

4. Yarosh O.K., Kozyr V.A., Soleymani Aligoudarzi M.V. Modern aspects of etiopatogenetic bases of therapy and prophylaxis of atherosclerosis. *Pharmakologia ta likarska toxikologia* 2011; 1 (20): 13-29.

5. Korolenko T.A., Tuzikov F.V., Vasilyeva Ye.D. Changes of fraction composition of lipoproteins serum of blood of mice and rats at lipemia caused by WR 1339 triton. *Bulletin experimentalnoi biologii i meditsiny* 2010; 149 (5): 499-502.

6. Buresh Ya., Bureshova O., Hyuston D.P. Methods and basic experiments on the study of brain and conduct. Moscow, Medicine, 1991, p. 45-68.

7. Bondarenko O., Govorukha T., Kovalenko O., Makarchuk M. Ability to teaching and lipid peroxidation in the brain of rats with the different propensity to alcoholism. *Visnyk Kievskogo natsionalnogo universiteta im. T. Shevchenka* 2010; 13: 32-34.

8. Saravanan M., Pandikumar P., Prakash Babu N., Ignacimuthu S. Anti-

hyperlipidemic activity of *Ichnocarpus frutescens* in triton WR-1339-induced and high-fat diet animals. *Pharmaceutical Biology* 2011; 49 (10): 1074-1081.

9. Volskiy N.N., Perminova O.M. Laboratory model of hyperlipidemia. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* 2010; 3: 82-84.

10. Rebrova O.Yu. Statistical medical data analysis. Application of STATISTICA package. M., Media Sfera, 2000, 312 p.

Надійшла 5.02.2014

УДК 615.21:616:831-005.4

Е. В. Супрун¹, І. Ф. Бєленічев², О. С. Супрун¹

ВПЛИВ РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНІСТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 НА ПОКАЗНИКИ ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ Й ЕНЕРГЕТИЧНОГО МЕТАБОЛІЗМУ В КЛІТИНАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ В УМОВАХ МОДЕЛЮВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ

¹ Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

² Запорізький медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 615.21:616:831-005.4

Э. В. Супрун¹, И. Ф. Беленичев², А. С. Супрун¹

ВЛИЯНИЕ РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНИСТА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 НА ПОКАЗАТЕЛИ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА В КЛЕТКАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

¹ Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

² Запорожский медицинский университет, Запорожье, Украина

Изучено влияние рецепторного антагониста интерлейкина-1 (РАИЛ-1), 7,5 мг/кг, на показатели тиол-дисульфидной системы (ТДС), окислительной модификации белков (ОМБ) и энергетического метаболизма в условиях моделирования аллоксанового сахарного диабета (АСД) и двухстороннего фотоиндуцированного тромбоза сосудов у крыс. Установлено, что постишемическое поражение ткани головного мозга экспериментальных животных на двух моделях сопровождалось дискордантными смещениями компонентов ТДС (повышение уровней окисленных форм глутатиона и тиолов на фоне резкого снижения их восстановленных форм, а также снижение активности энзимов ТДС — глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы) и пула макроэргических фосфатов (снижение уровней АТФ и АДФ на фоне выраженного повышения показателей АМФ), а также увеличением в гомогенате мозга маркеров ОМБ — АФГ и КФГ. Обнаружены отличия в динамике изменений исследованных показателей в условиях АСД и фокального инсульта. Доказано, что курсовое введение РАИЛ-1 способствовало стабилизации тиол-дисульфидного равновесия, нормализации активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, а также показателей энергетического метаболизма и ОМБ в ткани головного мозга крыс с экспериментальным СД и фокальным инсультом.

Ключевые слова: интерлейкин-1, IL-1ra, экспериментальный сахарный диабет, экспериментальный фокальный инсульт, тиол-дисульфидная система.

UDC 615.21:616:831-005.4

E. V. Suprun¹, I. F. Belenichev², O. S. Suprun¹

THE INFLUENCE OF THE RECEPTOR ANTAGONIST IL-1 ON INDICES OF THE THIOL-DISULFIDE AND ENERGY METABOLISM IN THE BRAIN CELLS OF RATS UNDER DIABETES AND CEREBRAL ISCHEMIA SIMULATION CONDITIONS

¹ The National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

² The Zaporizhzhya Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine

In cerebrovascular diseases dysfunction of central neuronal system functioning and the degree of pathophysiological and posthypoxic changes depends on activation of processes free radical oxida-



tion and formation of “cytokine cascade” (ratio of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines), that is why prospective chain in complex therapy of postischemic neurological complication in diabetes and stroke can be used cytokine drugs. The influence of the receptor antagonist IL-1 (RAIL-1) (7.5 mg/kg) on the changes of posthypoxic brain tissue (indexes of thiol-disulfide system, oxidative modification of proteins and energy metabolism) under modeling of alloxan diabetes and photoinduced bilateral vascular thrombosis in rats. It has been established that the post-ischemic cerebral tissue damage in experimental animals models accompanied by two discordant displacements components of thiol-disulfide system (increase of levels of oxidized glutathione and thiols by a sharp decrease in their reduced forms as well as reduced enzyme activity of the thiol-disulfide — glutathione peroxidase and glutathione reductase) and a pool of high-energy phosphates (reduced levels of ATP and ADP on the background of marked increase of levels of AMP), as well as an increase in brain homogenate markers of oxidative modification of proteins — AFG and CFG. There determined differences in the dynamics of changes in experimental diabetes and focal stroke. It was proved that the course of administration of RAIL-1 contributed to the stabilization of thiol-disulfide equilibrium normalization activities of glutathione peroxidase and glutathione reductase, as well as indicators energetic metabolism and oxidative modification of proteins in the brain tissue of rats with experimental diabetes and focal stroke.

Key words: IL-1, IL-1ra, experimental diabetes, experimental focal stroke, thiol-disulfide system.

Розлади мозкового кровообігу — одна з найбільш актуальних проблем сучасної неврології. Цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) — патологічні стани, що призводять до порушень кровообігу в мозку. Серед основних причин летальності та стійкої втрати працездатності слід виділити такі ішемічні ЦВЗ, як гостре порушення мозкового кровообігу, або інсульт, і цереброваскулярну хворобу як прояв діабетичних макроангіопатій при цукровому діабеті. Так, захворюваність на інсульт становить 2,5–3,0 випадки на 1000 населення на рік, при цьому близько третини пацієнтів гине в гострому періоді захворювання, а серед тих, що вижили після інсульту, не менше 75 % мають стійку інвалідність [1]. Поширеність цукрового діабету 2 типу (ЦД 2), на частку якого припадає до 95 % усіх випадків ЦД, висока на всіх континентах, у різних вікових і расових популяціях [2]. В Україні за останні 10 років кількість хворих на цукровий діабет зростає більш ніж у 1,5 рази і становить близько 1 млн чоловік [3]. Відносний ризик розвитку інсульту в осіб з ЦД в 1,8–6,0 разу вищий порівняно з особами без ЦД [4].

При ЦД індукований гіперглікемією оксидативний стрес призводить до ендотеліальної дисфункції, активації тромбоцитів і моноцитів, проліферації гладком’язових волокон, у подальшому — до розвитку ді-

бетичних ангіопатій, формування гіпоксії/ішемії та постгіпоксичних ускладнень [5]. Градуальні коливання напруження кисню у середовищі призводять до змін функціонально-метаболического стану клітин, які характеризуються дестабілізацією системи оксиду азоту (NO), розвитком мітохондріальної дисфункції, енергетичного дефіциту та розвитком біоенергетичної (тканинної) гіпоксії [6]. Доведено, що найбільш важливу біологічну роль відіграють окисно-відновні реакції, під час яких тіолові групи легко окиснюються з утворенням, як правило, дисульфідних угруповань, і знову регенерують при їх відновному розщепленні. На основі цих перетворень виникає зворотна тіол-дисульфідна система (ТДС), яка має велике значення для регуляції окисно-відновної рівноваги в клітинах і тканинах організму. Інтермедіати ТДС характеризуються транспортними властивостями щодо NO, тим самим підвищуючи його біодоступність, крім того частина тіолів — глутатіон, цистенін, метіонін — здатні значно обмежувати цитотоксичність надлишкових рівнів NO та його дериватів, збільшуючи шанс нейрону вижити при ішемії [7].

Зниження надходження молекулярного кисню в нейрони стимулює утворення активних форм кисню (АФК), які ініціюють процеси вільно-радикального окиснення — перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), окис-

ної модифікації білка (ОМБ) і активації системи NO — на тлі зниження активності антиоксидантної системи (АОС) [8].

Особливе значення серед механізмів вторинного ушкодження тканини мозку мають реакції локального запалення навколо зони «ядра» інфаркту, а саме різкий підйом рівнів прозапальних медіаторів, які визначають ступінь виразності запальної реакції, умови для негайної або відстроченої загибелі клітин навколо первинного некрозу [9]. При ішемічному інсульті відбувається значне підвищення рівнів прозапальних факторів, що створює умови для гострої загибелі клітин первинного осередку і відстроченої — перифокальної зони [10].

До речовин, що забезпечують в осередку ішемії/гіпоксії як шкідливу дію, так і систему життєздатності клітин, належать цитокіни — трансмітери міжклітинної взаємодії між клітинами імунної системи і клітинами інших органів і тканин в нормі і при патології [11]. За сучасними уявленнями, характер імунної відповіді та особливості розвитку патофізіологічних змін при ішемічно-гіпоксичних тканинних розладах залежить від переважної активації субпопуляцій Т-лімфоцитів, синтезу ними цитокінів різних типів і формування «цитокінового каскаду», а саме співвідношення прозапальних і протизапальних цитокінів. Експресія прозапального ін-



терлейкіну-1 (IL-1) викликає синтез рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 (IL-1ra), який інгібує дію IL-1 шляхом конкурентного зв'язування його специфічних мембранних рецепторів (протизапальний ефект) [12].

Таким чином, при ЦВЗ різного генезу формування функціональних порушень ЦНС і ступінь патофізіологічних постгіпоксичних змін залежать від активації процесів вільнорадикального окиснення та формування «цитокінового каскаду». Отже, ефективною перспективною ланкою комплексної терапії постішемічних неврологічних ускладнень при ЦД 2 і інсульті може стати застосування цитокінових препаратів.

Мета дослідження — вивчення впливу рекомбінантного IL-1ra на динаміку постгіпоксичних змін у тканинах головного мозку щурів з експериментальним ЦД і фокальним інсультом, а саме показники тіол-дисульфідної системи, ОМБ та енергетичного метаболізму.

Матеріали та методи дослідження

Рецепторний антагоніст інтерлейкіну-1 (РАІЛ-1) отриманий у Санкт-Петербурзькому НДІ особливо чистих біопрепаратів шляхом генної трансформації бактерій *E. coli*. Дослідження проводилися на 50 білих щурах лінії Вістар масою 250–300 г, що утримувалися в стандартних умовах віварію і були розподілені на 5 груп по десять тварин у кожній. Перша група — інтактні тварини (контроль); друга — тварини з експериментальним алоксановим ЦД; третя — тварини з експериментальним алоксановим ЦД, яким вводили РАІЛ-1 дозою 7,5 мг/кг внутрішньом'язово 1 раз на добу (група ЦД + РАІЛ-1); четверта — тварини з фокальним інсультом (група ФІ); п'ята — тварини з ФІ, яким вводили РАІЛ-1 у тому ж режимі (група ФІ + РАІЛ-1) [13].

Тваринам першої, другої та четвертої груп протягом дослідження у відповідному об'ємі внутрішньом'язово вводили стерильний фізіологічний розчин. Експериментальний діабет моделювали за допомогою одноразового підшкірного введення водного розчину алоксану моногідрату (Sigma, США) дозою 150 мг/кг у вигляді 5 % розчину в ацетатному буфері, рН=4,5. Введення даної речовини здійснювали після попередньої 24-годинної депривації їжі, при збереженому доступі до води. З метою формування повного і стабільного діабету тварин тримали протягом 11 діб на стандартній дієті. Рівень глюкози крові визнали на 11-ту добу після введення алоксану за допомогою глюкометра Optium Omega (Abbot Diabetes Care Inc., США). Для наступних досліджень були використані тільки тварини з підвищеним рівнем глюкози (>11 ммоль/л).

Клінічну картину ФІ відтворювали за методом В. D. Watson на моделі двостороннього фотоіндукованого тромбозу судин, при якому створюється постійний за обсягом і локалізацією фокальний ішемічний осередок у лобовій частці кори головного мозку (шляхом фотохімічної стимуляції утворення тромбів у судинах мозку щурів при взаємодії світлового променя з попередньо введеним в кровеносне русло флюоресцентним барвником — бенгальським рожевим). Після закінчення гострого періоду (4 дні) тварин виводили з експерименту під етамінал-натрієвим наркозом шляхом декапітації.

Матеріалом для біохімічних досліджень були фрагменти тканини головного мозку, що знаходяться в ділянці середньомозкової артерії, які були гомогенізовані в рідкому азоті. Цитозольну фракцію виділяли методом диференціального центрифугування (15 000 g) при температурі + 4 °C на 0,15 М

фосфатному буфері, рН=7,8. Безбілковий екстракт отримували додаванням точної кількості гомогенату тканини мозку в хлорну кислоту (0,6 М) з подальшою нейтралізацією 5,0 М калію карбонатом. Для вивчення активності ТДС у гомогенаті головного мозку щурів визначали рівні відновлених і окислених тіолів і глутатіону, активність глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіонредуктази (ГР). Вміст сумарних SH-груп визначали спектрофотометрично [14]. Концентрацію глутатіону окисленого та відновленого визначали флюорометрично [15]. Активність ферментів тіол-дисульфідної системи — ГП і ГР — визначали спектрофотометрично [16]. У гомогенаті для оцінки процесів вуглеводно-енергетичного обміну та окиснення в циклі Кребса визначали рівень аденілових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ) [17]. Також у гомогенаті мозку біохімічними методами виявили вміст продуктів окисної модифікації білка за рівнем альдегідних (АФГ) і карбоксильних (КФГ) продуктів [18]. Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програми Statistica 6.0, порівняльний аналіз у групах проводили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті проведених нами досліджень було встановлено порушення тіол-дисульфідної рівноваги при формуванні як алоксанового діабету, так і фокального інсульту (табл. 1).

У гомогенаті мозку експериментальних тварин розвиток ЦД і ФІ супроводжувався стабільним зниженням активності ензимів ТДС — ГР і ГП (табл. 2). Більш виразний дефіцит активності цих ензимів, які необхідні для підтримки в організмі певного рівня актив-



Таблиця 1

Вплив РАІЛ-1 на сумарні показники окиснених (SS) і відновлених (SH) тіолів, окиснених (GSSG) і відновлених (GSH) форм глутатіону у тканинах головного мозку щурів, M±m

Група тварин	SS, мМ/г білка	SH, мМ/г білка	GSSG	GSH
1. Контроль	3,00±0,42	20,41±2,16	0,27±0,05	4,49±0,91
2. ЦД	17,18±3,79	4,77±0,36	0,75±0,15	0,56±0,10
3. ЦД + РАІЛ-1	3,75±0,26	13,96±0,90	0,33±0,04	3,17±0,29
4. ФІ	3,95±0,30	13,95±1,05	0,34±0,02	4,04±0,17
5. ФІ + РАІЛ-1	3,14±0,20	19,03±1,44	0,28±0,01	4,43±0,15
p	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ >0,05 p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₅ >0,05 p ₂₋₃ <0,001 p ₄₋₅ >0,05 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₅ >0,05	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₁₋₅ >0,05 p ₂₋₃ <0,001 p ₄₋₅ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₅ <0,01	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ >0,05 p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₅ >0,05 p ₂₋₃ <0,001 p ₄₋₅ >0,05 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₅ >0,05	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ >0,05 p ₁₋₅ >0,05 p ₂₋₃ <0,001 p ₄₋₅ >0,05 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₅ <0,001

Примітка. У табл. 1 і 2: Контроль — інтактні щури; ЦД — цукровий діабет; ЦД + РАІЛ-1 — цукровий діабет + РАІЛ-1; ФІ — фокальний інсульт; ФІ + РАІЛ-1 — фокальний інсульт + РАІЛ-1.

Таблиця 2

Вплив РАІЛ-1 на активність глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та вміст альдегідних і карбоксильних продуктів у тканинах головного мозку щурів, ум. од./мг білка, M±m

Група тварин	ГР	ГПР	АФГ	КФГ
1. Контроль	23,92±7,10	61,32±4,23	1,49±0,16	1,01±0,09
2. ЦД	5,06±0,65	14,79±1,28	3,44±0,49	2,26±0,15
3. ЦД + РАІЛ-1	20,68±3,25	57,14±2,94	1,67±0,22	0,98±0,18
4. ФІ	19,18±1,74	50,82±1,12	5,70±0,50	4,86±0,10
5. ФІ + РАІЛ-1	24,55±1,40	60,11±1,06	2,07±0,34	1,43±0,22
p	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ >0,05 p ₁₋₄ <0,05 p ₁₋₅ >0,05 p ₂₋₃ <0,001 p ₄₋₅ <0,05 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₅ <0,05	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ >0,05 p ₁₋₄ <0,01 p ₁₋₅ >0,05 p ₂₋₃ <0,001 p ₄₋₅ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₅ >0,05	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ >0,05 p ₁₋₄ <0,001 p ₁₋₅ <0,01 p ₂₋₃ <0,001 p ₄₋₅ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₅ <0,05	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ >0,05 p ₁₋₄ <0,001 p ₁₋₅ <0,01 p ₂₋₃ <0,001 p ₄₋₅ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₅ <0,01

ного глутатіону шляхом відновлення його дисульфідних форм, був відзначений при ЦД. При ФІ активність ГР і ГП знижена не так значно і при порівнянні з ЦД перевищує їх в 2,5 рази.

В умовах експериментальної терапії були отримані такі результати впливу РАІЛ-1 на тіол-дисульфідну рівновагу (див. табл. 1 і 2). Введення РАІЛ-1 тваринам з експеримен-

тальним ЦД мало істотний вплив на стан ТДС — рівні окиснених форм глутатіону і тіолів знизилися відповідно на 55 і 78 % порівняно з контрольними. При цьому активно підвищилися рівні відновлених форм глутатіону і тіолів (до 70 % від показників у інтактній групі) та відновився стан ферментів ТДС — у гострому періоді ЦД активність ГР і ГП підвищується майже в 4 рази. У щурів з

ФІ на тлі введення РАІЛ-1 відзначена стабілізація всіх досліджених показників практично до контрольних рівнів.

Ішемічне ураження тканини головного мозку експериментальних тварин на моделях ЦД і ФІ супроводжувалося також збільшенням в гомогенаті мозку маркерів окисної модифікації білків — альдегідфенілгідрозонів (АФГ) і кетонфенілгідрозонів (КФГ), які утворюються в умовах окисативного та нітрозуючого стресу. У нашому дослідженні більш виражене підвищення рівнів АФГ і КФГ відзначено при ФІ. Курсове введення РАІЛ-1 сприяло стабілізації ОМБ і зниженню їх маркерів у тканині головного мозку більш ніж удвічі.

Розвиток алоксанового діабету і формування ФІ з постгіпоксичними змінами тканин призвело до дисбалансу пулу макроергічних фосфатів у тканині мозку контрольних тварин (рис. 1).

Відзначено значне зниження рівнів АТФ і АДФ, особливо при ЦД, — відповідно на 70 і 71 %. Рівень АМФ в експериментальних групах достовірно перевищував рівні інтактних тварин, що адекватно зниженню в ці періоди АТФ і, можливо, відображає його посилений розпад на тлі ішемічного ушкодження. Більш виразне збільшення вмісту АМФ спостерігалося при ФІ. Застосування РАІЛ-1 при постішемічному ушкодженні тканини мозку при ЦД та ФІ привело до стабільного підвищення рівнів АТФ і АДФ на тлі значного зниження АМФ.

Таким чином, при ішемічному ураженні тканини мозку на моделі ЦД та ФІ зрушення рівноваги тіол-дисульфідної системи відбувається за рахунок зниження її відновлених інтермедіатів на тлі зростання окиснених форм, при цьому значно знижується рівень відновленого глутатіону. Подібні патобіохімічні зміни призводять до істотних функціональних



% від рівня інтактних тварин

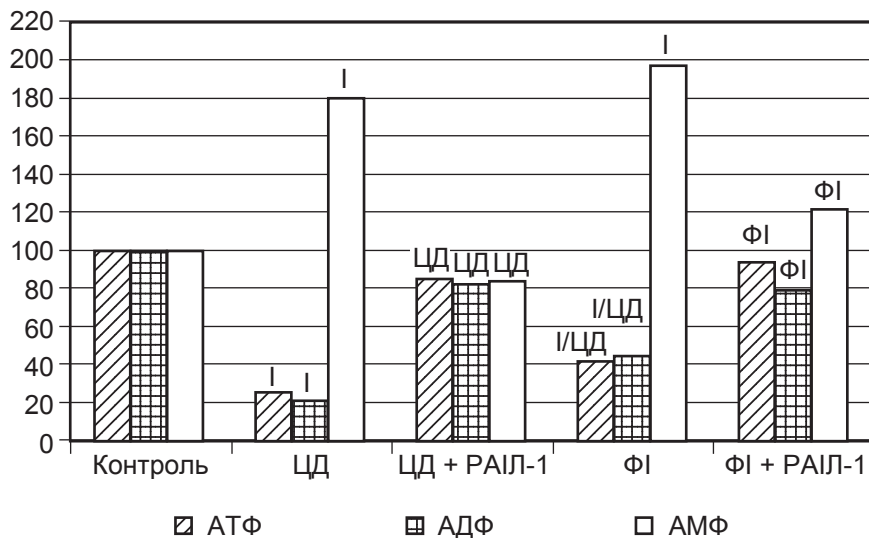


Рис. 1. Показники енергозабезпечення у тканині головного мозку щурів: контроль — інтактні щури; ЦД — цукровий діабет; ЦД + РАІЛ-1 — цукровий діабет + РАІЛ-1; ФІ — фокальний інсульт; ФІ + РАІЛ-1 — фокальний інсульт + РАІЛ-1. Статистично достовірні відмінності ($p < 0,05$) щодо інтактних щурів позначені «I», щодо щурів із цукровим діабетом — «ЦД», щодо щурів із фокальним інсультом «ФІ»

зрушень у клітинах і часто є необоротними. Зміна активності ТДС і окиснення тіолових груп цистеїн-залежної ділянки білків внутрішньої мембрани мітохондрій призводить до деполаризації та дестабілізації внутрішньої мембрани мітохондрій, формується так звана неселективна РТ-пора (permeability transition pore — РТР) [19].

Відкриття РТ-пори у внутрішній мембрані веде до встановлення рівноваги іонів у матриці і міжмембранному просторі мітохондрій, що поширює градієнт іонів водню (H^+) по внутрішній мембрані і розриває респіраторний ланцюг. У відповідь на гіпоксію продукується ІЛ-1, який експресує в гліальних клітинах індукбельну NOS (iNOS), що веде до гіперпродукції NO і токсичних ефектів його надлишкових кількостей. Надлишок NO нітрозильє білки — ферменти дихального ланцюга мітохондрій і циклу Кребса, інгібує їх [20].

Відбувається розвиток дисфункції мітохондріальних ферментних комплексів (МФК), що призводить до якісних змін за-

лізосіркових центрів (входять до складу мітохондріальних ферментів) та їх функцій, порушення іонного транспорту, генерації та проведення імпульсу; активізації «паразитарних» енергопродуруючих реакцій і значущої втрати енергетичних запасів нейрональної клітини на тлі біоенергетичної (тканинної) гіпоксії [21]. При цьому зміни в пулі макроергів передують змінам інших функціонально-метаболических показників життєдіяльності клітини [22].

В умовах порушення генерації енергії у клітині, викликаного дисфункцією мітохондрій, втрата НАД і АТФ призводить до загибелі клітин шляхом некрозу або апоптозу [23]. Ці патологічні зміни є основою формування ранніх і пізніх постішемічних ускладнень при ЦД та ФІ, що призводять до порушення звичного способу життя пацієнтів і зниження його якості, стійкої втрати працездатності та стрімкого прогресу тяжких неврологічних наслідків включно до летального кінця.

Формування патологічних молекулярних і біохімічних

змін при ЦД та ФІ відбувається каскадоподібно, при цьому кожна патогенетична ланка підключається в чіткій послідовності і має певні часові межі впливу на розвиток судинних і неврологічних ускладнень — ангіопатій і постішемічного ушкодження тканин. Для отримання максимального протективного ефекту при лікуванні ЦД та ФІ необхідно домогтися переривання патогенетичного постгіпоксичного каскаду на більш ранніх етапах, у тому числі на етапі формування тіол-дисульфідного та енергетичного дисбалансу в зонах ішемічно-гіпоксичних ушкоджень тканин. Нормалізація стану ТДС дозволить запобігти деполаризації та дестабілізації внутрішньої мембрани мітохондрій з подальшим формуванням мітохондріальної дисфункції, енергетичного дисбалансу та інших постішемічних наслідків.

Висновки

1. Постішемічне ураження тканини головного мозку експериментальних тварин на моделях ЦД та ФІ супроводжувалося дискордантними зміщеннями компонентів тіол-дисульфідної системи (підвищенням рівнів окиснених форм глутатіону і тіолів на тлі різкого зниження їх відновлених форм й активності ензимів ТДС — ГР і ГП) і пулу макроергічних фосфатів (зниження рівнів АТФ і АДФ на тлі виразного підвищення показників АМФ). Максимальна диспропорція цих показників зареєстрована на моделі ЦД.

2. Розвиток алоксанового діабету та ФІ з формуванням постгіпоксичних змін тканин супроводжувався збільшенням у гомогенаті мозку маркерів окисної модифікації білків — АФГ і КФГ, більш виразним на моделі ФІ.

3. Курсове введення РАІЛ-1 тваринам з експериментальним ЦД і ФІ сприяло стабілізації тіол-дисульфідної рівнова-



ги (зниження рівнів окиснених форм глутатіону і тіолів, підвищення рівнів відновлених форм глутатіону і тіолів й активності ферментів ТДС), показників енергетичного метаболізму і окисної модифікації білків. Активність РАІЛ-1 щодо стабілізації відновлених форм глутатіону і тіолів й активності ГР більш виразна на моделі ЦД, щодо інгібування утворення маркерів ОМБ і корекції рівнів АМФ — на моделі ФІ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сковорцова В. И. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации / В. И. Сковорцова, Л. В. Стаховская, Н. Ю. Айриян // Системные гипертензии : прил. к журн. Consilium medicum. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 3–10.
2. Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / D. M. Nathan, J. B. Buse, M. V. Davidson [et al.] // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32. — P. 193–203.
3. Дедов И. И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (плерная лекция) / И. И. Дедов // Сахарный диабет. — 2010. — № 3 (48). — С. 6–13.
4. Stamler J. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial / J. Stamler, O. Vaccaro, J. D. Neaton [et al.] // *Diabetes Care*. — 1993. — Vol. 16. — P. 434–444.
5. Защищающие и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота / Е. Б. Манухина, Х. Ф. Дауни, Р. Т. Маллет [и др.] // Вестник РАМН. — 2007. — № 2. — С. 27–33.
6. Лукьянова Л. Д. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимодействие с транскрипционной активностью / Л. Д. Лукьянова, А. М. Дудченко // Вестник РАМН. — 2007. — № 2. — С. 3–13.
7. Тиол-дисульфидное равновесие — определяющий фактор резистентности нейронов к нитрозирующему стрессу в условиях ишемии мозга (обзор литературы) / Ю. М. Колесник, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев [и др.] // Журнал НАМН України. — 2013. — Т. 19, № 1. — С. 3–11.
8. Беридзе М. З. Динамика азот-зависимого оксидантного стресса в острой стадии ишемического инсульта / М. З. Беридзе, М. К. Мегрешвили, Р. П. Шакаришвили // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова (приложение «Инсульт»). — 2005. — № 13. — С. 58–62.
9. Increase cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke / С. Ferrarese, P. Mscarucci, С. Zoai [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab*. — 1999. — Vol. 19, N 9. — P. 1004–1009.
10. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Сковорцова. — М. : Медицина, 2001. — 328 с.
11. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. — СПб. : Фолиант, 2008. — 552 с.
12. Симбирцев А. С. Цитокины: Классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 16–22.
13. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. — К. : Авиценна, 2002. — 567 с.
14. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В. С. Камышников. — Минск, 2003. — 345 с.
15. Изучение глутатиона и ферментов его метаболизма у больных старших возрастных групп с хронической церебральной ишемией / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко, В. В. Шпрах [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2005. — Т. 1 (39). — С. 63–65.
16. Асатиани В. С. Ферментные методы анализа / В. С. Асатиани. — М. : Наука, 1969. — 739 с.
17. Прохорова М. И. Современные методы в биохимии (углеводный и энергетический обмен) / М. И. Прохорова. — Л. : Изд-во ЛГУ, 1986. — 368 с.
18. Дубкіна О. Ю. Окислювальний стрес і окислювальна модифікація білків / О. Ю. Дубкіна // Медична хімія. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 43–45.
19. Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Ю. М. Колесник [и др.] — Донецк : Изд. дом Заславский, 2009. — 261 с.
20. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов [и др.] // Современные проблемы токсикологии. — 2005. — № 3. — С. 20–26.
21. Лукьянова Л. Д. Энерготропное, антигипоксическое и антиоксидантное действие флавоноидов инсульта / Л. Д. Лукьянова, Э. Л. Германова, А. И. Лыско // Вестник РАМН. — 2007. — № 2. — С. 55–61.
22. Сковорцова В. И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии / В. И. Сковорцова // *Инсульт*. — 2003. — № 9. — С. 20–22.
23. Dhar-Mascareno M. Hypoxia — reoxygenation — induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells / M. Dhar-Mascareno, J. M. Cacramo // *Free Radic. Biol. Med*. — 2005. — Vol. 38, N 10. — P. 1548–1554.

REFERENCES

1. Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Ayriyan N.Yu. Epidemiology of stroke in the Russian Federation. System hypertension: Annex to the journal. *Consilium medicum*; 2005; 7 (1): 3-10.
2. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 3: 193-203.
3. Dedov I.I. Diabetes: the development of technology in the diagnosis, treatment and prevention (plenary lecture). *Diabetes* 2010; 3 (48): 6-13.
4. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D. et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial *Diabetes Care*; 1993; 16: 434-444.
5. Manukhina E.B. Downey H.F., Mallet R.T. et al. Protecting and damaging effects of periodic hypoxia : the role of nitric oxide. *Journal of Medical Sciences* 2007; 2: 27-33.
6. Lukyanova L.D., Dudchenko A.M. The regulatory role of mitochondrial dysfunction during hypoxia and its interaction with transcriptional activity. *Bulletin of the Academy of Medical Sciences* 2007; 2: 3-13.
7. Kolesnik Y.M., Chekman I.S., Belenichev I.F. et al. Thiol-disulfide balance — a determining factor resistance of neurons to nitrosating stress under conditions of brain ischemia (review). *Journal of NAMS of Ukraine* 2013; 19 (1): 3-11.
8. Beridze M.Z., Megreshvili M.K., Shakarishvili R.R. Dynamics of azotdependent oxidative stress in the acute phase of ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry*. SS Korsakov (Annex "Stroke"); 2005; 13: 58-62.
9. Ferrarese C., Mscarucci P., Zoai C. et al. Increased cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 1999; 19 (9): 1004-1009.



10. Gusev E.I., Skvortsova V.I. Cerebral ischemia. Moscow, Medicina, 2001, 328 p.
11. Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. St. Petersburg, Folio, 2008, 552 p.
12. Simbirtsev A. S. Cytokines: Classification and biological functions. Cytokines and Inflammation 2004; 3 (2): 16-22.
13. Preclinical studies of drugs: Guidelines. Ed. Stefanov A.V. Kiev, Avicenna, 2002, 567 p.
14. Kamyshnikov V.S. Clinical biochemical laboratory diagnostics. Minsk, 2003, 345 p.
15. Kulinskiy V.I., Kolesnichenko L.S., Shprakh V.V. et al. Study of glutathione and its metabolic enzymes in old patients with chronic cerebral ischemia. *Bulletin of the Centre of Medical Ecology* 2005; 1 (39): 63-65.
16. Asatiani V.S. Enzymatic methods of analysis. Moscow, Nauka, 1969, 739 p.
17. Prokhorova M.I. Modern methods in biochemistry (carbohydrate and energy metabolism). Leningrad, Leningrad State University, 1986, 368 p.
18. Dubkina O. Oxidative stress and oxidative protein modification. *Med. khimiya* 2001; 3 (2): 43-45.
19. Belenichev I.F., Black V.I., Kolesnik Y.M. Rational neuroprotection. Donetsk, Univ. Dom Zaslavsky, 2009, 261 p.
20. Gubskiy Yu.I., Belenichev I.F., Pavlov S.V. et al. Toxic effects of oxidative modification of proteins in various pathological conditions (review). *Sovrem. probl. toxicologii* 2005; 3: 20-26.
21. Lukyanova L.D., Germanova E.L., Lysko A.I. Energotropic, antihypoxic and antioxidant effects of stroke flavonoids. *Bulletin of the Academy of Medical Sciences* 2007; 2: 55-61.
22. Skvortsova V.I. Mechanisms of the damaging effect of cerebral ischemia and new therapeutic strategies. *Stroke* 2003; 9: 20-22.
23. Dhar-Masareno M., Caceramo J.M. Hypoxia-reoxygenation-induced mitochondrial damage and apoptosis in human endothelial cells. *Free Radic. Biol. Med* 2005; 38 (10): 1548-1554.

Надійшла 22.01.2014

УДК 517.112:612.8+615.462.03

В. В. Ткачук¹, В. І. Величко¹, О. М. Левченко², А. П. Левицький²

ВПЛИВ ДИСБІОЗУ НА СТАН ПЕЧІНКИ ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ЩУРІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ВИСОКОЖИРОВИЙ РАЦІОН

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

² ДУ «Інститут стоматології НАМН України», Одеса, Україна

УДК 517.112:612.8+615.462.03

В. В. Ткачук¹, В. І. Величко¹, О. М. Левченко², А. П. Левицький²

ВЛИЯНИЕ ДИСБИОЗА НА СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ И ЛИПИДНОГО ОБМЕНА КРЫС, КОТОРЫЕ ПОЛУЧАЛИ ВИСОКОЖИРОВОЙ РАЦИОН

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

² ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», Одесса, Украина

Целью работы было изучение влияния экспериментального дисбиоза на состояние печени и липидного обмена крыс, которые получали высокожировой рацион.

Эксперименты проводились на 18 белых крысах линии Вистар, которые были разделены на три группы: 1-я — норма, 2-я — получала 15 % подсолнечное масло — высокожировой рацион (ВЖР) дополнительно к стандартному рациону питания, 3-я группа получала ВЖР и антибиотик линкомицин в дозировке 60 мг/кг с водой в течение 5 дней.

Высокожировой рацион достоверно вызывал (почти на 31 %) увеличение содержания холестерина в сыворотке крови. У крыс, получавших ВЖР, при воспроизведении дисбиоза с помощью антибиотика линкомицина достоверно увеличивались масса, содержание триглицеридов и холестерина в сыворотке крови и печени.

Полученные результаты дают возможность предположить, что гипертриглицеридемия была обусловлена за счет дисбиоза, возможно под влиянием липополисахаридов.

При дисбиозе увеличивался уровень печеночных маркеров, что свидетельствует о нарушении состояния печени.

Ключевые слова: ожирение, дисбиоз, холестерин, триглицериды, печень.

UDC 517.112:612.8+615.462.03

V. V. Tkachuk¹, V. I. Velichko¹, O. M. Levchenko², A. P. Levitsky²

THE INFLUENCE OF DYSBIOSIS ON THE STATE OF LIVER AND LIPID METABOLISM OF THE RATS RECEIVING HIGHLY FAT DIET

¹ The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

² SE "The Institute of Stomatology NAMS of Ukraine", Odessa

Recently, one of the main reasons for obesity has been regarded the role of the conditionally-pathogenic microflora, which produces intestinal endotoxin under the influence of which the lipolysis failure is observed and accumulation of triglycerides (TG) in liver develops (hepatic steatosis).

The aim of the work is the study of the influence of the experimental dysbiosis on the state of lipid metabolism in the liver of the rats, being on highly fat diet (HFD).

