

работе кишечника. За счёт отсутствия воспаления и малого объёма соединительной ткани в области соустья не происходит рубцовой деформации. Большой объём восстановительных и адаптивных процессов в слизистой оболочке анастомоза способствует высокой антибактериальной активности и хорошей сократительной способности слизистой оболочки. Регенерация нервных волокон восстанавливает иннервацию в зоне резекции и в созданном соустье. Перечисленные особенности регенерации компрессионного циркулярного соустья играют важную роль в восстановлении функций толстой кишки.

Изучение формирования толстокишечных анастомозов с помощью КСК на трупном материале показало возможность формирования анастомозов на всём протяжении толстой кишки у человека.

ВЫВОДЫ

1. Компрессионные анастомозы, выполненные с применением компрессионного шовителя кишечника, обладают более высокими показателями механической прочности и лучшей биологической герметичностью по сравнению с ручными анастомозами ($p < 0,05$) и анастомозами, сформированными при помощи устройства Зиганьшина-Гюнтепа ($p < 0,05$).

2. При морфологическом исследовании компрессионного шва толстой кишки выявлено, что срастание тканей происходит сразу по всему периметру анастомоза, эпителизация кишечного соустья наступает к 14-м суткам, полное восстановление анато-

функциональных структур анастомоза происходит к 90-м суткам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гатауллин И.Г., Городнов С.В., Жинов А.В. Профилактика послеоперационных гемореологических и гемодинамических нарушений у больных колоректальным раком // *Вопр. онкол.* — 2013. — Т. 59, прил. к №3. — С. 564. [Gataullin I.G., Gorodnov S.V., Zhiinov A.V. Prevention of postoperative hemorheological and hemodynamic disorders in patients with colorectal cancer. *Voprosy onkologii.* 2013; 59 (3): 564. (In Russ.)]
2. Кипель В.С., Запорожец А.А., Шотт А.В. Теоретические основы кишечного шва // *Здравоохранение.* — 2004. — №2. — С. 2-6. [Kipel' V.S., Zaporozhets A.A., Shott A.V. Theoretical foundations of intestinal suturing. *Zdravookhranenie.* 2004; 2: 2-6. (In Russ.)]
3. Коновалов Д.Ю., Кagan И.И., Есипов В.К. и др. Клиническая и эндоскопическая оценка заживления микрохирургических анастомозов ободочной кишки // *Морфология.* — 2008. — Т. 134, №5. — С. 75. [Konovalov D.Yu., Kagan I.I., Esipov V.K. et al. Clinical and endoscopic evaluation of healing after microsurgical colon anastomosis. *Morfologiya.* 2008; 134 (5): 75. (In Russ.)]
4. Молокова О.А., Баженов Д.В., Соловьёв Г.С. Морфогенез провизорного органа-регенерата при компрессионных анастомозах пищеварительного канала // *Морфология.* — 2011. — Т. 140, №5. — С. 101. [Molokova O.A., Bazhenov D.V., Solov'ev G.S. Morphogenesis of a provisional regenerated organ after compression anastomosis of the alimentary canal. *Morfologiya.* 2011; 140 (5): 101. (In Russ.)]
5. Шотт А.В., Запорожец А.А., Клинтевич В.Ю. Кишечный шов. — Минск: Беларусь, 1983. — 159 с. [Shott A.V., Zaporozhets A.A., Klintsevich V.Yu. Intestinal suture. *Minsk: Belarus.* 1983: 159. (In Russ.)]
6. Bretagnol F., Troubat H., Laurent C. et al. Long-term functional results after sphincter-saving resection for rectal cancer // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2004. — Vol. 28. — P. 155-159.
7. Forshaw M.J., Maphosa G., Sankararajah D. et al. Endoscopic alternatives in managing anastomotic strictures of the colon and rectum // *Tech. coloproctol.* — 2006. — Vol. 10. — P. 21-27.

УДК 612.015.11: 612.017.1: 616.379-008.64-092.9: 616.831-005.8

E02

ВЛИЯНИЕ РЕЦЕПТОРНОГО АНТАГОНИСТА ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА, ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА И ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Алексей Сергеевич Супрун^{1*}, Игорь Фёдорович Беленичев²

¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина,

²Запорожский медицинский университет, Украина

Реферат

Цель. Изучение динамики показателей системы глутатиона, энергетического метаболизма и окислительной модификации белков в тканях головного мозга крыс с экспериментальным сахарным диабетом при применении церебропротектора метаболического действия пирацетама + тиотриазолина (тиоцетама) и цитокинового препарата — рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина-1.

Методы. Исследования проводили на 40 белых крысах линии Вистар, распределённых на четыре группы по 10 животных в каждой. Первая группа — интактные животные, вторая — животные с экспериментальным сахарным диабетом, третья — животные с сахарным диабетом, которым вводили пирацетам + тиотриазолин (тиоцетам)

в дозе 500 мг/кг, четвертая — животные с сахарным диабетом, которым вводили рекомбинантный рецепторный антагонист интерлейкина-1 в дозе 7,5 мг/кг. Экспериментальный сахарный диабет моделировали с помощью введения водного раствора аллоксана моногидрата. Концентрацию глюкозы крови определяли на 11-е сутки после введения аллоксана. Материалом для биохимических исследований служили фрагменты ткани головного мозга. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программы Statistica 6.0, сравнительный анализ в группах выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA.

Результаты. Развитие гипергликемии у экспериментальных животных сопровождалось дестабилизацией системы глутатиона (повышением уровня окисленных форм глутатиона на фоне резкого снижения его восстановленных форм и активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы). Ишемическое поражение ткани головного мозга животных с экспериментальным сахарным диабетом характеризовалось также увеличением в гомогенате мозга маркеров окислительной модификации белков (альдегидных и карбоксильных продуктов) и энергетическим дефицитом. Курсовое введение пирacetama + тиотриазолина (тиоцетам) и рецепторного антагониста интерлейкина-1 способствовало нормализации активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, стабилизации уровня макроэргических фосфатов и показателей окислительной модификации белков. Максимальная активность отмечена у рецепторного антагониста интерлейкина-1.

Вывод. Активность рецепторного антагониста интерлейкина-1 в отношении стабилизации системы глутатиона и ингибирования проявлений окислительного и нитрозилирующего стресса превышает таковые у пирacetama + тиотриазолина (тиоцетам).

Ключевые слова: рецепторный антагонист интерлейкина-1, экспериментальный сахарный диабет, аллоксан, глутатион, тиоцетам.

INFLUENCE OF INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST ON DYNAMICS OF THE GLUTATHIONE SYSTEM, ENERGY METABOLISM AND OXYDATIVE PROTEIN MODIFICATION IN EXPERIMENTAL HYPERTHYCEMIA

A.S. Suprun¹, I.F. Belenichev²

¹National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine,

²Zaporozhye Medical University, Ukraine

Aim. To study the dynamics of glutathione system, energy metabolism and the oxidative protein modification indicators in rat brain tissue in case of experimental diabetes mellitus and use of metabolic action cerebroprotector Piracetam + Thiotriazolone (Tiocetam) and cytokine medication — recombinant interleukin-1 receptor antagonist.

Methods. Studies were conducted on 40 white Wistar rats, divided into four groups of 10 animals each. First group — intact animals, second — animals with experimental diabetes mellitus, the third — animals with diabetes mellitus treated with Piracetam + Thiotriazolone (Tiocetam) administered at a dose of 500 mg/kg, the fourth — animals with diabetes mellitus treated with recombinant interleukin-1 receptor antagonist at a dose of 7.5 mg/kg. Experimental diabetes mellitus was induced by injection of an aqueous solution of alloxan monohydrate. Blood glucose concentration was measured on the 11th day after alloxan injection. Brain tissue specimens were used for biochemical studies. Statistical data analysis was performed using the Statistica 6.0 software package, the comparative analysis in the groups was performed using ANOVA.

Results. The development of hyperglycemia in experimental animals was accompanied with glutathione system destabilization (increased levels of oxidized glutathione along with a marked decrease in its reduced form, glutathione peroxidase and glutathione reductase activity). Ischemic lesion of the brain tissue of animals with experimental diabetes mellitus was characterized with an increase of markers of oxidative protein modification (aldehyde and carboxyl products) and energy deficit in brain homogenate. Treatment with Piracetam + Thiotriazolone (Tiocetam) and interleukin-1 receptor antagonist contributed to the normalization of the glutathione peroxidase and glutathione reductase activity, stabilization of energy phosphates and indicators of oxidative protein modification. Maximal activity was observed in case of interleukin-1 receptor antagonist.

Conclusion. The activity of the interleukin-1 receptor antagonist in terms of glutathione system stabilization and inhibition of oxidative and nitrotilizing stress manifestations exceeds those of Piracetam + Thiotriazolone (Tiocetam).

Keywords: interleukin-1 receptor antagonist, experimental diabetes mellitus, alloxan, glutathione, Tiocetam.

В последние годы глобальной медико-социальной проблемой стал сахарный диабет (СД), который входит в число семи главных причин смертности населения в большинстве стран мира и занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [4, 14]. Доказано, что эффективный контроль СД может свести к минимуму развитие многих связанных с ним осложнений, в том числе неврологических, которые и определяют продолжительность жизни больного и его работоспособность (энцефалопатии, дистальные невропатии, инсульт) [15]. Высокая частота осложнений СД обусловлена нарушениями тканевого метаболизма с масштабным повреждением микроциркуляторного русла органов. При этом на фоне

типичных нарушений микроциркуляции происходит постишемическое повреждение ткани мозга — развивается энергетический дефицит, формируется лактат-ацидоз, происходят развитие окислительного стресса и гибель клеток путём некроза или апоптоза [2].

По современным представлениям, характер иммунного ответа и особенности развития патофизиологических изменений при ишемических/гипоксических тканевых расстройствах зависят преимущественно от активируемой субпопуляции Т-лимфоцитов, синтеза ими цитокинов с формированием «цитокинового каскада» и соотношения про- и противовоспалительных цитокинов [6]. Следовательно, эффективным перспективным звеном в комплексной терапии постишемических неврологических осложнений

Таблица 1

Суммарные показатели окисленных (GSSG) и восстановленных (GSH) форм глутатиона и содержание альдегидных (АФГ) и карбоксильных (КФГ) продуктов в тканях головного мозга крыс с аллоксановым диабетом ($M \pm m$)

Группа животных	GSSG, мМ/г белка	GSH, мМ/г белка	АФГ, у.е./г белка	КФГ, у.е./г белка
Интактные (1)	0,27±0,05	4,49±0,91	1,49±0,16	1,01±0,09
СД (2)	0,75±0,15	0,56±0,1	3,44±0,49	2,26±0,15
СД + пирацетам + тиотриазолин (тиоцетам) (3)	0,46±0,14	0,71±0,11	2,48±0,22	1,44±0,23
СД + РАИЛ-1 (4)	0,33±0,04	3,17±0,29	1,67±0,22	0,98±0,18
	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ >0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,01	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ >0,05 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ >0,05 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001

Примечание: СД – сахарный диабет; РАИЛ-1 – рекомбинантный рецепторный антагонист интерлейкина-1.

при СД может стать применение цитокиновых препаратов.

Цель исследования – изучение динамики показателей системы глутатиона, энергетического метаболизма и окислительной модификации белков (ОМБ) в тканях головного мозга крыс с экспериментальным СД при использовании церебропротектора метаболитического действия пирацетама + тиотриазолина (тиоцетама) и цитокинового препарата – рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина-1 (РАИЛ-1).

РАИЛ-1 получен в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте особо чистых биопрепаратов путём генной трансформации бактерий *E. coli*. Исследования проводили на 40 белых крысах линии Вистар с массой тела 250–300 г, содержащихся в стандартных условиях вивария и распределённых на четыре группы по 10 животных в каждой. Первая группа – интактные животные, вторая – животные с экспериментальным СД (группа СД, контроль), третья – животные с СД, которым вводили пирацетам + тиотриазолин (тиоцетам) в дозе 500 мг/кг внутримышечно 1 раз в сутки (группа СД + тиоцетам), четвёртая – животные с СД, которым вводили РАИЛ-1 в дозе 7,5 мг/кг внутримышечно 1 раз в сутки (группа СД + РАИЛ-1). Животным первой и второй групп на протяжении исследования в соответствующем объёме внутримышечно вводили стерильный изотонический раствор натрия хлорида. Экспериментальный СД моделировали с помощью однократного подкожного введения водного раствора аллоксана моногидрата («Sigma», США) в дозе 150 мг/кг в виде 5% раствора в ацетатном буфере, водо-

родный показатель (рН) составлял 4,5. Введение данного вещества осуществляли после предварительной 24-часовой депривации пищи при сохранённом доступе к воде. С целью формирования полного и стабильного СД животных содержали на протяжении 11 сут на стандартной диете. Уровень глюкозы крови определяли на 11-е сутки после введения аллоксана с помощью глюкометра «Optium Omega» («Abbot Diabetes Care Inc.», США). Для последующих исследований использованы только животные с повышенным уровнем глюкозы (>11 ммоль/л). Материалом для биохимических исследований служили фрагменты ткани головного мозга, находящиеся в области средней мозговой артерии и гомогенизированные в жидком азоте. Цитозольную фракцию выделяли методом дифференциального центрифугирования (15 000 g) при температуре +4 °С на 0,15-М фосфатном буфере (рН=7,8). Для изучения активности системы глутатиона в гомогенате головного мозга крыс определяли уровни окисленных и восстановленных форм глутатиона (флуориметрически [9]), активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы (спектрофотометрически [1]). Также в гомогенате мозга биохимическими методами определяли содержание продуктов окислительной модификации белка [по уровню альдегидных (альдегидфенилгидразонов) и карбоксильных (кетонфенилгидразонов) продуктов] [5] и состояние углеводно-энергетического обмена – по уровням адениловых нуклеотидов (аденозинтрифосфата, аденозиндифосфата и аденозинмонофосфата – АТФ, АДФ, АМФ), пирувата, лактата и малата [11].

Статистическую обработку данных

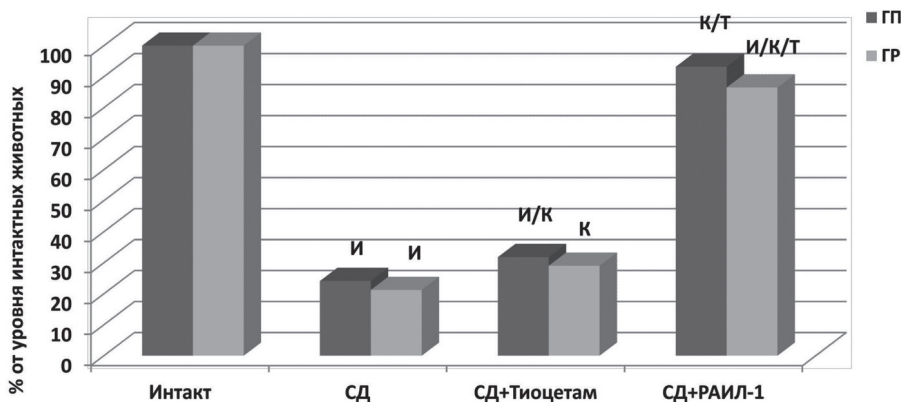


Рис. 1. Активность глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионредуктазы (ГР) в тканях головного мозга крыс с сахарным диабетом (СД). Интакт – интактные крысы; РАИЛ-1 – рекомбинантный рецепторный антагонист интерлейкина-1. Статистически значимые отличия ($p < 0,05$): И – относительно интактных крыс, К – относительно крыс с сахарным диабетом, Т – относительно крыс группы СД+Тиоцетам.

проводили с помощью пакета программы Statistica 6.0, сравнительный анализ в группах выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

В результате проведённых нами исследований при формировании аллоксанового СД было установлено нарушение системы глутатиона (табл. 1) – повышение относительно контрольных показателей содержания окисленных форм глутатиона в 2,7 раза ($p < 0,001$) на фоне резкого снижения восстановленных форм глутатиона, что подтверждает формирование выраженных нарушений внутриклеточного пула глутатиона.

В гомогенате мозга экспериментальных животных развитие СД сопровождалось также стабильным снижением активности энзимов тиол-дисульфидной системы – глутатионпероксидазы на 76% ($p < 0,001$) и глутатионредуктазы на 79% ($p < 0,001$) по сравнению с группой интактных животных (рис. 1).

Ишемическое поражение ткани головного мозга крыс с аллоксан-индуцированным СД сопровождалось также увеличением в гомогенате мозга содержания маркёров ОМБ – альдегидфенилгидразонов и кетонфенилгидразонов в 2,2 и 2,3 раза соответственно (см. табл. 1). Развитие аллоксанового СД и формирование ангиопатий с постгипоксическими изменениями тканей привели к дисбалансу пула макроэргических фосфатов в ткани мозга контрольных животных (табл. 2) – отмечено значительное снижение уровней АТФ и АДФ (соответственно на 70 и 71%) на фоне существенного повышения содержания уровня АМФ (на 89%). Изучение

показателей углеводного обмена (см. табл. 2) подтверждает в условиях аллоксан-индуцированного СД развитие декомпенсированного ацидоза в ткани мозга – повышение количества лактата в 2,8 раза на фоне снижения содержания малата и пирувата соответственно на 66 и 62%.

На фоне введения пираретама + тиотриазолина (тиоцетама) у крыс отмечено ингибирование образования окисленных форм глутатиона на 39% на фоне увеличения восстановленных форм глутатиона на 27% и повышения активности глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы на 32–37% относительно контроля. Применение пираретама + тиотриазолина (тиоцетама) привело к снижению относительно контроля маркёров ОМБ, особенно кетонфенилгидразонов (на 36%), и стабилизации энергообеспечения тканей мозга экспериментальных животных – снизились показатели АМФ на 31%, повысились уровни АТФ и АДФ на 61 и 31% соответственно. Выраженность ацидоза в тканях мозга крыс с СД на фоне применения пираретама + тиотриазолина (тиоцетама) также уменьшилась – отмечено статистически значимое повышение концентрации малата на 67% и снижение содержания лактата.

Введение РАИЛ-1 животным с СД оказало наиболее выраженное влияние на состояние системы глутатиона – уровни окисленных форм глутатиона снизились в 2 раза по сравнению с контролем. При этом активно повышаются концентрации восстановленных форм глутатиона и восстанавливается активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы (почти 4-кратное увеличение, $p < 0,001$), что превышает эффект пирарета-

Показатели энергетического метаболизма (АТФ, АДФ, АМФ) и углеводного обмена (малат, лактат, пируват) в тканях головного мозга крыс с аллоксановым сахарным диабетом (M±m)

Группа животных	АТФ, мкмоль/г ткани	АДФ, мкмоль/г ткани	АМФ, мкмоль/г ткани	Лактат, мкмоль/г ткани	Малат, мкмоль/г ткани	Пируват, мкмоль/г ткани
Интактные (1)	3,62±0,17	0,43±0,01	0,10±0,02	2,42±0,09	0,75±0,08	0,19±0,06
СД (2)	1,09±0,15	0,13±0,05	0,19±0,06	6,86±1,02	0,26±0,07	0,07±0,02
СД + пирацетам + тиотриазолин (тиоцетам) (3)	1,77±0,31	0,16±0,07	0,13±0,02	6,19±0,42	0,43±0,09	0,09±0,01
СД + РАИЛ-1 (4)	3,25±0,39	0,37±0,005	0,09±0,01	2,89±0,43	0,64±0,09	0,16±0,07
	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₃ >0,05 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,01 p ₁₋₄ >0,05 p ₂₋₃ <0,01 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ >0,05 p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ >0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001

Примечание: АТФ – аденозинтрифосфат; АДФ – аденозиндифосфат; АМФ – аденозинмонофосфат; СД – сахарный диабет; РАИЛ-1 – рекомбинантный рецепторный антагонист интерлейкина-1.

ма + тиотриазолина (тиоцетама) практически в 3 раза. Курсовое введение РАИЛ-1 способствовало стабилизации ОМБ и снижению их маркёров в ткани головного мозга более чем в 2 раза ($p < 0,001$), при этом показатель кетонфенилгидразонов практически достиг показателей интактных животных.

Применение РАИЛ-1 при постишемическом повреждении ткани мозга при аллоксан-индуцированном СД на фоне выраженного снижения АМФ (на 53%) привело к стабильному повышению относительно контрольной группы уровней АТФ и АДФ в 3 раза. Очевидно, применение РАИЛ-1 привело к увеличению синтеза АТФ за счёт аэробного и анаэробного путей окисления, о чём свидетельствует повышение содержания малата и пирувата более чем в 2 раза, количество лактата при этом снижается на 58% по сравнению с уровнем контрольных животных. Влияние РАИЛ-1 на большинство показателей углеводно-энергетического обмена превышает активность пирацетама + тиотриазолина (тиоцетама).

Таким образом, при ишемическом поражении ткани мозга на модели аллоксан-индуцированного СД сдвиг равновесия системы глутатиона (снижение активности глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы и уровней восстановленных форм глутатиона на фоне значительного роста концентрации окисленных форм) сопровождается дисбалансом энергетического метаболизма и выраженными процессами ОМБ. Подобные патобиохимические изменения приводят к существенным функциональным изменени-

ям в клетках и часто бывают необратимыми.

Основная причина метаболических изменений при СД – абсолютный или относительный недостаток инсулина, который в физиологических условиях обеспечивает метаболические внутри- и внеклеточные процессы. При СД дефицит инсулина приводит к нарушениям обмена углеводов, жиров и белков, провоцирует гипергликемию и энергодефицит, активацию синтеза активных форм кислорода и свободных радикалов. Чрезмерное образование активных форм кислорода (супероксид-радикала, гидроксил-радикала, NO-радикала, пероксинитрита) играет ключевую роль в развитии оксидативного и нитрозирующего стресса и вызывает повреждение макромолекул. Повышение содержания активных форм кислорода стимулирует синтез транскрипционного фактора, индуцируемого при гипоксии (HIF – от англ. Hypoxia-inducible Factor), активацию HIF-1-зависимых генов, синтез провоспалительных цитокинов (в том числе интерлейкина-1) и формирует порочный круг вторичных повреждений [3].

Метаболизм оксида азота (NO) служит важным процессом адаптации тканей головного мозга к гипоксии. При гипоксии мозга в течение нескольких секунд уровень NO резко повышается. Кроме того, синтезируемый в ответ на гипоксию интерлейкин-1 стимулирует экспрессию в глиальных клетках индуцибельной NO-синтазы, что ведёт к гиперпродукции NO и токсическим эффектам его избыточных количеств [12]. Образуется пероксинитрит, нитрозирующий в митохондриях цитохром С, что приводит

к изменению его функций и способствует открытию неселективной гигантской поры митохондрий и формированию митохондриальной дисфункции [13]. Митохондриальная дисфункция является базисным механизмом энергетических нарушений и коррелирует с фазными изменениями в содержании адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ и АМФ), что приводит к формированию постгипоксического метаболического дисбаланса и опережает изменения других функционально-метаболических показателей жизнеспособности клетки [10].

В период стадии энергетических нарушений происходит нарушения углеводного обмена. Снижение при тканевой гипоксии образования АТФ в цикле Кребса приводит к компенсаторной активации альтернативных путей образования энергоёмких фосфатов (в том числе анаэробного гликолиза) и развитию метаболического ацидоза. Внутриклеточный ацидоз оказывает непосредственное цитотоксическое действие — угнетает метаболические реакции и ионный транспорт, что приводит к дальнейшему углублению оксидативного стресса, синтезу чрезмерного количества NO и активации внутриклеточных ферментов. Кроме того, ацидоз изменяет свойства мембран, вызывает их «рыхлость». Это повышает проницаемость эндотелия и нейронов и приводит к повышению внутриклеточного осмотического давления, набуханию клеток и сдавлению ими окружающих тканей и микроциркуляторного русла, что также ухудшает состояние нейронов в зоне ишемии [12, 13].

В условиях гипергликемии накопление продуктов перекисного окисления способствует взаимодействию глюкозы с аминокислотами белков, усилению их гликозилирования и окисления, что приводит к снижению активности и даже полной инактивации ферментов антиоксидантной защиты. Ключевую роль в толерантности нейронов головного мозга к ишемии играет одна из ведущих антиоксидантных систем в организме — система глутатиона. Последний непосредственно либо путём ферментативных реакций эффективно защищает клетки от свободных радикалов и других реактивных разновидностей кислорода, например гидроксильного радикала, липидпероксильного радикала, пероксинитрита и перекиси водорода. Также глутатион прини-

мает участие в функционировании энзимов глутатионредуктазы/глутатионпероксидазы, играющих важную роль в поддержании внутриклеточного окислительно-восстановительного гомеостаза [7]. Конкурентно связываясь с NO, глутатион образует комплекс в виде S-нитрозоглутатиона, формирующий депо эндогенного NO. Это объясняет как взаимную регуляцию пула эндогенного оксида азота и внутриклеточного глутатиона, так и специфическое цитопротективное действие последнего — предотвращение связывания молекулы NO с супероксидом препятствует образованию пероксинитрита и блокирует его возможные нейротоксические эффекты.

В то же время доказано, что дефицит внутриклеточной системы глутатиона способствует окислительному напряжению, которое играет ключевую роль при многих заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера¹, болезнь Паркинсона, инсульт, инфаркт миокарда, СД и др. [8]. Снижение уровня восстановленных форм глутатиона в тканях мозга, обнаруженное нами у крыс с аллоксан-индуцированным СД, может быть следствием нарушения его синтеза, связанного с патологическим изменением тканевого дыхания, обусловленным гипоксией и СД. Это в свою очередь приводит к уменьшению уровня АТФ, необходимого для синтеза глутатиона. Кроме того, недостаток восстановленных форм глутатиона в условиях ишемии не способен блокировать взаимодействие NO с супероксид-анионом и последующим образованием пероксинитрита.

Прерывание патогенетического постгипоксического каскада на ранних этапах, в том числе на этапе формирования дисфункции антиоксидантной системы глутатиона, позволит добиться максимального протективного эффекта при лечении СД. Стабилизация функционирования антиоксидантной системы глутатиона и глутатионпероксидазы/глутатионредуктазы позволит защитить ткани головного мозга от проявлений оксидативного и нитрозирующего стресса: предупредить формирование митохондриальной дисфункции, энергетического дисбаланса и иных последствий ишемии.

ВЫВОДЫ

1. Постишемическое поражение ткани головного мозга крыс на модели аллоксаново-

¹Примечание редакции. В русскоязычной литературе устоялось написание «Альцгеймер», однако речь о немецком враче Альцхаймере (Aloise Alzheimer, 1864–1915).

го диабета сопровождалось дискордантными сдвигами равновесия системы глутатиона (снижением активности глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы и содержания восстановленного глутатиона на фоне значительного роста количества его окисленных форм), пула макроэргических фосфатов (снижение уровня аденозинтрифосфата и аденозиндифосфата на фоне выраженного повышения показателей аденозинмонофосфата) и увеличением в гомогенате мозга концентрации маркёров окислительной модификации белков — альдегидфенилгидразонов и кетонфенилгидразонов.

2. Курсовое применение пирацетама + тигриазолина (тиоцетама) и рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина-1 способствовало восстановлению энергетического метаболизма и снижению активности реакций свободнорадикального окисления в тканях головного мозга крыс с сахарным диабетом. Активность рекомбинантного рецепторного антагониста интерлейкина-1 в отношении стабилизации системы глутатиона и ингибирования проявлений оксидативного и нитрозилирующего стресса превышает таковые пирацетама + тигриазолина (тиоцетама).

ЛИТЕРАТУРА

1. Асатиани В.С. Ферментные методы анализа. — М.: Наука, 1969. — 739 с. [Asatiani V.S. Fermentnye metody analiza. (Methods of enzymatic analysis.) Moscow: Nauka. 1969: 739. (In Russ.)]
2. Беридзе М.З., Мегрешвили М.К., Шакаршвили Р.Р. Динамика азотзависимого оксидантного стресса в острой стадии ишемического инсульта // Ж. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»). — 2005. — №13. — С. 58-62. [Beridze M.Z., Megreshvili M.K., Shakarishvili R.R. Dynamics of nitrogen-dependent oxidative stress in the acute phase of ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005; 13: 58-62. (In Russ.)]
3. Губский Ю.И., Беленичев И.Ф., Павлов С.В. и др. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) // Совр. пробл. токсикол. — 2005. — №3. — С. 20-26. [Gubskiy Yu.I., Belenichev I.F., Pavlov S.V. et al. The toxicological effects of oxidative protein modifications in various pathological conditions. *Sovremennye problemy toksikologii*. 2005; 3: 20-26. (In Russ.)]
4. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) // Сахарн. диабет. — 2010. — Т. 3, №48. — С. 6-13. [Dedov I.I. Diabetes mellitus: development of technologies in diagnostics, treatment and prevention. *Diabetes mellitus*. 2010; 3: 6-13. (In Russ.)]
5. Дубкина О.Ю. Окислительный стресс и окислительная модификация белков // Мед. химия. — 2001. — Т. 3, №2. — С. 43-45. [Dubkina O.Yu. Okyslyval'nyy stres i okyslyval'na modyfikatsiya bilkov. *Meditinskaya khimiya*. 2001; 3 (2): 43-45. (In Ukr.)]
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. — СПб.: Фолиант, 2008. — 552 с. [Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Tsitokiny. (Cytokines.) Saint-Petersburg: Foliant. 2008; 552. (In Russ.)]
7. Колесник Ю.М., Чекман И.С., Беленичев И.Ф. и др. Тиол-дисульфидное равновесие — определяющий фактор резистентности нейронов к нитрозирующему стрессу в условиях ишемии мозга (обзор литературы) // Ж. НАМН Украины. — 2013. — Т. 19, №1. — С. 3-11. [Kolesnik Yu.M., Chekman I.S., Belenichev I.F. et al. Thiol-disulfide balance — a determining factor of neurons' resistance to nitrosifying stress in conditions of cerebral ischemia. *Zhurnal NAMN Ukrayiny*. 2013; 19 (1): 3-11. (In Russ.)]
8. Коржов В.И., Жадан В.Н., Коржов М.В. Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты // Ж. НАМН Украины. — 2007. — Т. 13, №1. — С. 3-19. [Korzhev V.I., Zhadan V.N., Korzhov M.V. The role of glutathione system in the processes of detoxication and antioxidant protection. *Zhurnal NAMN Ukrayiny*. 2007; 13 (1): 3-19. (In Russ.)]
9. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., Шпрах В.В. и др. Изучение глутатиона и ферментов его метаболизма у больных старших возрастных групп с хронической церебральной ишемией // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2005. — Т. 1, №39. — С. 63-65. [Kulinskiy V.I., Kolesnichenko L.S., Shprakh V.V. et al. Investigation of glutathione and its metabolism enzymes in patients of elder age with chronic cerebral ischemia. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2005; 1: 63-65. (In Russ.)]
10. Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и её взаимодействие с транскрипционной активностью // Вестн. РАМН. — 2007. — №2. — С. 3-13. [Luk'yanova L.D., Dudchenko A.M. The regulatory role of mitochondrial dysfunction in hypoxia and its interaction with transcription activity. *Vestnik RAMN*. 2007; 2: 3-13. (In Russ.)]
11. Прохорова М.И. Современные методы в биохимии (углеводный и энергетический обмен) — Л.: Изд-во ЛГУ, 1986. — 368 с. [Prokhorova M.I. Sovremennye metody v biokhimi. Uglevodnyy i energeticheskiy obmen. (Modern Methods in Biochemistry: carbohydrate and energy metabolism.) Leningrad: Izd. LGU. 1986: 368. (In Russ.)]
12. Рациональная нейропротекция / Под ред. Беленичева И.Ф., Черниа В.И., Колесника Ю.М. и др. — Донецк: ИД Заславский, 2009. — 261 с. [Ratsional'naya neyroproteksiya. (Rational neuroprotection.) Ed. by Belenicheva I.F., Cherniya V.I., Kolesnika Yu.M. et al. Donetsk: Izdatelskiy Dom Zaslavskiy. 2009: 261. (In Russ.)]
13. Супрун Э.В. Ронколейкин — корректор нарушений энергетического метаболизма при экспериментальном геморрагическом инсульте // Укр. ж. клин. и лаб. мед. — 2010. — Т. 11, №4. — С. 117-121. [Suprun E.V. Ronkoleukin — corrector of the disorders in energetic metabolism in experimental hemorrhagic stroke. *Ukrayins'kyi zhurnal klinichnoyi ta laboratornoyi medytsyny*. 2010; 11 (4): 117-121. (In Russ.)]
14. 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. — Vol. 32. — P. 193-203.
15. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D. et al. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Diabetes Care*. — 1993. — Vol. 16. — P. 434-444.