

4. Eshchenko N.D., Vol'skiy G.G. Determination of the amount of succinic acid and activity of succinate dehydrogenase. *Metody biochimicheskikh issledovaniy*. L., Izd-vo Leningradskogo universiteta, 1989: 207-210.
5. Zupanets' I.A., Shebeko S.K., Kharchenko D.S. Study of the acute toxicity and mean effective doses of intraperitoneal form of quercetin under conditions of the development of kidney failure in rats. *Pharmakologia i likars'ka toxikologia* 2009; 1 (8): 28-33.
6. Kolesova O.E., Markin A.A., Fedorova T.N. Lipid peroxidation and methods for determining lipid peroxidation products in biological fluids. *Laboratornoye delo* 1984; 9: 540-546.
7. Koroliuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G. et al. Method of catalase activity assessment. *Laboratornoye delo* 1988; 1: 16-19.
8. Krivchenkova R.S. Determination of the activity of cytochrome oxidase in mitochondria suspension. *Modern methods in biochemistry*. Ed. by Orekhovich V.N. Moscow, Medicine, 1977: 47-49.
9. Chevary S., Chaba I., Sekey I. Role of superoxide dismutase in cellular oxidative processes and method of assessment of its biological activity. *Laboratornoye delo* 1985; 11: 678-681.
10. Escobedo J., Rana J.S., Lombardero M.S. Association between albuminuria and duration of diabetes and myocardial dysfunction and peripheral arterial disease among patients with stable coronary artery disease in the BARI 2D study. *Mayo Clinic Proceedings* 2010; 85 (1): 41-46.
11. Xilin Yang, Wing Yee So, Tong P.C.Y. et al. Development and validation of an all-cause mortality risks core in type 2 diabetes. *The HongKong Diabetes Registry Arch Intern Med* 2008; 168 (5): 451-457.
12. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups. *Arch. of Bioch. And Biophys* 1959; 82: 70-77.
13. Turgut F., Bolton W.K. Potential new the rapeutic agents for diabetic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis* 2010; 55 (5): 928-940.
14. Hui Jie Wang, Yuan Xiang Jin PhD, Wan Shen et al. Low dose streptozotocin (STZ) combined with high energy intake can effectively induce type 2 diabetes through altering the related gene expression. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2007; 16 (Suppl. 1): 412-417.
15. Xiu-Hua Shen, Qing-Ya Tang, Juan Huang. Vitamin E regulates adipocytokine expression in a rat model of dietary-induced obesity. *Experimental Biology and Medicine* 2010; 235: 47-51.

Надійшла 22.09.2014

УДК 615.21:616:831-005.4

Е. В. Супрун¹, Н. О. Бут², С. В. Терещенко¹

ВПЛИВ РОНКОЛЕЙКИНУ НА ПАРАМЕТРИ ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

¹ Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, Харків, Україна,

² КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 4», Дніпропетровськ, Україна

УДК 615.21:616:831-005.4

Э. В. Супрун¹, Н. А. Бут², С. В. Терещенко¹

ВЛИЯНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА НА ПАРАМЕТРЫ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

¹ Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, Харків, Україна,

² КУ «Днепропетровская городская клиническая больница № 4», Днепрпетровск, Украина

Изучено влияние цитокинового иммунокорректора рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин, 0,01 мг/кг) на параметры тиол-дисульфидной системы (ТДС) в условиях моделирования аллоксанового сахарного диабета у крыс в сравнении с Пирацетамом (500 мг/кг) и Тиоцетамом (500 мг/кг). Установлено, что постишемическое поражение ткани головного мозга экспериментальных животных на модели аллоксанового сахарного диабета сопровождалось резким снижением (на 96–94 %) изученных параметров. По значимости в качестве системообразующих показателей оригинальных коэффициентов восстановительный потенциал ТДС и индекс глутатионовой системы превышают стандартный показатель — тиол-дисульфидный коэффициент и могут использоваться как ранние маркеры формирования постгипоксических изменений при сахарном диабете и нарушении активности ТДС тканей головного мозга, а также для изучения антиоксидантной активности потенциальных нейропротекторов-антигипоксантов. Отмечено корректирующее влияние Пирацетама, Тиоцетама и Ронколейкина на показатели оригинальных коэффициентов ТДС — восстановительный потенциал и индекс глутатионовой системы, наиболее выраженное у Ронколейкина.

Ключевые слова: интерлейкин-2, Ронколейкин, экспериментальный сахарный диабет, тиол-дисульфидная система.



THE INFLUENCE OF RONCOLEUKIN ON THE PARAMETERS OF THE THIOL-DISULFIDE SYSTEM IN THE BRAIN CELLS OF RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES

¹ *Institution of Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine,*² *The Dnipropetrovsk Municipal Clinical Hospital, Dnipropetrovsk, Ukraine*

We studied the influence of cytokine immunocorrector recombinant interleukin-2 (Roncoleukin) (0.01 mg/kg) on the parameters of the thiol-disulfide system (TDS) in terms of modeling alloxan diabetes in rats in comparison with Piracetam (500 mg/kg). For in-depth analysis of the status of individual links of TDS in the postischemic disturbances in brain tissue of rats with DM there were studied levels of reduced and oxidized thiols and glutathione, the activity of glutathione peroxidase (GPX) and glutathione reductase (GR), and additional parameters TDS — classic thiol-disulfide ratio (TDS) and offered us the original factors — reduction potential TDS (EAP) and the index of the glutathione system (IGS). The proposed indicator EAP characterizes the ratio of the concentrations of reduced forms of glutathione and thiols to their oxidized forms, and allows to assess the state of the first nevermelting link TDS. Index GCI characterizes the total state affermative/permutative links glutathione antioxidant system is the ratio of the concentrations of reduced forms of glutathione together with indicator GP and SNR in the concentration of oxidized glutathione. It is established that the postischemic tissue damage of the brain of an experimental animal model with alloxan diabetes was accompanied by a sharp decrease (96–94%) of the studied parameters. In importance as the backbone of the results of the original coefficients of the EAP and the GCI exceed the standard rate TDK and can be used as early markers of formation of post-hypoxic changes in DM and violations of the RTD activity of brain tissue, and to study the antioxidant activity of potential neuroprotective agents — antihypoxant corrective effect of Piracetam, Tietema and Roncoleukin on the results of the original coefficients TDS — EAP and GCI, the most pronounced at Roncoleukin.

Key words: interleukin-2, Roncoleukin, experimental diabetes, thiol-disulfide system.

Цукровий діабет (ЦД) є глобальною медико-соціальною проблемою, що входить до 7 головних причин смертності населення у більшості країн світу і посідає серед безпосередніх причин смерті третє місце після серцево-судинних і онкологічних захворювань [1]. З кожним роком кількість хворих збільшується на 6–7 %, і сьогодні їх чисельність становить від 2 до 4 % усього населення земної кулі. 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 ЦД збільшилася більше ніж у 1,5 рази і становить близько 1 млн осіб, тому розв'язання проблем терапії ЦД поставлено на рівень державних завдань [3].

Сьогодні в усьому світі накопичені докази, що ефективний контроль діабету може звести до мінімуму розвиток багатьох пов'язаних з ним ускладнень. Висока частка ускладнень ЦД зумовлена порушеннями тканинного метаболізму з масштабним ушкодженням мікрокапілярного русла

органів, що призводить до формування мультиорганної патології, у тому числі неврологічних ускладнень ЦД: мікро- і макроангіопатій, енцефалопатій, дистальних невропатій, інсульту [4].

При ЦД дефіцит інсуліну призводить до порушень обміну вуглеводів, жирів і білків, провокує гіперглікемію, інсулінорезистентність і енергодефіцит, активацію синтезу активних форм кисню (АФК), вільних радикалів і продуктів перекисного окиснення ліпідів, тобто формує інтенсифікацію процесів вільнорадикального окиснення на тлі зниження активності антиоксидантної системи (АОС) [5]. Це спричинює формування ендотеліальної дисфункції, активацію тромбоцитів і моноцитів, проліферацію гладком'язових волокон, у подальшому — розвиток діабетичних ангіопатій, формування гіпоксії/ішемії та постіпоксичних ускладнень [6]. Отже, головним завданням ефективної терапії та профілактики неврологічних ускладнень ЦД є блокування взаємозумовлених ланок патогенезу — судинних, метаболічних і феномена оксидативного стресу, у зв'яз-

ку з чим значна увага приділяється пошуку ефективних нейропротекторів й антигіпоксантів з антиоксидантною дією [7].

Для АОС важливе значення має зворотна тіол-дисульфідна система (ТДС) — окисно-відновні реакції, під час яких тіолові групи легко окиснюються з утворенням, як правило, дисульфідних угруповань і знову регенерують при їх відновному розщепленні. Інтермедіати ТДС характеризуються транспортними властивостями щодо оксиду азоту (NO), тим самим підвищуючи його біодоступність, крім того, частина тіолів (глутатіон, цистеїн, метіонін) здатні значно обмежувати цитотоксичність надлишкових рівнів NO і його дериватів, збільшуючи шанс нейрону вижити при ішемії [8]. Таким чином, для вивчення особливостей антиоксидантної дії перспективних нейропротекторів й антигіпоксантів важливим є дослідження динаміки показників антиоксидантної ТДС.

Ефективною перспективною ланкою комплексної терапії постішемічних неврологічних ускладнень при ЦД 2 може стати застосування цитокінових препаратів інтерлейкіново-



го ряду. Цитокіни є трансмітерами міжклітинної взаємодії в нормі і при патології, які формують «цитокінову мережу» комунікативних сигналів між клітинами імунної системи і клітинами інших органів і тканин [9]. Так, інтерлейкін-2 (IL-2) бере участь у формуванні швидкої імунної відповіді організму (індукує проліферацію В-лімфоцитів, активує цитотоксичні Т-лімфоцити, стимулює природні кілери та ін.) й «цитокінового каскаду» шляхом стимулювання синтезу і секреції інших цитокінів [10]. У клінічній практиці рекомбінантний IL-2 (Ронколейкін) використовується для корекції вторинної імунної недостатності — у комплексній терапії сепсису різної етіології та інших гнійно-запальних захворювань, тяжких бактеріальних інфекцій та онкологічних процесів [11].

Мета дослідження — вивчення особливостей антиоксидантної дії цитокінового імунокоректора рекомбінантного інтерлейкіну-2 (Ронколейкін) в умовах експериментальної гіперглікемії, а саме вплив на параметри тіол-дисульфідної системи. Препаратом порівняння обрано Пірацетам і Тіоцетам — відомі цитопротектори метаболічної дії, які широко застосовуються при лікуванні різних захворювань у кардіології, неврології та клініці внутрішніх хвороб.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилися на 50 білих щурах лінії Вістар масою 250–300 г, яких утримували в стандартних умовах віварію і були розподілені на п'ять 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 Пірацетам у дозі 500 мг/кг внутрішньом'язово 1 раз на добу (група ЦД + Пірацетам); чет-

верта — тварини з експериментальним алоксановим ЦД, яким вводили Тіоцетам у дозі 500 мг/кг у тому ж режимі (група ЦД + Тіоцетам); п'ята — тварини з експериментальним алоксановим ЦД, яким вводили Ронколейкін у дозі 0,01 мг/кг у тому ж режимі (група ЦД + Ронколейкін) [12]. Тваринам першої та другої 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) у дозі 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 в крові визначали 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). Після закінчення гострого періоду (18 днів) тварин виводили з експерименту під етамінальнатрієвим наркозом шляхом декапітації.

Матеріалом для біохімічних досліджень були фрагменти тканини головного мозку, що знаходяться в ділянці середньомозкової артерії, 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 вивчен-

ня активності ТДС у гомогенаті головного мозку щурів визначали рівні відновлених і окиснених тіолів і глутатіону, активність глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіонредуктази (ГР). Вміст сумарних SH-груп визначали спектрофотометрично [13]. Концентрацію глутатіону окисненого та відновленого визначали флуориметрично [14], активність ферментів тіол-дисульфідної системи — ГП і ГР — спектрофотометрично [15].

Для поглибленого аналізу стану окремих ланок (ТДС) при постішемічних порушеннях у тканинах головного мозку щурів із ЦД було проведено вивчення додаткових параметрів АОС, а саме класичного тіол-дисульфідного коефіцієнта (ТДК) [16] і запропонованих нами оригінальних коефіцієнтів — відновного потенціалу ТДС (ВП) та індексу глутатіонової системи (ІГС).

Ці показники обчислювали так:

1. Тіол-дисульфідний коефіцієнт

$$\text{ТДК} = \text{SH/SS},$$

де SH — вміст сумарних SH-груп; SS — вміст сумарних SS-груп у тканині головного мозку щурів із ЦД.

2. Відновний потенціал ТДС

$$\text{ВП} = \frac{\text{GSH} + \text{SH}}{\text{GSSG} + \text{SS}},$$

де GSH — показник відновлених форм глутатіону; GSSG — показник окиснених форм глутатіону; SH — вміст сумарних SH-груп; SS — вміст сумарних SS-груп у тканині головного мозку щурів із ЦД.

3. Індекс глутатіонової системи

$$\text{ІГС} = \frac{\text{GSH} + 0,1 (\text{ГР} + \text{ГПП})}{\text{GSSG}},$$

де GSH — показник відновлених форм глутатіону; GSSG — показник окиснених форм глутатіону; ГР — активність глутатіонпероксидази; ГПП — активність глутатіонпероксидази в



тканині головного мозку щурів із ЦД.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програми "Statistica 6.0", порівняльний аналіз у групах — за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та обговорення

Для аналізу активності АОС визначають стан ферментативної та неферментативних ланок. До першої неферментативної ланки ТДС належать відновлені й окиснені форми глутатіону, до другої неферментативної ланки — відновлені (сульфгідрильні (SH-)) й окиснені (дисульфідні (SS-)) групи тіолів. Ферментативну ланку ТДС визначають за активністю ГП і ГР. У результаті проведених нами досліджень при формуванні алоксанового діабету було встановлено зміни тіол-дисульфідної рівноваги й окремих параметрів. Тіол-дисульфідний коефіцієнт є класичним і характеризує стан другої неферментативної ланки АОС — співвідношення концентрації відновлених і окиснених тіолів — та відображає буферну ємність неферментативної ланки АОС. Що більша вихідна величина ТДК, то вищий рівень резистентності організму. Цей коефіцієнт може служити інтегральним показником адаптивних можливостей організму або показником його неспецифічної резистентності (табл. 1).

Результати проведеного дослідження виявили зміни показника ТДК у головному мозку щурів на моделях ЦД. Так, у тварин з експериментальною гіперглікемією ТДК був знижений на 96 % ($p < 0,001$) щодо інтактних тварин, що відображає однакові зміни неферментативних ланок АОС при цереброваскулярних порушеннях.

На тлі експериментальної терапії Пірацетамом встановлено зростання ТДК відповід-

но в 1,4 разу ($p < 0,01$), але це становило 6 % від рівнів інтактних тварин. Введення Тіоцетаму тваринам з експериментальним ЦД значно впливало на показник ТДК — він підвищився практично в 1,8 разу (до 8 % від показників у інтактних тварин).

Курсове введення експериментальним тваринам Ронколейкіну привело до стабілізації стану першої неферментативної ланки АОС при цереброваскулярних порушеннях. На моделі ЦД показник ТДК збільшився у 7 разів ($p < 0,001$) щодо контрольних значень і досяг 70 % від рівнів інтактних щурів. Стабілізувальний вплив Ронколейкіну на показник ТДК у головному мозку щурів перевищує такий у Пірацетаму і Тіоцетаму відповідно у 5,0 та 3,9 разу ($p < 0,001$).

Запропонований нами показник відновного потенціалу ТДС (ВП) характеризує співвідношення концентрації відновлених форм глутатіону та тіолів до їх окиснених форм і дозволяє оцінити стан першої неферментативної ланки АОС. Глутатіон безпосередньо або за допомогою ферментативних реакцій ефективно захищає клітини від вільних радикалів та інших реактивних рідновидів кисню, а також бере активну участь у формуванні депо ендogenous оксиду азоту NO. На нашу думку, ВП відображає стан системи клітинного глутатіону в сумі з тіольним компонентом і можливий дефіцит їх відновлених форм, який сприяє порушенням АОС і відіграє ключову роль при багатьох захворюваннях, включаючи хворобу Альцгеймера, інсульт, інфаркт міокарда, ЦД тощо.

Показник ВП у контрольній групі був знижений щодо інтактних тварин на 96 % ($p < 0,001$), що відображає зміни співвідношення концентрації відновлених форм глутатіону та тіолів до їх окиснених форм на користь останніх (табл. 2).

Таблиця 1

Вплив Ронколейкіну на значення тіол-дисульфідного коефіцієнта у тканинах головного мозку щурів із цукровим діабетом, $M \pm m$, $n=10$

Група тварин	ТДК
Інтактні тварини	6,92±0,55
Контроль — тварини з ЦД	0,30±0,03*
ЦД + Пірацетам	0,40±0,04*
ЦД + Тіоцетам	0,53±0,05* ^{кп}
ЦД + Ронколейкін	2,05±0,18* ^{кпт}

Примітка. У табл. 1–3 достовірні відмінності: * — $p < 0,05$ щодо інтактних тварин; ^к — $p < 0,05$ щодо групи контролю; ^п — $p < 0,05$ щодо групи Пірацетаму; ^т — $p < 0,05$ щодо Тіоцетаму; n — кількість тварин у групі.

Таблиця 2

Вплив Ронколейкіну на значення показника відновного потенціалу тіол-дисульфідної системи у тканинах головного мозку щурів із цукровим діабетом, $M \pm m$, $n=10$

Група тварин	ВП
Інтактні тварини	7,73±0,61
Контроль — тварини з ЦД	0,32±0,04*
ЦД + Пірацетам	0,43±0,03*
ЦД + Тіоцетам	0,56±0,05* ^{кп}
ЦД + Ронколейкін	2,37±0,27* ^{кпт}

На тлі експериментальної терапії Пірацетамом встановлено зростання ВП відповідно в 1,4 разу ($p < 0,01$), до 6 % від рівнів інтактних тварин. Введення Тіоцетаму тваринам з експериментальним ЦД значно впливало на показник ВП — він підвищився практично удвічі (до 8 % від показників інтактних щурів).

Курсове введення експериментальним тваринам Ронколейкіну привело до стабілізації стану першої неферментативної ланки АОС при цереброваскулярних порушеннях. На моделі ЦД значення ВП збільшилося в 7,5 рази ($p < 0,001$)



щодо контрольних показників і досягло відповідно 70 % від рівня інтактних щурів. Стабілізувальний вплив Ронколейкіну на показник ВП у головному мозку щурів перевищує такий у Пірацетаму і Тіоцетаму відповідно в 5,5 та 4,2 рази ($p < 0,001$).

Важливо зазначити, що зміни показника ВП, який враховує співвідношення як першої, так і другої неферментативної ланки АОС, на моделі ЦД практично збігалися зі змінами класичного ТДК, який враховує активність першої неферментативної ланки АОС. Таким чином, при формуванні постішемічних порушень тканин головного мозку щурів в умовах експериментальної гіперглікемії зміни першої та другої неферментативних ланок АОС збігаються.

Для більш ретельного вивчення зрушень АОС при постішемічних порушеннях проаналізовано зміни запропонованого нами ІГС, який характеризує сумарний стан неферментативної/ферментативної ланок глутатинової АДС — співвідношення концентрації відновлених форм глутатіону разом з показником ГП і ГПР до концентрації окиснених форм глутатіону. Відомо, що глутатіон бере участь у функціонуванні глутатіон-пероксидзалежної системи, яка відіграє важливу роль у підтриманні внутрішньоклітинного редокс-гомеостазу. На нашу думку, цей показник дозволяє оцінити саме інтегральну активність системи глутатіону та ферментів ТДС.

Показник ІГС у контрольній групі був знижений порівняно з даними у інтактних тварин на 94 % ($p < 0,001$), що відображає зміни активності системи глутатіону при формуванні гіпоксично-ішемічних змін тканин мозку при ЦД (табл. 3).

Введення Пірацетаму тваринам з експериментальним ЦД значно впливало на показник ІГС — він підвищився практично удвічі (до 10 % від

показників інтактних тварин). У групі тварин із ЦД, що отримували Тіоцетам, відзначається більш виражене збільшення величини показника ІГС, який на 158 % перевищує контрольні показники та досягає 15 % від рівня інтактних щурів.

Експериментальна терапія Ронколейкіном щурів з експериментальною гіперглікемією максимально стабілізує стан системи глутатіону в головному мозку й активність ферментів ТДС — ГР і ГПР, що підтверджується зростанням показника ІГС у 6,6 рази щодо контрольних показників, який досяг 40 % від рівня інтактних тварин. Це доводить, що Ронколейкін стабілізує функціональну активність ферментів ТДС, що приводить до стабілізації рівнів відновлених форм глутатіону на тлі зниження рівнів його окиснених форм у клітинах головного мозку щурів з експериментальною гіперглікемією.

Порівнюючи вплив досліджуваних препаратів на додаткові параметри ТДС, слід відзначити, що щодо показника ІГС динаміка змін менш виражена — у групі Ронколейкіну зростання показника ІГС перевищує показники групи Пірацетаму в 4,3 рази ($p < 0,001$), а показники в групі Тіоцетаму — у 2,6 рази ($p < 0,001$).

Достовірні відмінності вищевказаних показників, які були вивчені, не демонструють сту-

пінь цих відмінностей. Для розв'язання цього питання було використано нормований t-критерій (Генкін, Гублер, 1964) і середньоарифметичні групові значення t-критерію, що дозволило провести комплексну оцінку ступеня відхилення від нормативу окремих компонент показників стану тканин мозку при експериментальній гіперглікемії. З цією метою, крім параметрів ТДС, були проаналізовані також додаткові показники стану тканин мозку при експериментальній гіперглікемії, які характеризують енергетичний і вуглеводний обміни, відображають ступінь вираженості оксидативного стресу та стан системи оксиду азоту і його дериватів, морфофункціональний стан клітин головного мозку й активність процесів апоптозу. Системний аналіз коефіцієнтів ТДС — стандартного ТДК і запропонованих нами додаткових показників відновного потенціалу ТДС та ІГС свідчить, що найбільш значущими з них є ВП (враховує співвідношення як першої, так і другої неферментативної ланки АОС) та ІГС (характеризує сумарний стан неферментативної (ферментативної) ланок глутатинової АОС). Так, у тканинах мозку щурів із ЦД коефіцієнт ІГС ($t=16,78$) значно перевищує стандартний показник ТДК ($t=9,53$).

Висновки

1. Оригінальні коефіцієнти — відновний потенціал ТДС та індекс глутатинової системи ТДС — як системоутворювальні показники перевищують за значущістю стандартний показник ТДК і можуть використовуватися як ранні маркери формування постгіпоксичних змін при ЦД і порушень активності ТДС тканин головного мозку, а також для вивчення антиоксидантної активності потенційних нейропротекторів-антигіпоксантів.

2. Відзначено коригувальний вплив Пірацетаму, Тіоцетаму та Ронколейкіну на показ-

Таблиця 3

Вплив Ронколейкіну на значення показника індексу глутатинової системи в тканинах головного мозку щурів із цукровим діабетом, $M \pm m$, $n=10$

Група тварин	ІГС
Інтактні тварини	25,69±2,60
Контроль — тварини з ЦД	1,57±0,16*
ЦД + Пірацетам	2,40±0,24*
ЦД + Тіоцетам	4,04±0,29*кп
ЦД + Ронколейкін	10,35±0,78*кпт



ники оригінальних коефіцієнтів ТДС — відновний потенціал та індекс глутатионової системи.

3. На моделі алоксанового ЦД стабілізувальна активність Ронколейкіну щодо показників ТДК, ВП та ІГС перевищує Пірацетам і Тіоцетам. Це підтверджує антиоксидантну дію Ронколейкіну, а саме вплив на стан першої та другої неферментативної та ферментативної ланок ТДС.

ЛІТЕРАТУРА

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. 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 / D. M. Nathan, J. B. Buse, M. B. Davidson [et al.] // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32. – P. 193–203.

3. Дедов И. И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) / И. И. Дедов // Сахарный диабет. – 2010. – № 3 (48). – С. 6–13.

4. 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. Беридзе М. З. Динамика азот-зависимого оксидантного стресса в острой стадии ишемического инсульта / М. З. Беридзе, М. К. Мегрешвили, Р. П. Шакаршвили // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова (приложение «Инсульт»). – 2005. – № 13. – С. 58–62.

6. 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.

7. Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев, В. И. Черний, Ю. М. Колесник [и др.]. – Донецк : Изд. Дом Заславский, 2009. – 261 с.

8. 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 Украины. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 3–11.

9. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 552 с.

10. Симбирцев А. С. Цитокины: Классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–22.

11. Нейроиммунопатология : руководство / Г. Н. Крыжановский, С. В. Магаева, С. В. Макаров [и др.]. – М. : Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. – 438 с.

12. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рекомендации / под ред. А. В. Стефанова. – К. : Авиценна, 2002. – 567 с.

13. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В. С. Камышников. – Минск, 2003. – 345 с.

14. Кулинский В. И. 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 ВЧЦ СО РАМН. – 2005. – Т. 1 (39). – С. 63–65.

15. Асатиани В. С. Ферментные методы анализа / В. С. Асатиани. – М. : Наука, 1969. – 739 с.

16. Соколовский В. В. Тиол-дисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма / В. В. Соколовский. – СПб., 1996. – 30 с.

REFERENCES

1. Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Ayriyan N.Yu. Epidemiology of stroke in the Russian Federation. *Systemye hipertensii: 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; 32: 193-203.

3. Dedov I.I. Diabetes mellitus: the development of technology in the diagnosis, treatment and prevention (plenary lecture). *Sakharuyu diabet* 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. Beridze M.Z., Megreshvili M.K., Shakarishvili R.R. Dynamics of azot-dependent oxidant stress in the acute phase of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* (Annex "Stroke") 2005; 13: 58-62.

6. Manukhina E.B., Downey H.F., Mallet R.T. et al. Protecting and damaging effects of periodic hypoxia: the role of nitric oxide. *Vestnik RAMN* 2007; 2: 27-33.

7. Belenichev I.F., Chornyy V.I., Kolesnik Y.M. et al. Rational neuroprotection. Donetsk, Univ. Dom Zaslavsky, 2009. 261 p.

8. Kolesnik Yu.M., Chekman I.S., Belenichev I.F. et al. Thiол-disulfide balance — a determining factor resistance of neurons to nitrosating stress under brain ischemia (review). *Zhurnal NAMN Ukrainy* 2013; 19 (1): 3-11.

9. Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. St. Petersburg, Folio, 2008. 552 p.

10. Simbirtsev A.S. Cytokines: Classification and biological functions. *Tsitokiny i vospalenie* 2004; 3 (2): 16-22.

11. Kryzhanovskiy G.N., Magaeva S.V., Makarov S.V. et al. Neuroimmunopathology: a guide. Moscow, Publ. of the Institute of General Pathology and Pathophysiology, 2003, 438 p.

12. Preclinical studies of drugs: Guidelines. Stefanov A.V. (ed.). Kiev, Avitsenna, 2002. 567 p.

13. Kamyshnikov V.S. Clinical biochemical laboratory diagnostics. Minsk, 2003. 345 p.

14. Kulinskiy V.I., Kolesnichenko L.S., Shprakh V.V. et al. Study of glutathione and its metabolic enzymes in patients of advanced age groups with chronic cerebral ischemia. *Bulleten' VSNC SO RAMN* 2005; 1 (39): 63-65.

15. Asatiani V.S. Enzymatic methods of analysis. Moscow, Nauka, 1969. 739 p.

16. Sokolovsky V.V. Thiол-disulfide ratio of blood as an indicator of the state of nonspecific resistance of the organism. St. Petersburg, Folio, 1996, 30 p.

Надійшла 1.09.2014

