

12. Hayes J. D. Glutathione transferases / J. D. Hayes, J. U. Flanagan, I. R. Jowsey // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. – 2005. – Vol. 45. – P. 51–88.

13. On-line Mendelian inheritance in man [Electronic resource]. – Access mode : <http://www.omim.org/entry/134660?search=gstp1&highlight=gstp1>

14. A Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms / M. Arand, R. Muhlbauer, J. Hengstler [et al.] // Analytical biochemistry. – 1996. – Vol. 236, N 1. – P. 184–186.

15. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease / T. Ishii, T. Matsuse, S. Teramoto [et al.] // Thorax. – 1999. – N 54. – P. 693–696.

REFERENCES

1. Blum H.E. Hepatitis C: the current state of the problem. *Rosiyanskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2005; 15 (1): 20-25.

2. Pecic V., Stankovic-Djordjevic D., Nestorovic M., Radojkovic M., Marjanovic H., Ilic B. Hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis. *J. Buon* 2011; 16 (2): 277-281.

3. Chevaliez S., Pawlotsky J.M. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13 (17): 2461-2466.

4. Hadziyannis S.J., Sette H., Morgan T.R., Balan V., Diago M., Marcelin P., Ramadori G., Bodenheimer H., Bernstein D., Rizzetto M., Zeuzem S., Pockros P.J., Lin A., Ackrill A.M. Peginterferon-alpha2a and ribavirin com-

bination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-355.

5. Flori N., Funakoshi N., Duny Y., Valats J.C., Bismuth M., Christophorou D., Daurès J.P., Blanc P. Pegylated interferon- α 2a and ribavirin versus pegylated interferon- α 2b and ribavirin in chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Drugs.* 2013; 73 (3): 263-277.

6. Javier García-Samaniego, Miriam Romero, Rafael Granados, Remedios Alemán, Miguel Jorge Juan, Dolores Suárez, Ramyn Pérez, Gregorio Castellano, Carlos González-Portela. Factors associated with early virological response to peginterferon- α -2a/ribavirin in chronic hepatitis. *World J. Gastroenterol* 2013; 19 (12): 1943-1952.

7. Yang Z., Zhuang L., Yang L., Chen X. Efficacy and Tolerability of Peginterferon α -2a and Peginterferon α -2b, Both plus Ribavirin, for Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterol Res Pract.* 2013; 11: 215-218.

8. Lee S., Kim I.H., Kim S.H., Kim S.W., Lee S.O., Lee S.T., Kim D.G., Lee C.S., Choi C.S., Cho E.Y., Kim H.C. Efficacy and tolerability of pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin versus pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin in treatment-naive chronic hepatitis C patients. *Intervirology* 2010; 53 (3): 146-153.

9. Muhammad Imran, Sobia Manzoor, Javed Ashraf, Madiha Khalid, Muqddas Tariq, Hafiza Madeha Khaliq, Sikandar Azam. Role of viral and host factors in interferon based therapy of hepatitis C virus infection Imran et al. *Virology Journal* 2013; 10: 299.

10. Sang Hoon Park, Choong Kee Park, Jin Woo Lee, Young Seok Kim, Sook-Hyang Jeong, Yun Soo Kim, Ju Hyun Kim, Seong Gyu Hwang, Kyu Sung Rim, Hyung Joon Yim, Jae Youn Cheong, Sung Won Cho, June Sung Lee, Young Min Park, Jeong Won Jang, Chun Kyon Lee, Joo Hyun Shon, Jin Mo Yang, and Young Soo Ju. Efficacy and Tolerability of Peginterferon Alpha Plus Ribavirin in the Routine Daily Treatment of Chronic Hepatitis C Patients in Korea: A Multi-Center, Retrospective Observational Study. *Gut and Liver* 2012; 6 (1): 98-106.

11. Kuckes V.G., Sichev D.A., Ramenskaya G.V., Ignatyev I.V. Pharmacogenetics of biotransformation and drug transporters: from theory to practice. *Biomeditsina* 2007; 6: 29-47.

12. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione transferases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 2005; 45: 51-88.

13. On-line Mendelian inheritance in man. Access mode: <http://www.omim.org/entry/134660?search=gstp1&highlight=gstp1>.

14. Arand M., Muhlbauer R., Hengstler J., Jäger E., Fuchs J., Winkler L., Oesch F.A. Multiplex Polymerase Chain Reaction Protocol for the Simultaneous Analysis of the Glutathione S-Transferase GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms. *Analytical biochemistry* 1996; 236 (1): 184-186.

15. Ishii T., Matsuse T., Teramoto S., Matsui H., Miyao M., Hosoi T., Takahashi H., Fukuchi Y., Ouchi Y. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 5: 693-696.

Надійшла 14.11.2013

УДК 615.3:547.792]616.831-005.4-036.11-018

С. В. Павлов

ВПЛИВ АНТИОКСИДАНТІВ НА СИСТЕМУ ОКСИДУ АЗОТУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ ГОСТРІЙ ЦЕРЕБРАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 615.3:547.792]616.831-005.4-036.11-018

С. В. Павлов

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ НА СИСТЕМУ ОКСИДА АЗОТА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Исследовано состояние системы оксида азота и NO-опосредованных звеньев патогенеза церебральной ишемии на фоне ее коррекции антиоксидантными препаратами (Тиотриазолин, Мексидол). Проведенными экспериментальными исследованиями установлено, что двухсторонняя перевязка сонной артерии у крыс приводила к существенным изменениям системы оксида азота, начиная с первых суток ишемии. Регистрировалось достоверное увеличение общей актив-



ности NOS за счет ее нейрональной и индуцибельной изоформ. Параллельно наблюдалось развитие нитрозирующего стресса и развитие митохондриальной дисфункции. Назначение экспериментальным животным Тиотриазолина (50 мг/кг) и Мексидола (50 мг/кг) приводило к нормализации показателей системы оксида азота и ограничивало развитие нитрозирующего стресса. Нейропротективное действие исследуемых препаратов проявлялось в восстановлении функциональной активности митохондрий. По своему влиянию на исследуемые показатели Тиотриазолин статистически достоверно превышал Мексидол.

Ключевые слова: церебральная ишемия, Тиотриазолин, Мексидол, NO-синтаза, митохондриальная дисфункция.

UDC 615.3:547.792]616.831-005.4-036.11-018

S. V. Pavlov

ANTIOXIDANTS INFLUENCE ON THE BRAIN NO SYSTEM IN ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA

The Zaporizhka State Medical University, Zaporizhka, Ukraine

It was established that ischemic neurodistraction is accompanied by all NO-synthases isoforms expression disturbance, NO hyperproduction, and its toxic effect [1].

The **aim** of the study — to investigate the NO system condition and NO-associated chains of the cerebral ischemia on the ground of the correction with antioxidant medications (Tiotriazoline, Mexidol).

Methods and materials. Disturbance of the cerebral blood circulation was made by doubleside ligation of the Carotid arteries on the 1st and 4th day in laboratory rats with weight 200–250 g. General NO-synthase (NOS) activity was determined by fluorometric method. Nitrotyrosine (NTS) was detected in the cerebral homogenate by hardface immunosorbent method. Mitochondrial pore (MP) opening was detected after initiation with Cyclosporine-A, membrane potential of the mitochondrial charge (MPMC) — with Saphronine-O [6]. Carbohydrate-energetic metabolism processes were assessed by chromatographic detection of the adenine nucleotides in the brain homogenate. Inducible NOS (iNOS), endothelial NOS (eNOS), neuronal NOS (nNOS) expression intensity was studied by histochemical method.

Results and discussion. Experiment's results showed that doubleside occlusion of the Carotid arteries during 1st day led to the global changes in the NO system, general NOS activity and expression of the neuronal (by 55%) and inducible (by 59%) isoforms. NOS activity increase led to the nitrosyl stress. Excess of the NO and its toxic derivatives suppresses proteins from the mitochondrial breath-chain, injury of the internal mitochondrial membrane and opening of the MP and occurrence of the mitochondrial dysfunction (MD). Tiotriazoline (50 mg/kg) and Mexidol (50 mg/kg) injection have positive effect on the NOS activity and expression of its isoforms.

Positive influence of the antioxidants explains its stabilizing action on the functional mitochondrial activity. Tiotriazolin and Mexidol administration normalized carbohydrate-energetic metabolism that was confirmed by ATF level and mitochondrial charge increase. Tiotriazolin exceeded Mexidol activity.

Key words: cerebral ischemia, Tiotriazolin, Mexidol, NO-synthase, mitochondrial dysfunction.

Вступ

Відомо, що нейродеструкція ішемічного генезу супроводжується порушенням експресії всіх ізоформ NO-синтаз, гіперпродукцією NO та токсичним ефектом його надлишку [1]. Головний механізм токсичної дії NO при ішемії — його реакція з супероксидом та утворення у клітинах-мішенях активних дериватів пероксинітриту, нітрозонію, нітроксиду, які є основними чинниками реалізації нітрозуючого стресу [1; 2]. При ішемії продукти нітрозуючого стресу пригнічують митохондриальне дихання, безпосередньо взаємодіють із залізом активних центрів ключових ферментів. Пригнічення митохондриального дихання призводить до падіння заряду митохондрий, що, у свою чергу, ініціює про-

цеси загибелі клітин [3]. Таким чином, NO в надлишкових концентраціях відіграє важливу роль при нейродеструктивних захворюваннях під час формування каскаду патогенетичних змін, при ранніх і пізніх нейрональних втратах.

Вищенаведене зумовлює актуальність більш детального дослідження постішемічних ефектів оксиду азоту, а також дозволяє розглядати їх як перспективну мішень фармакокорекції церебральної ішемії.

Нині особливі надії покладають на антиоксидантні препарати — перспективні лікарські засоби вторинної нейропротекції. Серед антиоксидантів останнім часом особливу увагу приділяють Тіотриазоліну та Мексидолу, які виявляють протективну активність при різних патологічних станах, що су-

проводжуються гіперпродукцією активних форм кисню (АФК) і порушенням системи оксиду азоту [3; 4]. Однак сьогодні комплексного дослідження впливу антиоксидантів на систему оксиду азоту при церебральній ішемії не проводилося, що й зумовлює актуальність і необхідність досліджень у цьому напрямку.

Метою дослідження було вивчення стану системи оксиду азоту та NO-зумовлених ланцюгів патогенезу церебральної ішемії на тлі корекції антиоксидантними препаратами (Тіотриазолін, Мексидол).

Матеріали та методи дослідження

Порушення мозкового кровообігу було викликане шляхом двобічного перев'язування сонної артерії у лабораторних



щурів масою 200–250 г на 1-шу та 4-ту доби [10]. Тварини утримувалися на стандартному раціоні харчування віварію при природній зміні дня та ночі. Усі експериментальні процедури здійснювали згідно з «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідженнях» [5]. Операції та виведення тварин з експерименту проводили під тіопенталнатрієвим наркозом (40 мг/кг). Досліджувані препарати вводили внутрішньочеревинно один раз на добу (1-ша експериментальна група — ішемія, 1-ша доба, $n=10$) та один раз на добу протягом 4 діб (2-га експериментальна група — ішемія, 4-та доба, $n=10$) дозою 50 мг/кг [3]. Для досліджень використовували Тіотриазолін виробництва “Arterium”, 2,5 % ін’єкційний розчин і Мексидол виробництва ЗАТ «Мир-Фарм», 5 % ін’єкційний розчин. У піддослідних тварин було вилучено головний мозок і гомогенізовано його у буфері (50 мМоль Tris-HCl, 5 мМоль EDTA, 1 мМоль DTT, 1 % Triton X-100), рН 7,5 при температурі 4 °С у співвідношенні 1 : 6 тканина/буфер [6]. Загальну активність NO-синтази (NOS) визначено флюорометричним методом у НАДФН-залежній реакції перетворення L-аргініну у цитрулін [6]. Нітритрозин (НТЗ) визначали у гомогенаті головного мозку за допомогою твердофазного імуносорбентного методу, було використано набір фірми ELISA [6]. Відкриття мітохондріальної пори (МП) визначали після ініціації циклоспорином-А, мембранний потенціал заряду мітохондрій (МПЗМ) — у присутності сафроніну-О [6]. Оцінку процесів вуглеводно-енергетичного метаболізму здійснювали за допомогою хроматографічного визначення у гомогенаті головного мозку аденіло-

вих нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ) [6].

Інтенсивність експресії індукцибельної (iNOS), ендотеліальної (eNOS) та нейрональної (nNOS) ізоформ NO-синтази досліджували за допомогою гістоімунохімічного методу з використанням системи біопероксидази. Інтенсивність експресії ізоформ NOS оцінювали за щільністю iNOS-, eNOS-, nNOS-позитивних клітин у досліджуваних гістологічних зрізах [6].

Усі експериментальні дослідження виконані у Запорізькому державному медичному університеті на базі Навчального медико-лабораторного центру (завідувач — професор А. В. Абрамов). Статистичну обробку результатів проводили методами математичної статистики із застосуванням пакетів прикладних програм «Біостатистика для Windows, версія 4.03» і «Microsoft Excel 2002». Для кожної досліджуваної ознаки визначали показники середнього арифметичного (M) і стандартної помилки середнього арифметичного (m). Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Колмогорова — Смирнова. За умови відповідності нормальності розподілу, вірогідність отриманих розбіжностей величин, що зіставляються, оцінювали з використанням t -критерію Стьюдента. Вірогідність відмінностей відносних величин оцінювали з використанням критерію χ^2 . Статистично значущими вважали відмінності з рівнем значущості більше 95 % ($p \leq 0,05$) [7].

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених експериментальних досліджень встановлено, що двобічна оклюзія сонної артерії протягом

1-ї доби призводила до суттєвих змін системи оксиду азоту, що проявлялось у підвищенні загальної активності NOS внаслідок експресії її нейрональної (на 55 %) та індукцибельної (на 59 %) ізоформ. Підвищення активності NOS за рахунок експресії індукцибельної ізоформи призводило до розвитку нітрозуючого стресу. Зокрема, на 1-шу добу, та особливо на 4-ту добу, церебральної ішемії було зареєстровано суттєве збільшення маркера нітрозуючого стресу — НТЗ, на 72 і 78 % відповідно (табл. 1). Підвищення загальної активності NOS за рахунок iNOS пов’язане з інтенсифікацією вільнорадикального окиснення та гіперпродукцією АФК, надлишок яких пригнічує експресію й активність eNOS, ініціює синтез прозапальних цитокінів, факторів транскрипції (c-fos, jnk) та опосередковано iNOS, котра значно резистентна до вільних радикалів кисню й азоту [3; 8–10]. Аналіз експресії ізоформ NOS на 4-ту добу ішемії не виявив статистично вірогідних відмінностей від аналогічних показників порівняно з 1-ю добою експерименту (див. табл. 1).

Надлишок NO та його токсичних дериватів пригнічує активність білків-ферментів дихального ланцюга мітохондрій, призводить до ушкодження внутрішньої мембрани мітохондрій і відкриття МП, внаслідок чого розвивається мітохондріальна дисфункція (МД) [3]. Отримані нами результати підтверджують розвиток МД у тварин з церебральною ішемією. Зокрема, у тварин з ішемією на 1-шу добу відбулося зменшення циклоспорино-А-чутливого поглинання на 64 %; на 4-ту добу — на 77 % щодо інтактної групи (рис. 1). Відкриття МП відбувалося, як видно з



Вплив Тіотриазоліну та Мексидолу на загальну активність NOS, експресію індукцибельної, ендотеліальної, нейрональної NOS і вміст нітротирозину у головному мозку щурів з церебральною ішемією, M±m

Експериментальна група, n=10	Щільність iNOS-позитивних клітин	Щільність eNOS-позитивних клітин	Щільність nNOS-позитивних клітин	Загальна активність NOS, нмоль/ (г білка·хв)	Нітротирозин, нм/г білка
Інтактна група	137,60±27,11	335,5±18,6	90,0±10,5	23,40±1,73	9,86±0,73
Ішемія					
1-ша доба	333,7±18,0	201,7±9,2	200,0±11,5	67,9±2,1	35,8±1,3
4-та доба	344,80±10,47	199,4±10,8	209,0±9,8	75,20±2,44	45,70±2,22
1-ша доба + Тіотриазолін (50 мг/кг)	284,7±18,4**	255,5±16,2**	165,3±14,7**	50,80±3,66**	25,60±1,77**
4-та доба + Тіотриазолін (50 мг/кг)	199,1±11,7§##	295,7±13,7§##	133,2±11,3§##	37,40±2,84§##	18,40±1,37§##
1-ша доба + Мексидол (50 мг/кг)	325,4±17,2	188,4±16,6	192,4±10,8	53,30±1,97*	29,40±2,05*
4-та доба + Мексидол (50 мг/кг)	265,2±14,2§	251,9±12,8§	166,7±15,2§	45,64±3,00§	24,60±1,46§

Примітка. У табл. 1 і 2: * — $p \leq 0,05$ щодо ішемії, 1-ша доба; § — $p \leq 0,05$ щодо ішемії, 4-та доба; # — $p \leq 0,05$ щодо Мексидолу, 1-ша доба ішемії; ## — $p \leq 0,05$ щодо Мексидолу, 4-та доба ішемії.

рис. 1, на тлі падіння заряду мітохондрій.

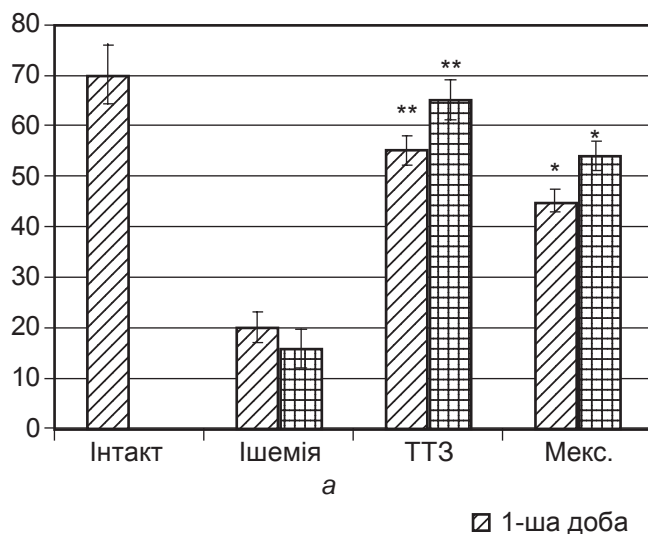
Мітохондріальна дисфункція є базисним механізмом енергетичних порушень в умовах дефіциту надходження кисню у клітину та корелює з фазними змінами вмісту в тканинах головного мозку АТФ, АДФ, АМФ [11]. На 1-шу добу, а особливо на 4-ту добу, ішемії спостерігалось значне знижен-

ня пулу АТФ (на 43 і 61 % відповідно) та підвищення вмісту АМФ, що відображає переважання розпаду АТФ на тлі зниження його продукції (табл. 2).

Призначення експериментальним тваринам Тіотриазоліну (50 мг/кг) і Мексидолу (50 мг/кг) приводило до позитивного ефекту щодо активності NOS та експресії її ізоформ. Однак слід зазначити, що Мексидол віро-

гідно впливав на досліджувані показники лише на 4-ту добу. На відміну від нього, Тіотриазолін починав діяти з 1-ї доби церебральної ішемії. Внаслідок модулюючого впливу досліджуваних препаратів на систему оксиду відбувалось обмеження розвитку нітрозуючого стресу, що проявлялося зменшенням вмісту НТЗ. Введення Тіотриазоліну зменшу-

Циклоспорин-А-чутливе поглинання, ум. од.



Сафронін-О, ум. од.

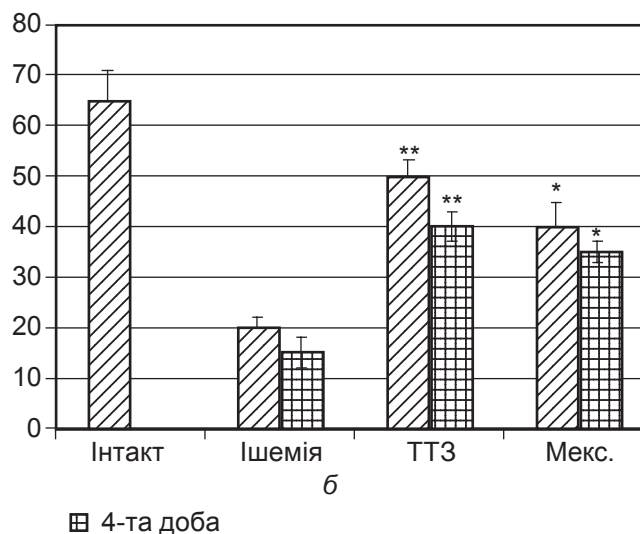


Рис. 1. Вплив тіотриазоліну та Мексидолу на відкриття мітохондріальної пори (а) та мембранний потенціал заряду (б) клітин головного мозку щурів з церебральною ішемією: ТТЗ — Тіотриазолін; Мекс. — Мексидол; * — $p \leq 0,05$ щодо контрольної групи; ** — $p \leq 0,05$ щодо Мексидолу

Таблиця 2

Вплив Тіотриазоліну та Мексидолу на вміст аденілових нуклеотидів у тканинах головного мозку щурів з моделюванням ішемії головного мозку, мкмоль/г, M±m

Експериментальна група, n=10	АТФ	АДФ	АМФ
Інтактна група	4,12±0,04	1,45±0,02	0,41±0,01
Ішемія			
1-ша доба	2,34±0,02	0,860±0,017	0,640±0,032
4-та доба	1,580±0,018	0,64±0,02	0,770±0,027
1-ша доба + Тіотриазолін (50 мг/кг)	3,840±0,021**	1,100±0,015**	0,52±0,01\$*#
4-та доба + Тіотриазолін (50 мг/кг)	3,660±0,033\$##	1,220±0,011\$##	0,49±0,02\$##
1-ша доба + Мексидол (50 мг/кг)	3,110±0,017*	0,94±0,02*	0,580±0,011*
4-та доба + Мексидол (50 мг/кг)	3,10±0,02§	1,140±0,012§	0,55±0,02§

вало вміст НТЗ на 1-шу добу на 28 %, на 4-ту — на 60 %; Мексидолу — відповідно на 18 та 46 % щодо контрольної групи тварин у відповідні терміни експерименту.

Установлений нами позитивний вплив антиоксидантів пояснює їх стабілізуючу дію на функціональну активність мітохондрій. Призначення Тіотриазоліну та Мексидолу нормалізувало вуглеводно-енергетичний обмін, що підтверджувалося підвищенням вмісту АТФ і суттєвим зниженням АМФ у тканинах головного мозку. На рис. 1 видно, що ефекти Тіотриазоліну були більш виражені, ніж Мексидолу. Крім того, на тлі введення досліджуваних препаратів відбувалося зменшення проявів МД. Введення Тіотриазоліну та Мексидолу гальмувало відкриття циклоспорин-А-залежної МП, що, у свою чергу, приводило до стабілізації мембранного заряду мітохондрій.

Таким чином, проведеними дослідженнями встановлено, що гостра церебральна ішемія супроводжується підвищенням загальної активності NOS, пе-

реважно за рахунок її індукційної ізоформи, з паралельним розвитком нітрозуючого стресу. Наслідком цих патологічних змін є розвиток МД та порушення АТФ-синтетичної функції мітохондрій.

Антиоксидантні препарати — Тіотриазолін і Мексидол — в умовах гострої церебральної ішемії виявляють виражену нейропротективну дію: обмежують розвиток нітрозуючого стресу, модулюють активність усіх ізоформ NOS і відновлюють функціональну активність мітохондрій. Подібні ефекти досліджуваних препаратів пояснюються їх високою антиоксидантною активністю та здатністю модулювати експресію всіх ізоформ NOS: обмежувати гіперекспресію iNOS, nNOS і підвищувати eNOS, яка бере участь у механізмах довготривалої адаптації до ішемії та нейропротекції [3; 12]. Більш виражені властивості Тіотриазоліну пояснюються, на нашу думку, наявністю в його молекулярній будові SH-груп. Тіолові групи Тіотриазоліну здатні утворювати стійкі комплекси з токсичними дериватами оксиду азоту, а також регулювати

транскрипційні фактори завдяки SH-групам, Red-Oxi ділянкам і в такий спосіб впливати на експресію NOS.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kleinert H. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase / H. Kleinert, P. Schwarz, U. Forstermann // Biol. Chem. — 2003. — Vol. 384, N 10/11. — P. 1343–1364.
2. Dysfunctional regulations of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression in response to exercise in mice lacking one eNOS gene / A. Kojda, Y. N. Cheng, J. Burchfield, D. G. Iarrisin // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — P. 2839–2844.
3. Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Ю. М. Колесник, С. В. Павлов. — Донецк : Издательский дом Заславский, 2009. — 348 с.
4. Скромец А. А. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта / А. А. Скромец, Л. В. Стаховская, А. А. Белкин // Журнал неврологии и психиатрии. — 2008. — Т. 22. — С. 32–38.
5. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / О. В. Стефанов. — К. : Авіценна, 2002. — 527 с.
6. Чекман И. С. Доклінічне дослідження специфічної активності потенціальних нейропротективних препаратів / И. С. Чекман, Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев. — К. : ДФЦ МОЗ України, 2010. — 81 с.
7. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : МОРИОН, 2002. — 640 с.
8. MacMahon S. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias / S. MacMahon, R. Peto, J. Culter // Lancet. — 2004. — N 335 (8692). — P. 765–774.
9. Беленичев И. Ф. Механизмы формирования ишемической нейродегенерации: соотношение оксида азота и тиол-дисульфидной системы как фактор, определяющий судьбу нейрона / И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов // Международный неврологический журнал. — 2009. — № 8. — С. 28–36.
10. Гарматина О. Ю. Индукционная синтаза оксида азота при



патологии сердца (обзор литературы и собственные исследования) / О. Ю. Гарматина, Н. М. Ткаченко, А. А. Майбенко // Журнал АМН України. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 645–649.

11. Лукьянова Л. Д. Биоэнергетическая гипоксия — молекулярный механизм тканевой гипоксии и адаптация организма / Л. Д. Лукьянова // Украинский физиологический журнал. – 2008. – Т. 49, № 3. – С. 17–35.

12. Amino acids in neurobiology: neuroprotective and neurotoxic aspects of amino acids involved in neurotransmission and neuromodulation — general introduction / B. D. Kretschmer, W. J. Schmidt, R. M. Kostrzewa, M. Marschitz-Herra // Amino Acids. – 2002. – N 1/3. – P. 1–7.

REFERENCES

1. Kleinert H., Schwarz P., Forstermann U. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase. *Biol. Chem.* 2003; 384 (10/11): 1343-1364.

2. Kojda A., Cheng Y.N., Burchfield J., Iarrisin D.G. Dysfunctional regulations of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression in re-

sponse to exercise in mice lacking one eNOS gene. *Circulation* 2001; 103: 2839-2844.

3. Belenichev I.F., Tcherniy V.I., Kolesnik Yu.M., Pavlov S.V. Rational neuroprotection. Donetsk. Publishing House Zaslavsky, 2009. 348 p.

4. Skromets A.A., Stakhovskaya L.V., Belkin A.A. New features of neuroprotection in the treatment of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii* 2008; 22: 32-38.

5. Stefanov A.V. Preclinical studies of drugs. Kyiv: "Avitsena", 2002. 527 p.

6. Chekman I.S., Gubskii Yu.I., Belenichev I.F. Preclinical study of the specific activity of potential neuroprotective drugs. Kiev. "SCF Ministry of Health of Ukraine", 2010. 81 p.

7. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistical methods in medical-biological researches with the use of EXCEL. K., MORION, 2002. 640 p.

8. MacMahon S., Peto R., Culter J. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Prolonged differences in blood pressure: prospective observa-

tional studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 2004; 335 (8692): 765-774.

9. Belenichev I.F., Pavlov S.V. Mechanisms of forming of ischemic neurodistractions: correlation of oxide of nitrogen and tiol-disulfide system as factor, determining the fate of neuron. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal* 2009; 8: 28-36.

10. Garmatina O.Yu., Tkachenko N.M., Maybenko A.A. iNOS of nitrogen at pathology of heart (review of literature and own researches). *J. AMS Ukraine* 2005; 11; 4: 645-649.

11. Lukyanova L.D. A biopower hypoxia is a molecular mechanism of tissue hypoxia and adaptation of organism. *Ukrainskiy fiziologicheskii zhurnal* 2008; 49 (3): 17-35.

12. Kretschmer B.D., Schmidt W.J., Kostrzewa R.M., Marschitz-Herra M. Amino acids in neurobiology: neuroprotective and neurotoxic aspects of amino acids involved in neurotransmission and neuromodulation — general introduction. *Amino Acids* 2002; 1/3: 1-7.

Надійшла 5.11.2013

УДК 616.62-008.61-07-08

Н. В. Кресюн

ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У СІТКІВЦІ ОКА ЩУРІВ ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНИМ ДІАБЕТОМ ЗА УМОВ ЕЛЕКТРИЧНОГО ПОДРАЗНЕННЯ ПАЛЕОЦЕРЕБЕЛЯРНОЇ КОРИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.62-008.61-07-08

Н. В. Кресюн

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В СЕТЧАТКЕ ГЛАЗА КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННЫМ ДИАБЕТОМ В УСЛОВИЯХ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО РАЗДРАЖЕНИЯ ПАЛЕОЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ КОРЫ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

У крыс линии Вистар внутрибрюшинным введением стрептозотоцина (50,0 мг/кг) моделировали сахарный диабет. Электрические стимуляции (100 Гц, 0,25 мс, 50–100 мкА, 2,5 с) палеоцеребеллярной коры (V–VII дольки) осуществляли ежедневно на протяжении месяца, начиная их через 15 дней с момента введения стрептозотоцина. Через 1,5 мес. с момента применения стрептозотоцина в гомогенате ткани сетчатки глаза спектрофотометрически определяли содержание нитритов/нитратов в реакции Грисса (540 нм) и малонового диальдегида в реакции с тиобарбитуровой кислотой (532 нм).

Содержание нитритов и нитратов в сетчатке у ложнооперированных крыс составили (17,50±0,12) мкмоль/г протеина, малонового диальдегида — (2,01±0,30) нмоль/мг протеина; у крыс с диабетом показатели были увеличены в 2,14 и 3,1 раза соответственно (p<0,05). На фоне трехкратных ежедневных стимуляций коры мозжечка уровень нитритов и нитратов в сетчатке глаза крыс с диабетом уменьшался в сравнении с показателями у нелеченных животных соответственно на 43,1 % и вдвое (p<0,05).

