труда: Учебник для санитарно-гигиенических факультетов медицинских институтов / С.В. Алексеев, В.П. Усенко. – М.: Медицина, 1988. – 576 с.
2. Белякова А.Г. Вплив L-лізину есцинату та контрикалу на гістологічні зміни в мозку ненаркотизованих кроликів при моделюванні дії загальної вібрації / А.Г. Белякова, І.Д. Савегін, Б.А. Насібулін // Вісник морфології. – 2008. – Т. 14, №2. – С. 324–328.



3. *Белякова А.Г.* Протекторное действие контрикала при нарушениях кровоснабжения и кислородного баланса мозга, вызванных действием общей широкополосной вибрации / *А.Г. Белякова, И.Д. Сапегин* // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского, 2008. – Т. 144, Ч. III. – С. 7–11.
4. *Белякова А.Г.* Протекторное действие L-лизина эсцината при нарушениях кровоснабжения и кислородного баланса мозга, вызванных общей широкополосной вибрацией / *А.Г. Белякова, И.Д. Сапегин* // Медицина сегодня и завтра. – 2008. – №1. – С. 11–15.
5. *Валеев Е.К.* Роль кининов в патогенезе черепно-мозговой травмы и обоснование корригирующей антипротеолитической терапии / *Е.К. Валеев, А.П. Цибулькин, С.М. Райзман* // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. –1988. – №1. – С. 7–11.
6. *Демченко И.Т.* Измерение органного кровотока с помощью водородного клиренса / *И.Т. Демченко* // Физиол. ж. СССР. –1981. – Т. 67, №1. – С. 178–183.
7. *Демченко И.Т.* Кровоснабжение бодрствующего мозга / *И.Т. Демченко*. – Л.: Наука, 1983. – 173с.
8. *Меркулов Г.А.* Курс патогистологической техники / *Г.А. Меркулов*. – Л.: Медицина, 1969. – 340 с.
9. *Суворов Г.А.* Анализ заболеваемости вибрационной болезнью в машиностроении / *Г.А. Суворов, О.К. Кравченко, А.Е. Ермоленко* // Гигиена труда и профессиональные заболевания. –1990. – №7. – С. 35–39.
10. *Сапегин И.Д.* Вплив пікамілону на кровопостачання та кисневий баланс мозку під час моделювання дії загальної вібрації / *И. Д. Сапегин* // Ліки. – 2000. – №1–2. – С. 20–23.
11. *Сапегин И.Д.* Фармакологическая профилактика цереброваскулярных нарушений при комбинированном действии общей вибрации и укачивания (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.05/ Сапегин Игорь Дмитриевич. – К., 2003. – 39 с.
12. *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.
13. Venotonic activity of escin on the human saphenous vein / *F. Annoni, A. Mauri, F. Marincola, L. F. Resele* // *Arzneim.L Forsch.* – 1979. – V. 29, №4. – P. 672–675.
14. *Chan H.* Expression and characterization of human tissue kallikrein variants / *H. Chan, E.B. Springman, J.M. Clark* // *Protein Expr Purif.* – 1998. – V. 12, №3. – P. 361–370.
15. *Kamitani T.* Evidence for a possible role of the brain kallikrein-kinin system in the modulation of the cerebral circulation / *T. Kamitani, M.H. Little, E.F. Ellis* // *Circ Res.* – 1985. – V. 57, №4. – P. 545–552.
16. *Lassen N.* Blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton-85 / *N. Lassen, D.N. Ingvar* // *Eyeprentia.* – 1961. – V. 17. – P. 42–45.
17. Effects of local vibration on the levels of plasma endothelin and nitric oxide in rabbits / *L. Lin, L. Wang, F. Zhu, X. Zeng* // *Wei Sheng Yan Jiu.* – 2000. – №1. – P. 10–11.
18. *Monier M.* Atlas for stereotaxis brain research on the conscious rabbit / *M. Monier, M. Gangloff*. Amsterdam: Elsevier– Publishing Company, 1961. – 145 p.
19. Current pathophysiological views on vibration-induced Raynaud's phenomenon / *Z. Stoyneva, M. Lyapina, D. Tzvetkov, E. Vodenicharov* // *Cardiovasc. Res.* – 2003. – V. 57, №3. – P. 615–624.

Сведения об авторе:

Белякова А.Г., доцент каф. фармакологии КГМУ им. С.И. Георгиевского.

Поступила в редакцию 09.11.2012 г.