

УДК 616.831. – 018 – 053

С. С. Ткачук
В. П. Гавалешко

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

РАННІ ТА ВІДСТРОЧЕНІ ЗМІНИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИХ ВЗАЄМОВІДНОСИН У МІОКАРДІ ЩУРІВ ІЗ ПОЄДНАНОЮ ДІЄЮ СТРЕПТОЗОТОЦИН- ІНДУКОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА КАРОТИДНОЇ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ

Ключові слова: ішемія-реперфузія
головного мозку, міокард, ліпопер-
оксидація, антиоксидантний
захист, цукровий діабет.

Резюме. Досліджено ранні та відстрочені наслідки ішемії-реперфузії головного мозку на стан ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в міокарді контрольних щурів та тварин із цукровим діабетом. Показано, що після 20-хвилинної ішемії та односторонньої реперфузії в міокарді контрольних щурів посилюється антиоксидантна активність, а в щурів із цукровим діабетом проявляються ознаки її виснаження. На 12 добу після ішемії-реперфузії головного мозку в міокарді щурів обох експериментальних груп виявлено знижений рівень функціонування системи ліпопероксидація-антиоксидантний захист.

Вступ

Немає жодних сумнівів, що між церебральним та коронарним кровопостачанням існує тісний взаємозв'язок [4,5]. В умовах погіршення авторегуляції церебрального кровопостачання, незалежно від причин його виникнення, важлива роль у кровозабезпеченні мозку належить системно-гемодинамічним чинникам і функціональному стану серця [6,12]. Тому велика увага приділяється вивченню взаємозв'язків системного і мозкового кровообігу у хворих із судинними захворюваннями головного мозку. У свою чергу, до головних причин інвалідації й смертності хворих на цукровий діабет, таких, як ретинопатія, нефропатія, синдром діабетичної стопи, відносять також ішемічну хвороба серця та порушення мозкового кровообігу [2,8,13]. При цукровому діабеті в розвитку кардіальної патології відіграє роль поєднання декількох факторів: погіршення стану як коронарних артерій, так і міокарда внаслідок розвитку специфічної для діабету мікроангіопатії, макроангіопатії, метаболічних порушень і діабетичної автономної нейропатії [3,9].

Діабетична кардіоміопатія, як некоронарогенне ураження серця, виявляється переважно у хворих на цукровий діабет типу I із лабільним перебігом, схильністю до кетоацидозу, в осіб молодого віку зі зниженою масою тіла та ураженими дрібними судинами [10]. Унаслідок поступового руйнування судин і нервів уражених ділянок серця, некрозу рецепторів, великих рубцевих змін у міокарді у зв'язку з кетоацидозом і дегенеративними змінами дрібних артерій виникає поступова ішемізація міокарда [11].

© С. С. Ткачук, В. П. Гавалешко, 2011

Важлива роль у патогенезі як ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку, так і цукрового діабету належить оксидативному стресу [7,9], однак міокардіальні його прояви за поєднання даної патології вивчені недостатньо.

Мета дослідження

Вивчити вплив ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку в контрольних щурів та тварин із цукровим діабетом на показники ліпопероксидації та активності антиоксидантних ферментів у кірковій і мозковій речовині нирок.

Матеріал і методи

У білих нелінійних лабораторних самців щурів віком два місяці моделювали цукровий діабет уведенням стрептозотоцину (Sigma, США, 60 мг на 1 кг маси тіла) [10]. У частини щурів шестимісячного віку контрольної та дослідної (із наявністю діабету) груп здійснювали двобічне кліпсування загальних сонних артерій протягом 20 хв із наступною реперфузією [1]. Для вивчення ранніх та відстрочених змін прооксидантно-антиоксидантного статусу міокард забирали через одну год та 12 діб від початку реперфузії. Рівень глікемії визначали глюкозооксидазним методом. Контрольні визначення проводили в міокарді несправжньооперованих щурів без порушення вуглеводного обміну та з цукровим діабетом. У гомогенатах міокарда визначали вміст дієнових кон'югатів, малонового альдегіду, активність супероксиддисмутази, каталази та глутатіону.

тіонпероксидази за допомогою реактивів Simko Ltd, Україна.

Евтаназію тварин виконували декапітацією під наркозом.

Результати досліджень опрацьовано за допомогою пакета прикладних програм "Statistica" ("Statsoft", США). За тестом Шапіро-Уїлка 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.

Обговорення результатів дослідження

Проведені дослідження показали, що в контрольних тварин наприкінці одногодинного реперфузійного періоду в міокарді лівого шлуночка на тлі незмінного вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів відбувається зростання активності супероксиддисмутази та каталази на 22 та 13 % відповідно (табл.). Це свідчить про активне включення адаптаційних механізмів, зокрема, антиоксидантної системи, та її здатність на даному етапі блокувати надмірну активацію ліпопероксидації. Однак на 12 добу ішемічно-реперфузійного періоду нами виявлено достовірне зниження вмісту дієнових кон'югатів, активності супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази на 9,5, 42, 13 % відповідно. Такі результати є ознакою виснаження антиоксидантного захисту та

компенсаторних механізмів. Отже, в контрольних щурів на 12 добу після моделювання ішемії-реперфузії головного мозку зберігаються біохімічні зміни в міокарді, що свідчить про довготривалі ефекти даного втручання.

Чотиримісячний цукровий діабет характеризувався достовірним зростанням вмісту в міокарді дієнових кон'югатів (на 10 %), активності каталази (на 9 %) та зниженням активності глутатіонпероксидази на 22 %. Той факт, що ступінь зниження активності глутатіонпероксидази переважає над зростанням активності каталази на тлі збільшення вмісту первинних продуктів ліпопероксидації дозволяє стверджувати про наявність за даних експериментальних умов оксидативного стресу.

Реакція міокарду тварин із діабетом на ішемію-реперфузію головного мозку докорінно відрізнялася від такої в контрольних щурів. Ці відмінності полягали в паралельному зниженні вмісту дієнових кон'югатів, активності супероксиддисмутази і каталази на 6, 8, 9 % відповідно.

Слід зазначити, що на цьому тлі досить суттєво (на 32 %) зросла активність глутатіонпероксидази. Однак на 12 добу навіть ці компенсаторні можливості тканини міокарда виявилися вичерпаними, що підтверджується зниженням таких показників, як вміст дієнових кон'югатів, активність супероксиддисмутази і каталази на 13, 14, 21 % відповідно.

Отримані дані свідчать, що цукровий діабет модифікує реакцію міокарда на ішемію-реперфу-

Таблиця

Вплив ішемії-реперфузії на вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів у міокарді самців-щурів за умов цукрового діабету (M±m)

Дієнові кон'югати (нмоль/мг білка)	Малоновий альдегід (нмоль/мг білка)	Супероксиддисмутаза (од/хв·мг білка)	Каталаза (мкмоль/мг білка)	Глутатіонпероксидаза (нмольG-SH хв·мг білка)
Контроль				
0,791±0,013	0,397±0,015	12,10±0,47	12,54±0,52	0,297±0,014
Ішемія-реперфузія 1 год.				
0,748±0,026	0,408±0,017	14,78±0,626 $p_1 < 0,004$	14,19±0,507 $p_1 < 0,04$	0,300±0,013
Ішемія-реперфузія 12 діб				
0,723±0,006 $p_1 < 0,05$	0,406±0,008	7,069±0,276 $p_1 < 0,001$	11,72±0,155	0,259±0,005 $p_1 < 0,02$
Діабет				
0,874±0,026 $p_1 < 0,05$	0,423±0,008	12,19±0,55	14,21±0,369 $p_1 < 0,02$	0,234±0,013 $p_1 < 0,05$
Діабет та ішемія-реперфузія 1 год.				
0,827±0,045 $p_1 < 0,05$	0,425±0,019	10,07±0,47 $p_2 < 0,01$	12,60±0,348 $p_2 < 0,05$	0,309±0,013 $p_2 < 0,02$
Діабет та ішемія-реперфузія 12 діб				
0,759±0,026 $p_1 < 0,02$	0,402±0,009	10,54±0,440 $p_2 < 0,03$	11,20±0,268 $p_2 < 0,001$	0,271±0,010

Примітки. Вірогідність різниці порівняно з: p_1 - контролем, p_2 - діабетом

зію головного мозку, головним чином, в ранньо-му ішемічно-реперфузійному періоді.

Висновки

1. У ранньому ішемічно-реперфузійному періоді пошкодження головного мозку в міокарді контрольних щурів має місце напруження адаптаційних механізмів, що проявляється посиленням антиоксидантної активності. У щурів із цукровим діабетом за даних умов проявляються ознаки виснаження антиоксидантної активності.

2. Чотиримісячний цукровий діабет призводить до посилення інтенсивності ліпопероксидації в міокарді на тлі помірного зниження антиоксидантної активності.

3. На 12 добу після ішемії-реперфузії головного мозку в міокарді контрольних щурів та тварин із цукровим діабетом знижується рівень функціонування системи ліпопероксидація-антиоксидантний захист.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати вказують на необхідність дослідження подальшої динаміки показників вираженості оксидативного стресу в міокарді після гострих порушень церебрального кровообігу.

Література. 1. *Залежність* ступеню пошкодження нейронів гіпокампу від тривалості ішемії мозку та постішемічного періоду / Г.Г.Скибо, Т.М.Коваленко, І.О.Осадченко // Запорозький мед. журн. - 2002. - Т.13, № 3. - С.21-22. 2. *Correia M.L.G.* Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome / M.L.G. Correia, K.Rahmouni // Diabetes Obes. Metab. - 2006. - Vol.8, №6. - P.603-610. 3. *Dyck P.J.* Nerve glucose, fructose, sorbitol, myo-inositol and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy / P.J.Dyck, B.R.Zimmerman, T.H.Vilen // Diabetic Med. - 2004. - №21. - P.1053-1054. 4. *Evaluation of antihypertensive therapy among ischemic stroke survivors: impact of ischemic heart disease* / Y.Hassan, N.A.Aziz, S.W.Al-Jabi, I.Looi [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. - 2010. - Vol.15, №3. - P. 282-288. 5. *Familial history of stroke is associated with acute coronary syndromes in women* / A. Banerjee, C.C. Lim, L.E. Silver, S.J. Welch [et al.] // Circ. Cardiovasc. Genet. // 2011. - Vol.4, №1. - P. 9-15. 6. *Furuong L.* Reduced cerebral perfusion in elderly men with silent myocardial ischaemia and nocturnal blood pressure dipping / L.Furuong, A.Siennicki-Lantz, S.Elmstahl // Atherosclerosis. - 2011. - Vol. 214, №1. - P. 231-236. 7. *Goycheva P.* Oxidative stress and its complications in diabetes mellitus / P.Goycheva, V.Gadjeva, B.Popov // Trakia J.Sci. - 2006. - Vol.4, №1. - P.1-8. 8. *Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association* / A.E.Kitabchi, G.E.Umpierrez, M.B.Murphy [et al.] // Diabetes. - 2006. - Vol.29, №12. - P.2739-2748. 9. *Insulin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via reducing oxidative/nitrative stress* / J.Lele, F.Feng, Z.Lihua [et al.] // Am. J.Physiol. Endocrinol. Metab. - 2010. - Vol.298, №4. - P.871-880. 10. *Joslin's Diabetes Mellitus* / [C.R. Kahn, C.W.Gordon, L.K.George et

al.]. - [14th ed.]. - Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. - 1224p. 11. *Polyol pathway and modulation of ischemia-reperfusion injury in types 2 diabetic BBZ rat hearts* / Q.Li, Y.C.Hwang, R.Ananthkrishnan [et al.] // Cardiovasc.Diabetol. - 2008. - Vol.28, №7. - P.33. 12. *Soufer R.* Neurocardiac Interaction During Stress-Induced Myocardial Ischemia. How Does the Brain Cope? / R. Soufer // Circulation. - 2004. - Vol.10. - P. 1710-1713. 13. *The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death* / T.AImdal, H.Scharling, J.S.Jensen [et al.] // Arch.Intern.Med. - 2004. - № 164. - P.1422-1426.

РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В МИОКАРДЕ КРЫС С СОЧЕТАННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ СРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И КАРОТИДНОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ

С. С. Ткачук, В. П. Гавалешко

Резюме. Исследованы ранние и отдаленные последствия ишемии-реперфузии головного мозга на показатели липопероксидации и антиоксидантной защиты в миокарде контрольных крыс и животных с сахарным диабетом. Показано, что после 20-минутной ишемии и односторонней реперфузии в миокарде контрольных крыс усиливается антиоксидантная активность, а у крыс с сахарным диабетом появляются признаки ее истощения. На 12 сутки после ишемии-реперфузии головного мозга в миокарде крыс обеих экспериментальных групп обнаружено снижение уровня функционирования системы липопероксидация-антиоксидантная защита.

Ключевые слова: ишемия-реперфузия головного мозга, миокард, липопероксидация, антиоксидантная защита, сахарный диабет.

EARLY AND LATE CHANGES OF MYOCARDIUM PROOXIDANT-ANTIOXIDANT STATUS UNDER THE CONDITIONS OF BILATERAL CAROTID ISCHEMIA-REPERFUSION IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS IN RATS

S. S. Tkachuk, V. P. Havaleshko

Abstract. The early and late effects of brain ischemia-reperfusion on the indices of lipid peroxidation and antioxidant defence in the myocardium of control rats and animals with diabetes mellitus has been investigated. It was shown that after 20 min of ischemia and one hour of reperfusion antioxidant activity increased in the myocardium of control rats and exhausted in rats with diabetes mellitus. On the 12th day after brain ischemia-reperfusion activity of lipid peroxidation and antioxidant defence reduced in myocardium of both experimental groups.

Key words: brain ischemia-reperfusion, myocardium, lipid peroxidation, antioxidant defence, diabetes mellitus.

Bucovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36). - P.106-108.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький
© С. С. Ткачук, В. П. Гавалешко, 2011