дикального окисления (СРО) в крови больных. Это подтверждается увеличением на 32% и 146% высоты быстрой вспышки и светосуммы ХЛ в плазме. При травме наблюдается повышение уровня пероксинитрита в плазме крови, обладающего мощным цитотоксическим потенциалом, а также увеличение содержания нитрозогемоглобина и нитрозоглутатиона, как следствие повышенной продукции оксида азота. При этом наблюдается активация ПОЛ в плазме и МЭ. Содержание диеновых конъюгатов увеличивается на 39-96%, уровень малонового диальдегида возрастает на 35-42%, тогда как уровень конечных продуктов ПОЛ остается в пределах нормы.

На фоне интенсификации СРО в крови больных с травмой наблюдается активация СОД и каталазы, оксидазная активность ЦП не изменяется.

Таким образом, травма нижних конечностей приводит к развитию умеренного оксидативного стресса, проявляющегося в усилении СРО и напряжении компонентов антиоксидантной системы в крови.

Динамика формирования центральной нервной и мышечной систем в условиях длительной двигательной депривации

Васильев Ю.Г., Шумихина Г.В., Малков А.В., Багаутдинов И.Р., Вострухин Г.С.
Ижевская государственная сельскохозяйственная академия, Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск

Одним из важных направлений медицины и ветеринарии является проблема гиподинамии. Несмотря на многочисленные исследования в этом направлении, проблема и по настоящее время изучена далеко не в полном объеме. В связи с этим, целью исследования явился комплексный морфологический анализ развития нервной и мышечной системы.

Был применен комплекс гистологических, биохимических и морфометрических методик. Анализировались длиннейшая мышца спины и двуглавая мышца бедра, ядра спинного мозга, сегменты которых соответствуют зонам иннервации изученных мышц. Были исследованы белые крысы 1, 2, 6, 12 месяцев развития, находившиеся в условиях нарастающей хронической двигательной депривации и при нормальной активности. Применяемая модель гиподинамии моделировала условия стойлового и пастбищного содержания животных.

В результате исследования выявлено, что размеры и общий вес животных в контрольной и опытной группах у крысят к концу первого месяца жизни существенно не различались. Гистологическая структура мышц в опыте приближалась к контролю и соответствовала возрастной норме.

Двигательные, чувствительные и вегетативные ядра спинного мозга также характеризовались едиными закономерностями развития, как в контрольной, так и опытной группах. В целом к концу первого месяца ядра были сформированы молодыми нейронами. Морфологические типы нервных клеток хорошо идентифицировались. Нейроглия была достаточно дифференцирована. Нервные клетки в конце 1-го и 2-го месяца жизни уступали аналогичным нейронам в конце 12-го месяца в основном по размерам, числу отростков и степени развития дендритного дерева. Существенной особенностью являлась высокая степень васкуляризации спинного мозга, когда число сосудов микроциркуляторного русла и их удельная плотность у крысят в конце первого месяца постнатального онтогенеза достоверно выше, чем у половозрелых особей. С 6-ти месяцев можно наблюдать нарастающие различия в формировании организма в целом и исследуемых структур в частности. Наиболее существенны изменения у животных 12-ти месяцев постнатального онтогенеза. Так к кону первого года жизни достоверно различался общий вес, вес длиннейшей мышцы спины и двуглавой мышцы бедра в опыте и в контроле. Значимые отличия обнаруживаются в диаметре мышечных волокон. В опыте слабее выражены различия между оксидатичными, оксидативно-гликолитическими и гликолитическими волокнами, большой объем в обоих типах мышц занимают соединительнотканные структуры. Изменения при гиподинамии можно видеть и в эффекторных нейронах спинного мозга. Размеры корешковых нейронов передних рогов спинного мозга в опыте в среднем составляли 76,3 $\pm$ 1,8 мкм, а в контроле – 89,4 $\pm$ 2,1 мкм. В контроле была существенно выше степень развития дендритного дерева, число сосудов и удельные показатели их распределения в непосредственном окружении вокруг тела нервной клетки, нейроглиальное отношение.

Таким образом, в условиях умеренной хронической двигательной депривации крыс одним из ведущих повреждающих факторов в развитии можно считать ожирение. Это согласуется с многочисленными данными других исследователей, но наряду с ним существенным представляются нарушения в созревании скелетных мышц, что проявляется в низкой степени дифференцировки мышечных волокон, уменьшении диаметра мышечных волокон, преобладании соединительнотканных структур по сравнению с сократительными элементами мышц. Невысокая функциональная нагрузка на мышцы сопровождается изменениями в нейронах, непосредственно их контролирующих.

Математическое моделирование содержания глюкозы в центральной нервной системе в норме и при гипогликемии

Васильев Ю.Г., Соболевский С.А., Шумихина Г.В., Малков А.В., Берестов Д.С.
Ижевская государственная сельскохозяйственная академия, Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск

При изучении концентрации и транспорта глюкозы в головном мозге млекопитающих обнаруживается высокая степень вариабельности. Однако сведения о ее концентрации в тканевых структурах мозга носят усредненный характер, не отражающий данных об этом показателе в отдельных нейронах. В связи с этим, математическое моделирование транспорта

глюкозы в мозге имеет не только теоретическое, но и практическое значение.

При создании математической модели учитывались коэффициенты пассивной диффузии глюкозы через межклеточное вещество в соответствии с градиентом концентрации, активного трансэндотелиального транспорта и трансмембранного переноса в нервную клетку. Принимали к сведению данные о распределении проксимальных отрезков отростков и возможность диффузии глюкозы через них в тело нервной клетки; об уровне глюкозы в плазме крови приносящих сосудов и о ее снижении по мере активного всасывания по ходу сосудов; скорости метаболизма глюкозы отдельно в телах нейронов и нейропиле. Моделирование проводили на примере объемных реконструкции некоторых ядерных центров головного мозга собаки (мезэнцефалического и двигательного ядер тройничного нерва). Учитывалось среднее содержание глюкозы в ячейке объемом 1,25 х 10^{-7} мм^3. Моделирование осуществляли с помощью программы EXCEL. Сведения о методике расчета приведены в предшествующих работах (Ю.Г. Васильев, В.М. Чучков, 2003).

При экспериментальном определении концентрации глюкозы в плазме крови 5 собак в общей сонной артерии она в среднем составила (1,07 $\pm$ 0,06) $\cdot 10^{-6}$ г/мм^3, а во внутренней яремной вене - (0,78 $\pm$ 0,08) $\cdot 10^{-6}$ г/мм^3, что приближается к теоретическим прогнозам, полученным при расчете в математической модели. В результате была выяснена величина активного трансэндотелиального переноса глюкозы с учетом площади внутренней поверхности и скорости движения крови по совокупности микрососудов мозга.

Если содержание глюкозы в плазме крови артерий составляет (1,07 $\pm$ 0,06) $\cdot 10^{-6}$ г/мм^3, то на расстоянии 10 мкм ее уровень – 1,8-2$\cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм^3. Даже на значительном удалении от микрососудов понижение уровня глюкозы в межклеточном веществе не достигает в собственно белом веществе уровня критического снижения, уступая таковому в плазме крови в 2-2,5 раз, что согласуется с экспериментальными данными. Динамика изменений в зонах, прилежащих к телу нервной клетки, гораздо сложнее. В непосредственном окружении вокруг нейрона снижение происходит на 0,3-1,0$\cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм^3 на каждые 5 мкм. Это падение не компенсируется диффузией из нейропиля. Наиболее выражены признаки падения концентрации на расстоянии 25-30 мкм. Это приводит к невозможности равномерного активного всасывания глюкозы на удалении от микрососудов и неэффективности активной насосной функции клеточной мембраны нейрона на этих участках. Расстояние в 25 мкм от капилляра является критическим не для газообмена, а для обмена глюкозы. В цитоплазме и кариоплазме нейронов уровень от 0,24$\cdot 10^{-6}$ до 0,10$\cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм^3, то же время в удалении от микрососудов имеют место участки с 0,04 – 0,05$\cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм^3, что значительно уменьшает возможности компенсации. Области нейропиля, прилежащие к подобным участкам, также имеют крайне низкие концентрации мономера.

Гипогликемия в артериях до 0,5$\cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм^3, вызывающая возбуждение с активацией пищевого поведения, при максимальной концентрационной способности эндотелия приводит к существенным изменениям. Даже с учетом всех возможных способов транспорта глюкозы в тело нервной клетки недостаток глюкозы в межклеточных щелях обнаруживается уже на расстоянии 15-20 мкм от близлежащих микрососудов. В полтора-два раза увеличиваются диаметры участков в телах нервных клеток, где концентрация глюкозы падает до уровня 0,06-0,04$\cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм^3. В телах, особенно у нейронов, удаленных более 20 мкм от капилляров выявляется, грубое снижение до 0,02-0,04$\cdot$ 10^{-6} г глюкозы/мм^3, что позволяет обеспечить нейрон при прекращении внешнего поступления лишь на 1-2 секунды. Степень активного всасывания глюкозы, которая может осуществляться мембраной нейрона, без полного истощения содержания глюкозы в межклеточном веществе ограничена коэффициентом от 7$\cdot 10^{-10}$ до 0,3$\cdot 10^{-10}$ г/мм^2, а при увеличении этого показателя содержание углевода падает до нуля. Однако содержание глюкозы хоть и становится критическим, но не приводит к ее полному истощению и может быть компенсировано, в том числе и гликогенолизом.

Дальнейшее усиление гипогликемии в артерии до уровня 0,4$\cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм^3, известное, как грубо дезорганизующее функцию мозга, вплоть до комы, сопровождается следующими изменениями в рассматриваемой модели. В плазме крови в вене ее содержание падает до 0,11$\cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм^3, что резко должно затруднять всасывание в силу способности глюкозы связываться с высокомолекулярными соединениями плазмы. Уже в перикапиллярных пространствах содержание глюкозы падает до 1,1-0,4$\cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм^3, быстро убывая на удалении 10-15 мкм. Трансмембранный перенос нейроном глюкозы из межклеточного вещества снижается с 4$\cdot 10^{-10}$ до 0,03$\cdot 10^{-10}$ г/мм^2, так как уровень глюкозы в межклеточном веществе в крайних ячейках вокруг мембраны полностью истощается.

Однако такой уровень концентрации глюкозы мембраной нервной клетки приводит к значительному снижению ее концентрации в цитоплазме и кариоплазме. Так, в наиболее слабо обеспечиваемых глюкозой зонах тел нейронов содержание глюкозы снижается до 0,02-0,006$\cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм^3. С учетом используемого нами потребления равного, 8,346$\cdot 10^{-9}$ г глюкозы/мм^3$\cdot$сек, ее содержание должно полностью истощаться уже через 0,75 сек. Но такой уровень концентрации, по-видимому, и недостаточен для обеспечения эффективной энергопродукции в нервных клетках. В нейропиле имеются обширные дефицитарные по глюкозе участки диаметром 30-150 мкм, в которых содержание снижается до уровня предельно низких значений от 0 до 0,05-0,06$\cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм^3. Нейроны, удаленные более чем на 15 мкм от микрососудов, оказываются в условиях тотального недостатка рассматриваемого углевода. Падение глюкозы в их цитоплазме достигает 0,003-0,0005$\cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм^3. Фактически данная величина должна приводить к полному истощению запаса глюкозы уже через 1/3-1/20 сек после прекращения кровотока.

Таким образом, математическое моделирование транспорта глюкозы в мозговой ткани показывает несколько важных вещей. Нейроны, для того чтобы какая-то часть их поверхности могла в достаточном объеме осуществлять транспорт глюкозы, должны находиться не более 25 мкм от ближайшего микрососуда. При этом даже незначительное снижение уровня глюкозы до $0{,}7 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм^3, сопровождается формированием в нервных клетках участков, испытывающих недостаток глюкозы. Эти локальные зоны могут и не играть столь уж существенной роли, а последствия дефицита ликвидироваться путем перераспределения митохондрий в участки с высоким уровнем концентрации глюкозы. При снижении глюкозы в крови до $0{,}4 \cdot 10^{-6}$ г глюкозы/мм^3 ее недостаток становиться столь значительным, что часть нейропиля и отдельные нейроны оказываются в условиях весьма значительного снижения концентрации глюкозы. Это приводит к невозможности функционирования их на уровнях высокого энергопотребления и к глубоким нарушениям функции. Данные математической модели полностью согласуются с клиническими сведениями.

Результаты математического моделирования позволяют предполагать активную роль нейроглии в транспорте глюкозы, во всяком случае, в условиях ее дефицита. При глубоком дефиците глюкозы, приводящем к коме и прекоме, но не к гибели, отказ от данного показателя указывает на невозможность функционирования мозга вообще, что противоречит клиническим данным.

Литература

1. Васильев Ю.Г., Чучков В.М. Нейро-глиососудистые отношения в центральной нервной системе (морфологическое исследование с элементами морфометрического и морфологического анализа). Издательство АНК: Ижевск, 2003. – 164 с.

Роль свободнорадикального окисления в молекулярных механизмах патогенеза наркомании

Внуков В.В., Овсянников М.В., Масловский С.Л., Милютина Н.П.

Ростовский государственный университет, НИИ Биологии, Ростов-на-Дону

Изучали интенсивность свободнорадикальных процессов (СРП), активность антиоксидантной (АО) системы крови, а также стабильность и структурное состояние мембран эритроцитов больных опийной наркоманией до и после снятия абстинентного синдрома. Обследовано 30 пациентов в возрасте 17 – 25 лет с длительностью заболевания от 1 года до 10 лет. Комплексная терапия пациентов, страдающих опийной наркоманией, включала дезинтоксикационную терапию в сочетании с применением препаратов, снимающих проявления абстиненции. Интенсивность СРП оценивали методом индуцированной хемилюминесценции (ХЛ). Активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли по накоплению его молекулярных продуктов. Состояние компонентов АО – системы крови оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (Кат). О стабильности мембран эритроцитов судили по уровню внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ) и суммарной пероксидазной активности (СПА) в плазме крови. Структурное состояние мембран эритроцитов изучали с помощью флуоресцентного зонда пирена. Результаты исследования свидетельствуют, что в плазме крови больных опийной наркоманией наблюдается существенное повышение интенсивности свободно – радикального окисления до лечения. Интенсивность быстрой вспышки ХЛ в плазме крови больных до лечения увеличивается на 74 %, что указывает на повышенный уровень генерации активных форм кислорода (АФК) – $O_2^{\cdot-}$ и $^{\cdot}OH$, которые обладают цитотоксическим действием и способны инициировать ПОЛ. При этом светосумма ХЛ у пациентов до лечения повышается на 46 %. В состоянии абстиненции наблюдается повышение интенсивности ПОЛ в плазме крови больных опийной наркоманией, о чем свидетельствует накопление молекулярных продуктов ПОЛ. Уровень первичных продуктов ПОЛ – диеновых коньюгатов (ДК) до лечения изменяется незначительно по сравнению с контролем. Содержание вторичных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) в плазме в состоянии абстиненции повышено соответственно на 87%, а уровень шиффовых оснований – конечных продуктов ПОЛ – превышает норму на 71%. В условиях абстинентного синдрома аналогичная картина наблюдается и в эритроцитах больных опийной наркоманией. Содержание в эритроцитах ДК возрастает на 62%, уровень МДА увеличивается на 26%, а содержание ШО близко к контрольному уровню. Таким образом, до снятия абстиненции в крови больных опийной наркоманией наблюдается повышенная генерация АФК, обладающих широким спектром цитотоксического действия, и существенная интенсификация ПОЛ, продукты которого оказывают повреждающее действие на биополимеры (нуклеиновые кислоты, белки) и биологические мембраны. Это в конечном итоге способствует развитию многочисленных соматических нарушений в организме больных опийной наркоманией. При проведении исследования у больных опийной наркоманией было замечено, что на фоне усиления ПОЛ наблюдается нарушение синергизма функционирования сопряженных антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. При абстинентном синдроме в плазме наблюдается резкое возрастание супероксидгенерирующей активности (СГА) на 136%, а активность каталазы понижена на 65%. Можно полагать, что причина повышенной генерации супероксидного анион радикала заключается в том, что в плазме крови у больных опийной наркоманией повышен уровень свободного норадреналина и дофамина, которые подвергаются аутоокислению с образованием супероксидного анион радикала. А так же в результате дискоординации работы СОД и каталазы, это приводи к накоплению H_2O_2 и запуску свободно радикальных реакций Фентона, Габера – Вейска. В эритроцитах больных опийной наркоманией активность СОД, которая дисмутирует супероксидный анион – радикал с образованием H_2O_2, повышается на 67%, тогда как активность каталазы, расщепляющей перекись водорода, понижается