ISSN 2306-4285 (Ukrainian ed. Print)
ISSN 2414-1518 (English ed. Online)

ГАЛИЦЬКИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ВІСНИК

Щоквартальний науково-практичний часопис
Заснований у 1994 році

Журнал включений до міжнародної наукометричної бази **INDEX COPERNICUS**

Індексується в: **BASE (Bielefeld Academic Search Engine), WorldCat, Google Scholar, ResearchBib, OpenAIRE**

Відомості про журнал розміщені в **Electronic Journals Library**

Том 25 - число 1 - 2018

Міністерство
охорони здоров'я України
Івано-Франківський
національний медичний університет

Засновник та видавець
Івано-Франківський
національний медичний університет
Свідоцтво про державну реєстрацію
серія КВ №7296
від 14.05.2003 року

Рекомендовано до друку
Вченою Радою
Івано-Франківського
національного медичного
університету
протокол № 4 від 27.03.2018 р.

Адреса редакції:
Україна,
76018, м.Івано-Франківськ,
вул. Галицька, 2
Івано-Франківський національний
медичний університет
Телефон: (0342) 53-79-84
факс (03422) 2-42-95
ojs.ifnmu.edu.ua
E-mail:glvisnyk@ifnmu.edu.ua

Комп'ютерний набір і
верстка редакції журналу
"Галицький лікарський вісник"
Підписано до друку 30.03.2018 р.
Формат 60/88 $^1/_2$ Обсяг - 16 друк. арк.
Друк офсетний. Наклад 200
Тираж здійснено у видавництві
Івано-Франківського національного
медичного університету.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої
справи до Державного реєстру видавців,
виготівників і розповсюджувачів видавничої
продукції.
ДК №2361 від 05.12.2005 р.
76018, м.Івано-Франківськ,
вул. Галицька, 2.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор - М.М. Рожко

Вакалюк І.П. (заступник головного редактора)
Попадинець О.Г. (відповідальний секретар)
Вишиванюк В.Ю. (секретар), Боцюрко В.І., Вірстюк Н.Г., Волосянко А.Б., Воронич-Семченко Н.М., Геращенко С.Б., Гудз І.М., Ерстенюк А.М., Ємельяненко І.В., Заяць Л.М., Ковальчук Л.Є., Мізюк М.І., Міщук В.Г., Ожоган З.Р., Середюк Н.М., Яцишин Р.І.

Редакційна рада

Бальцер К. (ФРН), Вагнер Р. (США), Волков В.І. (Україна), Волошин О.І. (Україна), Геник С.М. (Україна), Енк П. (ФРН), Ковальчук І.П. (Канада), Ковальчук О.В. (Канада), Луценко Н.С. (Україна), Мальцев Е.В. (Україна), Олійник І.Ю. (Україна), Пенішкевич Я.І. (Україна), Поворознюк В.В. (Україна), Погрібний І.П. (США), Рохкінд Шимон (Ізраїль), Сергієнко А.М. (Україна), Сергієнко М.М. (Україна), Скальний А.В. (Росія), Скрипник Р.Л. (Україна), Усов В.Я. (Україна), Швед М.І. (Україна), Elek Bartha (Debrecen), Zoltán Jenei (Debrecen), Otomar Kittnar (Prague), Stanislav Stipek (Prague), Jan Szczegielniak (Opole), József Tőzsér (Debrecen)

Робота редакційної колегії орієнтована на норми та принципи International Committee of Medical Journal Editors

Журнал включено до Переліку наукових видань, в яких можуть публікуватись основні результати дисертаційних робіт (Наказ МОН України №241 від 09.03.2016 року)

© Видавництво Івано-Франківського національного медичного університету, 2018
© Галицький лікарський вісник, 2018

ISSN 2306-4285 (Ukrainian ed. Print)
ISSN 2414-1518 (English ed. Online)

The Ministry
of Health Care of Ukraine
Ivano-Frankivsk
National Medical University

GALIC'KIJ LIKARS'KIJ VISNIK GALICIAN MEDICAL JOURNAL

Founder and publisher
Ivano-Frankivsk National
Medical University
Certificate of state registration
series KB № 7296 of 14.05.2003

Quarterly scientific and practical journal
Established in 1994

The journal is included in the International Scientometrics Database
INDEX COPERNICUS

Indexed in: **BASE (Bielefeld Academic Search Engine), WorldCat, Google Scholar, ResearchBib, OpenAIRE**

Approved for publication by
the Scientific Council of
the Ivano-Frankivsk
National Medical University
Minutes № 4 of 27.03.2018

Information about the journal is available at **Electronic Journals Library**

Volume 25 - number 1 – 2018

Address of the editorial office:
Ivano-Frankivsk National
Medical University
Halytska Street, 2
Ivano-Frankivsk 76018
Ukraine
Tel: (0342) 53-79-84
Fax (03422) 2-42-95
ojs.ifnmu.edu.ua
E-mail:glvisnyk@ifnmu.edu.ua

Typesetting services
and layout by the editorial staff
of *Galician Medical Journal*.
Passed for printing 30.03.2018
Format 60/88 $^1/_2$ Volume – 16 quires.
Offset printing. Circulation 200.
Printed in the publishing house
of the Ivano-Frankivsk National
Medical University.
Certificate of introduction of the publishing
entity into the State Register of Publishers,
manufacturers and distributors
of publishing products.
ДК №2361 of 05.12.2005.
Halytska Street 2,
Ivano-Frankivsk 76018.

MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief – M. M. Rozhko

Vakaliuk I.P. (Deputy Editor)
Popadynets O.H. (Executive Associate Editor)
Vyshyvaniuk V.Yu. (Associate Editor), Botsiurko V.I.,
Virstiuk N.G., Volosianko A.B., Voronych-Semchenko N.M.,
Herashchenko S.B., Hudz I.M., Ersteniuk G.M., Yemelianenko I.V.,
Zaiats L.M., Kovalchuk L.Ye., Miziuk M.I., Mishchuk V.G.,
Ozhohan Z.R., Serediuk N.M., Yatsyshyn R.I.

Editorial Council

Balzer K. (Germany), Wagner R. (USA), Volkov V.I. (Ukraine),
Voloshyn O.I. (Ukraine), Henyk S.M. (Ukraine), Enck P. (Germany),
Kovalchuk I.P. (Canada), Kovalchuk O.V. (Canada),
Lutsenko N.S. (Ukraine), Maltsev E.V. (Ukraine), Oliinyk I.Yu.
(Ukraine), Penishkevych Ya.I. (Ukraine),Povorozniuk V.V.
(Ukraine), Pohribnyi I.P. (USA), Shimon Rochkind (Israel),
Serhiienko A.M. (Ukraine),Serhiienko M.M. (Ukraine), Skalnyi A.V.
(Russia), Skrypnyk R.L. (Ukraine), Usov V.Ya. (Ukraine), Shved M.I.
(Ukraine), Elek Bartha (Debrecen), Zoltán Jenei (Debrecen),
Otomar Kittnar (Prague), Stanislav Stipek (Prague),
Jan Szczegielniak (Opole), József Tőzsér (Debrecen)

The work of the Editorial Board is focused on the norms and principles of the International Committee of Medical Journal Editors

The Journal is on the List of Specialized Editions in which the main results of theses are allowed to be published (The Order of Ministry of Education and Science of Ukraine of 09.03.2016, No 241)

©Publishing House of Ivano-Frankivsk National Medical University, 2018
©Galician Medical Journal, 2018

DOI: 10.21802/gmj.2018.1.8
УДК 616.379.-008.64-06 : 616.831-005.4] : 616.61

Ткачук О.В., Повар М.А.

Динаміка протео- та фібринолітичної активності в структурах мозку щурів із цукровим діабетом, ускладненим каротидною ішемією-реперфузією

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Резюме. Дисбаланс у системі протеази-антипротеази є складовою патогенезу гострого порушення мозкового кровообігу та цукрового діабету (ЦД), однак його прояви при ускладненні діабету ішемією-реперфузією головного мозку недосліджені.

Мета роботи – вивчити динаміку впливу каротидної ішемії-реперфузії на показники протео- та фібринолітичної активності в структурах головного мозку щурів з експериментальним ЦД.

Щурам із чотиримісячним стрептозотоциновим ЦД моделювали двобічну каротину ішемію протягом 20 хв. У гомогенатах структур мозку визначали показники протео- та фібринолітичної активності через 1 год. від початку реперфузії та на 12-ту добу постішемічного періоду.

За відсутності ЦД протеолітична активність за всіма або окремими показниками підвищена в обидва терміни постішемічного періоду в корі лобової та потиличної часток, полях гіпокампа СА2 і СА3, а на 12-ту добу – в полі СА1. У щурів із діабетом у всіх структурах мозку відсутні зміни лізису азоальбуміну та азоказеїну в обидва терміни спостереження та прогресивно знижується лізис колагену.

У щурів без ЦД в корі досліджених часток, полях гіпокампа СА1 і СА2 зростають всі або окремі показники фібринолітичної активності в обидва терміни постішемічного періоду, у полі СА3 – всі показники на 12-ту добу. За наявності діабету в корі обох досліджених часток та полі СА1 показники фібринолітичної активності знижуються в пізньому постішемічному періоді, у полях СА2 і СА3 – в обидва терміни спостереження.

Висновок. У досліджених структурах мозку в обидва терміни спостереження ЦД усуває реакцію низько- та високомолекулярних білків на ішемію-реперфузію та пригнічує фібринолітичну активність.

Ключові слова: цукровий діабет, ішемія-реперфузія головного мозку, протеоліз, фібриноліз.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Патогенез ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку полідромний і реалізується за участі специфічних та неспецифічних механізмів. До останніх належить дисбаланс у системі протеази-антипротеази, який виникає вже на ранніх стадіях ішемії та входить до складу механізмів розвитку ексайтотоксичності [7] і продовжується протягом більш пізніх термінів, беручи участь у порушеннях проникності гематоенцефалічного бар'єру та виникненні запальних процесів [14].

З іншого боку, такий дисбаланс виникає за умов як інсулінодефіциту, так й інсулінорезистентності, тобто супроводжує перебіг діабету типу 1 та типу 2 [8] і відбувається за рахунок активації каспази-3 та убіквітин-протеасомної системи [4].

Зростання за умов діабету продукції просклеротичних цитокінів і порушення взаємовідносин між активаторами та інгібіторами протеолізу посилює фіброз екстрацелюлярного матриксу [5, 10, 17], а резистентність до протеаз глікозильованих структурних білків сприяє накопиченню модифікованих білків [11, 12, 16]. За даними літератури, нормалізація активності протеасом може мати протективний ефект щодо розвитку ускладнень діабету [13].

Отже, як цукровий діабет, так й ішемія-реперфузія головного мозку мають у своєму патогенезі порушення протеолітичної активності (та, як окремого її виду – фібринолітичної), однак за умов поєднання цих патологічних станів протео- та фібринолітичні параметри в окремих структурах мозку не досліджувалися.

Мета дослідження – вивчити динаміку впливу двобічної каротидної ішемії-реперфузії на показники протео- та фібринолітичної активності в структурах головного мозку щурів зі стрептозотоцин-індукованим цукровим діабетом.

Матеріал і методи дослідження

Моделювання ЦД здійснювали шляхом однократного внутрішньочеревного введення двомісячним білим нелінійним лабораторним самцям щурів стрептозотоцину (Sigma, США, 60 мг на 1 кг маси тіла) [3]. Через чотири місяці формували групи щурів ідентичного віку без діабету і з його наявністю, яким під каліпсоловим наркозом (70 мг/кг маси тіла) здійснювали двобічне кліпсування загальних сонних артерій [1] протягом 20 хв. із наступною реперфузією тривалістю одна год. та 12 діб. Рівень глікемії визначали глюкозооксидазним методом. Усі дослідження у тварин із ЦД проводили за умови наявності в них рівня глікемії вище 10 ммоль/л.

Тварин виводили з експерименту декапітацією під наркозом (каліпсол, 70 мг/кг маси тіла). Головний мозок забирали на холоді та фіксували в рідкому азоті, досліджувані структури ідентифікували, користуючись координатами стереотаксичного атласу [18]. У гомогенатах кори лобової та потиличної часток (КЛЧ та КПЧ), полів гіпокампа СА1, СА2, СА3 визначали показники тканинної фібринолітичної (сумарної (СФА), неферментативної (НФА) і ферментативної (ФФА)) та протеолітичної (лізис низько-, високомолекулярних білків і колагену) активності [2] за допомогою реактивів Simko Ltd, Україна.

Експериментальні втручання та евтаназію тварин здійснювали, дотримуючись основних положень GLP (1981 р.) Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р.; Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р.

Результати досліджень опрацьовано за допомогою пакета прикладних програм "Statistica ("Statsoft", США). За тестом Шапіро-Уілка групи порівняння мали нормальний розподіл. Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних виборок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних та стандартного відхилення.

Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з даними, представлених у табл. 1, у тварин без ЦД у корі обох часток після 20-хвилинної каротидної ішемії з одногодинною реперфузією зросли показники лізису високомолекулярних білків та колагену; на 12-ту добу ішемічно-реперфузійного періоду – лізис низько-, високомолекулярних білків та колагену. Динаміка в КЛЧ полягала у вищих на 12-ту добу показниках лізису низькомолекулярних білків і колагену, а в КПЧ – усіх досліджених показників.

У щурів із ЦД в обох досліджених частках кори встановлено нижчі, ніж у тварин без цієї патології, показники лізису низькомолекулярних білків, а в КПЧ – також вищий лізис азоколу. У ранньому та пізньому постішемічному періодах в обох частках кори щурів із діабетом був знижений лізис колагену стосовно показника у тварин із діабетом без ішемії-реперфузії мозку, а на 12-ту добу – також зниження цього показника і щодо його значень у ранньому терміні.

Дані щодо стану тканинної протеолітичної активності в полях гіпокампа щурів різних експериментальних груп представлені в табл. 2.

Таблиця 1. Вплив ішемії-реперфузії на показники протеолізу в корі лобової та потиличної часток самців-щурів за умов цукрового діабету (M±m, n=11)

Група спостереження	Лізис низькомолекулярних білків (мкг азоальбуміну/г тканини за год.)	Лізис високомолекулярних білків (мкг азоказеїну/г тканини за год.)	Лізис колагену (мкг азоколу/г тканини за год.)
Кора лобової частки			
Контроль	129,95±3,82	92,32±2,77	5,76±0,15
Ішемія-реперфузія 20 хв. / 1 год.	127,69±2,71	111,76±3,21*	6,44±0,15*
Ішемія-реперфузія 12 діб	149,50±3,01*^	112,34±1,98*	7,59±0,22*^
Діабет	105,09±7,31*	97,74±5,02	7,01±0,61
Діабет та ішемія-реперфузія 20 хв. / 1 год.	105,77±3,09	96,84±4,29	4,41±0,42#
Діабет та ішемія-реперфузія 12 діб	111,45±7,52	102,06±6,31	3,29±0,29#&
Кора потиличної частки			
Контроль	124,30±2,47	85,43±2,41	4,98±0,18
Ішемія-реперфузія 20 хв. / 1 год.	127,69±4,54	115,26±3,37*	6,01±0,26*
Ішемія-реперфузія 12 діб	139,86±3,32*^	127,31±4,29*^	6,98±0,21*^
Діабет	100,46±6,34*	95,71±6,26	6,61±0,56*
Діабет та ішемія-реперфузія 20 хв./1 год.	107,01±5,84	98,20±5,08	5,01±0,29#
Діабет та ішемія-реперфузія 12 діб	98,65±4,98	102,38±5,08	4,15±0,21#&

Примітка 1. У всіх таблицях статті вірогідність різниці порівняно з: * – контролем; ^ – ішемією-реперфузією (20 хв./1 год.) у контрольних тварин; # – діабетом; & – ішемією-реперфузією (20 хв. /1 год.) у тварин із діабетом

У полі гіпокампа СА1 тварин без діабету стосовно показників у тварин групи контролю виявлено зниження лізису низькомолекулярних білків в обох термінах спостереження. Крім того, на 12-ту добу в цій структурі встановлено також зростання лізису високомолекулярних білків і колагену. У полях СА2 та СА3 у ранньому постішемічному періоді відбулося зростання лізису високомолекулярних білків та колагену стосовно цих показників у тварин групи контролю; на 12-ту добу ішемічно-реперфузійного періоду значення цих показників залишалися підвищеними (у полі СА2 – на рівні попереднього терміну, у полі СА3 – зростали і щодо їх значень у ранньому терміні). Отже, реакція вивчених показників на ішемію-реперфузію в полях СА2 і СА3 подібна, а в полі СА1 відрізняється, що узгоджується із сучасними уявленнями про селективну чутливість поля СА1 до ішемії-реперфузії [9].

Ці показники характеризувалися структурною чутливістю і до ЦД: стосовно значень у тварин із відсутністю цієї патології у полі СА1 тварин із ЦД виявлено нижчий показник лізису низькомолекулярних білків, у полях СА2 і СА3 – вищі значення лізису високомолекулярних білків та колагену. Характерно, що у тварин із ЦД у всіх досліджених полях гіпокампа та кори обох часток реакція в обидва терміни ішемічно-реперфузійного періоду полягала в прогресивному зниженні лізису колагену порівняно з цими показниками при діабеті, неускладненому порушенням мозкового кровообігу. Така стабільність реакції дозволяє думати про маркерне значення цього показника для ішемічно-реперфузійних уражень головного мозку при ЦД.

Вивчення реакції показників фібринолітичної активності на зазначені експериментальні втручання засвідчило, що в щурів без ЦД по завершенні раннього та пізнього ішемічно-реперфузійних періодів в КЛЧ і КПЧ показники СФА, НФА та ФФА були вищими, ніж у контрольних тварин (табл. 3). Крім того, на 12-ту добу спостереження значення СФА і ФФА достовірно перевищували аналогічні в попередньому терміні спостереження.

У щурів із ЦД виявлено вищі, ніж у тварин без цієї патології, показники СФА і ФФА в КЛЧ, і СФА, НФА та ФФА – в КПЧ. У ранньому ішемічно-реперфузійному періоді достовірних змін показників фібринолітичної активності в корі обох часток не виявлено, однак на 12-ту добу спостереження відбулося суттєве зменшення СФА, НФА та ФФА в КЛЧ та СФА і ФФА – в КПЧ як стосовно показників у щурів із діабетом, неускладненим ішемією-реперфузією головного мозку, так і щодо раннього постішемічного періоду.

Згідно з результатами, представлених у табл. 4, у щурів без ЦД реакція на 20-хвилинну ішемію з одногодинною реперфузією в полі гіпокампа СА1 полягала в достовірному зростанні активності ФФА, у полі СА2 – в зростанні всіх досліджених показників, а в полі СА3 в цей період достовірних їх змін не виявлено. На 12-ту добу ішемічно-реперфузійного періоду в полях СА1 і СА3 виявлено зростання СФА, НФА та ФФА, а в полі СА2 – СФА та ФФА як стосовно контролю, так і порівняно зі значеннями цих показників у ранньому терміні спостереження.

У щурів із ЦД виявлено вищі, ніж у тварин без його наявності, показники активності СФА та ФФА в полі СА1, СФА, НФА та ФФА – в полях СА2 і СА3. На думку деяких авторів, порушена фібринолітична активність при діабеті може бути чинником ризику щодо виникнення інсультів, а її нормалізація – засобом запобігання цього ускладнення [6, 13].

Після 20-хвилинної ішемії з одногодинною реперфузією в щурів із ЦД в полі СА1 достовірних змін досліджених показників активності тканинного фібринолізу не виявлено, у полі СА2 встановлено зниження ФФА, в полі СА3 – зниження СФА та ФФА. На 12-ту добу постішемічного періоду порівняно з показниками за діабету без ішемії мозку в полі СА1 відбулося зниження СФА і ФФА, в полях СА2 та СА3 – СФА, НФА та ФФА. Крім того, у цей період стосовно раннього постішемічного періоду в полі СА1 була нижчою активність ФФА, у полях СА2 і СА3 – всіх досліджених показників фібринолітичної активності.

Отже, загальною тенденцією в реагуванні фібринолітичної активності на ішемію-реперфузію головного мозку при ЦД є її пригнічення.

Висновок

У досліджених структурах мозку в обидва терміни спостереження ЦД усуває реакцію низько- та високомолекулярних білків на ішемію-реперфузію та пригнічує фібринолітичну активність.

Перспективи подальших досліджень

Результати свідчать про доцільність вивчення в зазначених структурах мозку вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків, що дозволить оцінити ефективність їх протеолізу.

Література

1. Скибо Г.Н. Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга / Г.Н. Скибо // Патология. – 2004. – Т.1, №1. – С. 22-30.

2. Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії / [В.М. Магаляс, А.О. Міхєєв,

Таблиця 2. Вплив ішемії-реперфузії на показники протеолізу в різних полях гіпокампа самців-щурів за умов цукрового діабету (M±m, n=11)

Група спостереження	Лізис низькомолекулярних білків (мкг азоальбуміну/г тканини за год.)	Лізис високомолекулярних білків (мкг азоказеїну/г тканини за год.)	Лізис колагену (мкг азоколу/г тканини за год.)
Поле гіпокампа CA1			
Контроль	143,51±3,76	107,46±2,87	6,85±0,21
Ішемія-реперфузія 20 хв. / 1 год.	118,65±5,35*	115,26±4,06	7,43±0,35
Ішемія-реперфузія 12 діб	121,05±6,28*	123,13±3,78*	7,84±0,28*
Діабет	117,52±9,35*	118,65±9,16	8,29±0,76
Діабет та ішемія-реперфузія 20 хв. / 1 год.	115,26±6,35	107,69±6,82	5,28±0,49#
Діабет та ішемія-реперфузія 12 діб	106,31±6,35	99,35±6,82	4,98±0,49#
Поле гіпокампа CA2			
Контроль	144,64±3,79	115,26±2,73	6,45±0,13
Ішемія-реперфузія 20 хв. /1 год.	150,29±5,01	143,51±5,08*	8,95±0,41*
Ішемія-реперфузія 12 діб	149,31±3,35	148,65±6,55*	10,01±0,57*
Діабет	129,82±7,24	131,08±6,02*	8,77±0,61*
Діабет та ішемія-реперфузія 20 хв. / 1 год.	133,34±7,02	124,30±5,71	6,33±0,57#
Діабет та ішемія-реперфузія 12 діб	141,27±7,02	141,30±6,58	5,72±0,41#
Поле гіпокампа CA3			
Контроль	137,86±4,76	104,86±2,15	5,49±0,14
Ішемія-реперфузія 20 хв. / 1 год.	127,69±5,43	123,17±3,93*	7,51±0,12*
Ішемія-реперфузія 12 діб	131,54±6,09	135,78±4,05*^	8,16±0,12*^
Діабет	126,56±6,71	123,17±5,91*	8,28±0,72*
Діабет та ішемія-реперфузія 20 хв. / 1 год.	120,91±5,65	113,25±5,52	5,69±0,52#
Діабет та ішемія-реперфузія 12 діб	118,06±6,29	119,67±7,21	3,02±0,28#&

Ю.Є. Роговий та ін.]. – Чернівці, 2001. – 42 с.

3. Ткачук О. В. Вплив стрептозотоциніндукованого діабету та неповної глобальної ішемії мозку на апоптоз у тимусі щурів / О. В. Ткачук // Фізіологічний журнал. – 2011. – Т.57, №6. – С. 58-64.

4. Cardiac Muscle Protein Catabolism in Diabetes Mellitus: Activation of the Ubiquitin-Proteasome System by Insulin Deficiency // J. Hu, J. D. Klein, J. Du, X. H. Wang // Endocrinology. – 2008. – Vol.149, №11. – P. 5384–5390.

5. Chelation: a fundamental mechanism of action of AGE inhibitors, AGE breakers, and other inhibitors of diabetes complications / R. Nagai, D.B. Murray, T.O. Metz // Diabetes. – 2012. – Vol.61, №3. – P. 549-559.

6. Decreased Insulin Sensitivity and Impaired Fibrinolytic Activity in Type 2 Diabetes Patients and Nondiabetics with Ischemic Stroke / A. Jotic, T. Milicic, N. Covickovic Sternic, V. S. Kostic [et al.] // Int. J. Endocrinol. – 2015; 2015: 934791.

7. Excitotoxic stimulation downregulates the ubiquitin-proteasome system through activation of NMDA receptors in cultured hippocampal neurons / M. Curcio, G. Leal, I. L.Salazar [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. – 2013 –Vol. 1832, Iss. 1. – P. 263-274.

8. Fierabracci A. The putative role of proteolytic pathways in the pathogenesis of Type 1 diabetes mellitus: The 'autophagy' hypothesis / A. Fierabracci // Medical Hypotheses. 2014. – 2014. – Vol. 82, Iss. 5. – P. 553-557.

9. Genomic approach to selective vulnerability of the hippocampus in brain ischemia-hypoxia. Schmidt-Kastner R. Neuroscience. – 2015. – Vol.309. – P.259-79.

10. Goldberg R. B. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications / R. B. Goldberg // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol.94, №9. – P. 3171–3182.

11. Hyperglycemia Impairs Proteasome Function by Methylglyoxal / M. A. Queisser, D.Yao, S. Geisler [et al.] // Diabetes. – 2010. – Vol. 59, № 3. – P. 670-678.

12. Oxidative Stress as an Underlying Contributor in the Development of Chronic Complications in Diabetes Mellitus // S. de M. Bandeira, L.J S. da Fonseca, G. da S. Guedes [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2013. – Vol.14, №2. – P. 3265–3284.

13. Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Thrombotic Cerebrovascular Diseases / A. Tjдrnlund-Wolf, H. Brogren, E. H. Lo, X. Wang // Stroke. – 2012. – Vol.43, №10. – P. 2833-2839.

14. Polymerase delta-interacting protein 2 deficiency protects against blood-brain barrier permeability in the ischemic brain / M.S. Hernandes, B. Lassigue, L.L. Hilenski [et al.] // J. Neuroinflammation. – 2018. – Vol. 15, №1. – P.45.

15. Prevention of Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy by MG132: Possible Roles of Nrf2 and IєB / L. Kong, Y. Wang, M. Luo [et al.] // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2017; 2017: 3671751.

16. Proteomic Analysis of Protease Resistant Proteins in the Diabetic Rat Kidney / B.B. Sneha, D.C. Ashok, S.J. Rakesh [et al.] // Mol. Cell. Proteomics. – 2013. – Vol.12, №1. – P. 228–236.

17. Ramasamy R. Receptor for AGE (RAGE): signaling mechanisms in the pathogenesis of diabetes and its complications / R. Ramasamy, S.F. Yan, A.M. Schmidt // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2011. – Vol.1243. – P. 88-102.

18. Sherwood N.M. A stereotaxis atlas of the developing rat brain / N.M.Sherwood, P.S.Timiras – Berkely – Los Angeles – London: University of California Press, 1970. – 208 p.

Ткачук А.В., Повар М.А.

Динамика протео- и фибринолитической активности в структурах мозга крыс с сахарным диабетом, осложненным каротидной ишемией-реперфузией

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Резюме. Дисбаланс в системе протеазы-антипротеазы является составной патогенеза острого нарушения мозгового кровообращения и сахарного диабета (СД), однако его проявления при осложнении диабета ишемией-реперфузией головного мозга неисследованы.

Цель работы – изучить динамику влияния каротидной ишемии-реперфузии на показатели протео- и фибринолитической активности в структурах головного мозга крыс с экспериментальным СД.

Крысам с четырехмесячным стрептозотоциновым СД моделировали двустороннюю каротидную ишемию продолжительностью 20 мин. В гомогенатах структур мозга определяли показатели протео- и фибринолитической активности через 1 ч. от начала реперфузии и на 12-е сутки постишемического периода.

При отсутствии СД протеолитическая активность по всем или отдельным показателям повышена в оба термина постишемического периода в коре лобной и затылочной долей, полях гиппокампа CA2 и CA3, а на 12-е сутки – в поле CA1. У крыс с СД во всех структурах мозга отсутствуют изменения лизиса азоальбумина и азоказеина в оба термина наблюдения и прогрессивно снижается лизис коллагена.

У крыс без СД в коре исследованных долей, полях гиппокампа CA1 и CA2 повышаются все или отдельные показатели фибринолитической активности в оба постишемических периода, в поле CA3 – все показатели на 12-е сутки. При наличии диабета в коре обоих исследованных долей и поле CA1 показатели фибринолитической активности снижаются в позднем постишемическом периоде, в полях CA2 и CA3 – в оба срока наблюдения.

Вывод. В исследованных структурах мозга в оба термина наблюдения СД устраняет реакцию низко- и высокомолекулярных белков на ишемию-реперфузию и подавляет фибринолитическую активность.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемия-реперфузия головного мозга, протеолиз, фибринолиз.

Таблиця 3. Вплив ішемії-реперфузії на показники протеолізу в корі лобової та потиличної часток самців-щурів за умов цукрового діабету (M±m, n=11)

Група спостереження	Сумарна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год.)	Неферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год.)	Ферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год.)
Кора лобової частки			
Контроль	41,58±1,16	21,84±0,49	19,74±0,79
Ішемія-реперфузія 20 хв. / 1 год.	58,19±1,64*	28,36±1,23*	29,83±1,13*
Ішемія-реперфузія 12 діб	63,76±1,08*^	29,67±1,23*	34,09±1,02*^
Діабет	54,08±3,96*	25,81±2,03	28,27±1,63*
Діабет та ішемія-реперфузія 20 хв. / 1 год.	54,80±2,08	28,62±1,34	26,18±0,74
Діабет та ішемія-реперфузія 12 діб	39,40±2,16#&	19,64±1,78#&	19,76±0,68#&
Кора потиличної частки			
Контроль	34,29±0,60	18,69±0,53	15,60±0,45
Ішемія-реперфузія 20 хв. / 1 год.	52,14±0,73*	25,69±0,67*	26,44±0,64*
Ішемія-реперфузія 12 діб	54,78±0,58*^	25,06±0,34*	29,72±0,48*^
Діабет	50,68±3,22*	24,12±1,56*	26,55±1,70*
Діабет та ішемія-реперфузія 20 хв. / 1 год.	47,22±2,79	24,14±1,72	23,07±1,10
Діабет та ішемія-реперфузія 12 діб	42,96±1,94#	24,75±1,36	18,21±1,06#&

Таблиця 4. Вплив ішемії-реперфузії на показники протеолізу в різних полях гіпокампа самців-щурів за умов цукрового діабету (M±m, n=11)

Група спостереження	Сумарна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год.)	Неферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год.)	Ферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини за год.)
Поле гіпокампа CA1			
Контроль	50,01±0,92	24,80±0,61	25,21±0,59
Ішемія-реперфузія 20 хв. / 1 год.	50,85±0,84	23,98±1,09	26,87±0,27*
Ішемія-реперфузія 12 діб	56,92±0,77*^	27,74±1,09*^	29,18±0,31*^
Діабет	62,14±2,97*	27,22±1,89	34,92±2,11*
Діабет та ішемія-реперфузія 20 хв./1 год.	58,42±2,94	28,73±1,44	29,69±1,94
Діабет та ішемія-реперфузія 12 діб	52,87±2,35#	31,69±1,08	21,18±2,04#&
Поле гіпокампа CA2			
Контроль	50,74±0,96	24,72±0,81	26,02±0,93
Ішемія-реперфузія 20 хв. / 1 год.	61,32±1,42*	28,95±1,09*	32,37±0,84*
Ішемія-реперфузія 12 діб	58,18±0,82*	24,00±0,89^	34,18±0,63*
Діабет	72,09±2,94*	34,18±1,38*	37,91±1,84*
Діабет та ішемія-реперфузія 20 хв./1 год.	68,22±4,01	40,29±2,18	27,93±2,69#
Діабет та ішемія-реперфузія 12 діб	46,32±2,02#&	25,24±1,98#&	21,08±1,38#&
Поле гіпокампа CA3			
Контроль	50,17±1,44	23,80±0,68	26,37±0,91
Ішемія-реперфузія 20 хв. / 1 год.	50,89±1,43	24,49±0,36	26,73±1,48
Ішемія-реперфузія 12 діб	61,35±1,65*^	28,67±0,41*^	32,68±1,51*^
Діабет	69,50±3,06*	33,71±2,29*	37,23±2,08*
Діабет та ішемія-реперфузія 20 хв./1 год.	59,49±3,07#	31,06±1,37	31,12±1,52#
Діабет та ішемія-реперфузія 12 діб	48,18±2,16#&	25,02±1,68#&	23,16±1,43#&

O. Tkachuk, M. Povar

Dynamics of Proteo- and Fibrinolytic Activity in Brain Structures of Rats with Diabetes Mellitus Complicated by Carotid Ischemia-Reperfusion

HSEE of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

Abstract. The imbalance in the protease-antiprotease system is an integral part of the pathogenesis of acute disorder of cerebrovascular circulation and diabetes mellitus (DM), but its manifestations in the complication of diabetes by ischemia-reperfusion of the brain have not been investigated yet.

The objective of the work – is to study the dynamics of carotid ischemia-reperfusion effect on the proteo- and fibrinolytic activity in brain structures of rats with experimental DM.

Rats with the four-month streptozotocin DM were modeled bilateral carotene ischemia during 20 minutes. In homogenates of brain structures, indicators of proteo- fibrinolytic activity were determined after 1 hour from the beginning of reperfusion and during the 12th day of the post-ischemic period.

In the absence of DM, the proteolytic activity of all or individual indicators is increased in both periods of the post-ischemic period in the cortex of the frontal and occipital lobes, the fields of hippocampus CA2 and CA3, and during the 12th day in the field CA1. In rats with diabetes, in all brain structures, there are no changes in the lysis of azo-albumin and azo-casein in both terms of observation and lysis of collagen progressively decreases.

In rats without DM in the cortex of the studied particles, fields of the hippocampus CA1 and CA2, all or separate indices of fibrinolytic activity are increased in both periods of the post-ischemic period, in the field CA3 – all indices at the 12th day. In the presence of diabetes in the cortex of both studied lobes and the field CA1, the fibrinolytic activity decreases in the late post-ischemic period, in the fields of CA2 and CA3 – during both observation periods.

Conclusion. In the brain structures under investigation at both time intervals, the DM eliminates the reaction of low and high molecular weight proteins to the ischemia-reperfusion and suppresses fibrinolytic activity.

Keywords: diabetes mellitus, ischemia-reperfusion of the brain, proteolysis, fibrinolysis.

Надійшла: 07.03.2018
Завершено рецензування: 17.03.2018
Прийнята до друку: 22.03.2018