

УДК 616.379.-008.64-06 : 616.831-005.4] : 616.61

С. С. Ткачук
В. П. Гавалешко

Буковинський державний медичний
 університет, м. Чернівці

ВПЛИВ НЕПОВНОЇ ГЛОБАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ НА ДИНАМІКУ ВМІСТУ ПРОДУКТІВ ОКИСНЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ ТА МЕТАБОЛІТІВ МОНООКСИДУ НІТРОГЕНУ В НИРКАХ І МІОКАРДІ ЩУРІВ ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИН- ІНДУКОВАНИМ ДІАБЕТОМ

Ключові слова: цукровий діабет,
 нефропатія, кардіопатія, неповна
 глобальна ішемія-реперфузія,
 мозок.

Резюме. Досліджено ранні та відстрочені ефекти двобічної каротидної ішемії-реперфузії на вміст продуктів окиснювальної модифікації білків та метаболітів монооксиду нітрогену в нирках і міокарді контрольних щурів та тварин з експериментальним цукровим діабетом. Встановлено, що в ранньому ішемічно-реперфузійному періоді знижується вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у тканині нирок і міокарда та вміст метаболітів монооксиду нітрогену в кірковій і мозковій речовині нирок. Відстрочені зміни досліджуваних показників тотального характеру притаманні міокарду щурів контрольної групи та мозковій речовині нирок щурів із цукровим діабетом.

Вступ

Основними причинами інвалідизації та смертності хворих на цукровий діабет є його ускладнення, у першу чергу – нефропатія, ретинопатія, синдром діабетичної стопи, кардіоміопатія, полінейропатія, спленопатія [1-3, 7-9, 16]. Визнаними ланками їх патогенезу є накопичення в тканинах сорбітолу, активація неферментативного глікування білків, окислативний стрес, ендотеліальна дисфункція тощо [1, 3, 10, 14, 16]. Однак накопичених даних стосовно механізмів пошкодження серця, нирок, селезінки та інших внутрішніх органів у хворих на цукровий діабет, на жаль, недостатньо для запобігання розвитку ускладнень. Особливо гострим є дефіцит наукових досліджень патології внутрішніх органів при поєднанні цукрового діабету з гострими розладами мозкового кровообігу, адже відомо, що останні, як і діабет, спричиняють довготривалі поліорганні ефекти [15]. Крім того, доведено, що між порушеннями коронарного та церебрального кровообігу існують тісні взаємозв'язки [11-13], а хронічна ниркова патологія та діабет є предикторами підвищеної смертності у хворих на кардіоваскулярну патологію [8, 16].

Мета дослідження

Дослідити вміст продуктів окиснювальної модифікації білків та метаболітів монооксиду нітрогену в міокарді та нирках щурів із цукровим

діабетом, ускладненим неповною глобальною ішемією-реперфузією.

Матеріал і методи

Цукровий діабет 1 типу моделювали шляхом внутрішньочеревного введення стрептозотоцину (Sigma, США, 60 мг / кг маси) білим самцям щурів віком два міс. [4]. Через чотири міс. у частини тварин із діабетом та в шестимісячних контрольних щурів моделювали двобічну каротидну ішемію-реперфузію шляхом кліпсування обох загальних сонних артерій протягом 20 хв. [5]. Для вивчення ранніх наслідків ішемії-реперфузії частину тварин виводили з експерименту через одну год. від початку реперфузії, а відстрочених – на 12-ту добу. Досліджували вміст продуктів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) нейтрального та основного характеру і метаболітів оксиду азоту в гомогенатах кіркової та мозкової речовини нирок і міокарда [6] з використанням реактивів Simko Ltd, Україна. Оперативні втручання та евтаназію здійснювали під каліпсоловим наркозом (70 мг/кг маси тіла) із дотриманням 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 наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та № 944 від 14.12.2009.

Таблиця 1

Вплив ішемії-реперфузії головного мозку на вміст продуктів окиснювальної модифікації білків та метаболітів монооксиду нітрогену в нирках щурів із цукровим діабетом ($M \pm m$, $n=11$)

Група спостереження	Уміст альдегідо- та кетонпохідних		Уміст метаболітів оксиду азоту
	нейтрального характеру (о.о.г./г білка, 370 нм)	основного характеру (о.о.г./г білка, 420 нм)	
Кіркова речовина			
Контроль	45,27±0,85	21,49±0,47	75,11±0,62
Ішемія-реперфузія головного мозку (20 хв/ 1 год)	41,00±0,43 $p < 0,001$	19,14±0,37 $p < 0,002$	69,56±0,77 $p < 0,001$
Ішемія-реперфузія головного мозку (12 діб)	45,24±1,03	20,98±0,50	74,54±0,74
Діабет	46,65±0,94	22,46±0,39	75,17±0,47
Діабет та ішемія-реперфузія головного мозку (20 хв/1 год)	46,86±0,56	21,99±0,44	78,67±1,74
Діабет та ішемія-реперфузія головного мозку (12 діб)	45,64±0,56	20,72±0,38	75,85±0,51
Мозкова речовина			
Контроль	25,99±0,42	12,54±0,28	48,51±0,72
Ішемія-реперфузія головного мозку (20 хв/ 1 год)	22,77±0,44 $p < 0,001$	10,38±0,50 $p < 0,002$	44,57±0,86 $p < 0,004$
Ішемія-реперфузія головного мозку (12 діб)	26,44±0,63	20,02±1,79 $p < 0,005$	50,41±0,99
Діабет	26,76±0,44	12,97±0,36	46,14±0,62 $p < 0,025$
Діабет та ішемія-реперфузія головного мозку (20 хв/1 год)	26,76±0,31	13,06±0,32	49,73±0,90 $p_1 < 0,01$
Діабет та ішемія-реперфузія головного мозку (12 діб)	28,41±0,40 $p_1 < 0,05$	14,40±0,24 $p_1 < 0,01$	41,83±0,77 $p_1 < 0,001$

Примітка. Тут та в табл. 2: достовірність змін порівняно з показниками: p – у контрольних щурів; p_1 – у щурів із діабетом

Таблиця 2

Вплив ішемії-реперфузії головного мозку на вміст продуктів окиснювальної модифікації білків та метаболітів монооксиду нітрогену в мікарді щурів із цукровим діабетом ($M \pm m$, $n=11$)

Група спостереження	Уміст альдегідо- та кетонпохідних		Уміст оксиду азоту
	нейтрального характеру (о.о.г./г білка, 370 нм)	основного характеру (о.о.г./г білка, 420 нм)	
Контроль	43,66±0,27	21,19±0,21	74,10±1,36
Ішемія-реперфузія головного мозку (20 хв/ 1 год)	41,00±0,43 $p < 0,001$	19,14±0,37 $p < 0,004$	75,78±2,79
Ішемія-реперфузія головного мозку (12 діб)	48,75±0,30 $p < 0,001$	22,21±0,37 $p < 0,01$	100,87±2,08 $p < 0,001$
Діабет	46,61±0,56 $p < 0,001$	21,43±0,28	84,63±1,63 $p < 0,001$
Діабет та ішемія-реперфузія головного мозку (20 хв/1 год)	46,18±0,58	21,74±0,20	83,99±0,86
Діабет та ішемія-реперфузія головного мозку (12 діб)	45,88±0,23	21,40±0,27	90,14±0,91 $p_1 < 0,007$

Цифрові дані опрацьовано за допомогою пакета прикладних програм “Statistica (“Statsoft”, США). Статистичну значимість відмінностей

оцінювали за t -критерієм Стьюдента для незалежних виборок.

Обговорення результатів дослідження

При аналізі отриманих результатів привертають увагу суттєво нижчі конститутивні показники вмісту продуктів ОМБ та метаболітів монооксиду нітрогену в мозковій речовині нирок порівняно з кірковою як у тварин контрольної групи, так і тих, яким моделювали цукровий діабет (табл. 1).

Ішемія з одногодинною реперфузією у тварин із діабетом спричинила достовірне зниження вмісту продуктів ОМБ нейтрального та основного характеру і метаболітів монооксиду нітрогену на 10, 11, 7 % та 12, 17 і 8 % в кірковій і мозковій речовині нирок відповідно. На 12-ту добу ішемічно-реперфузійного періоду в кірковій речовині достовірних змін зазначених показників не виявлено, а в мозковій зафіксовано зростання на 60 % вмісту продуктів ОМБ основного характеру.

У кірковій речовині нирок щурів із чотиримісячним цукровим діабетом, неускладненим та ускладненим ішемією-реперфузією головного мозку, не було змін жодного з досліджуваних показників. У мозковій речовині цукровий діабет на 5 % знизив уміст метаболітів монооксиду нітрогену стосовно показника в контрольній групі тварин. У ранньому періоді ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку вміст метаболітів монооксиду нітрогену в даному відділі нирок на 8 % зріс, а на 12-ту добу – на 9 % знизився стосовно показників за діабету.

Що стосується міокарда, то тут зміни досліджених показників були дещо іншими, ніж у нирках (табл. 2).

Наприкінці раннього постішемічного періоду в міокарді контрольних щурів відбулося зниження вмісту продуктів ОМБ нейтрального та основного характеру на 6 та 10 % відповідно, яке на 12-ту добу змінилося їх зростанням на 12 та 5 %. Крім того, суттєво (на 36 %) зріс також рівень метаболітів монооксиду нітрогену.

У міокарді щурів із цукровим діабетом виявлено приріст (на 7 %) продуктів ОМБ нейтрального характеру та метаболітів монооксиду нітрогену (на 14 %). У тварин із цукровим діабетом, ускладненим ішемією-реперфузією головного мозку, стосовно неускладненого діабету, не виявлено достовірних змін досліджуваних показників після одногодинної реперфузії та встановлено достовірне зростання (на 7 %) вмісту метаболітів монооксиду нітрогену на 12-ту добу експерименту.

Отримані результати свідчать про наявність органоспецифічних змін інтенсивності процесів ОМБ та утворення метаболітів монооксиду нітрогену в нирках та міокарді як контрольних щурів, так і тварин із цукровим діабетом.

Висновки

1. Для раннього ішемічно-реперфузійного періоду характерним є зниження вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків у тканині нирок та міокарда, а також умісту метаболітів монооксиду нітрогену в кірковій та мозковій речовині нирок.

2. Відстрочені зміни досліджуваних показників тотального характеру притаманні міокарду щурів контрольної групи та мозковій речовині нирок щурів із цукровим діабетом.

Перспективи подальших досліджень

Планується проведення кореляційного аналізу між вираженістю змін окиснювальної модифікації білків та активністю протеолітичних ферментів.

Література. 1. Граніна О.В. Вплив порушення перекисного окиснення ліпідів, системи антиоксидантного захисту та біоелементного балансу на формування діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет / О.В. Граніна // *Врач. практ.* - 2007. - №2. - С. 46-50. 2. Диабетическая нефропатия и почечная недостаточность - фатальная ли неизбежность? / Н.Мухин, И.Кутырина, Е.Шилова [и др.] // *Врач.* - 2006. - №11. - С.19-22. 3. Красний М.Р. Оцінка оксидативного статусу нирок щурів із високодозовим стрептозоциновим цукровим діабетом за умов терапії антиоксидантами / М.Р.Красний, О.О.Сергієнко // *Патологія.* - 2008. - Т5, №3. - С.85. 4. Леньков О.М. Перекисне окиснення ліпідів та антиоксидантний захист у корі головного мозку і гіпокампі за умов двобічної каротидної ішемії-реперфузії при експериментальному цукровому діабеті в самців щурів / О.М.Леньков // *Клін. та експерим. патол.* - 2009. - Т. VIII, №2. - С.44-46. 5. 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. 6. Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії / В.М.Магальяс, А.О.Міхєєв, Ю.Є.Роговий [та ін.]. - Чернівці, 2001. - 42 с. 7. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: возможности ранней диагностики, профилактики и лечения / М.В.Шестакова // *Качество жизни.* - 2006. - №4. С. 44-48. 8. Cardiovascular Disease, Chronic Kidney Disease, and Type 2 Diabetes Mellitus: Proceeding with Caution at a Dangerous Intersection / T.Kanda, S.Wakino, K.Hayashi, J.Plutzky // *J.Am.Soc.Nephrol.* - 2008. - Vol. 19. - P. 4-7. 9. Cavanaugh K.L. Diabetes Management Issues for Patients With Chronic Kidney Disease / K.L. Cavanaugh // *Clin. Diabet.* - 2007. - Vol. 25, № 3. - P. 90-97. 10. Coincidence of moderately elevated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, endothelial progenitor cells deficiency and propensity to exercise-induced myocardial ischemia in stable angina / A. Surdacki, E. Marewicz, T. Rakowski, M. Szumadziński [et al.] // *Dis. Markers.* - 2010. - Vol.28, №2. - P.101-114. 11. 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. 12. Familial history of stroke is associated with acute coronary syndromes in women / A. Banerjee, C.C. Lim, L.E. Silver, S.J. Welch // *Circ. Cardiovasc. Genet.* - 2011. - Vol.4, №1. - P.9-15. 13. Furudng L. Reduced cerebral perfusion in elderly men with silent myocardial ischaemia and nocturnal blood pressure dipping / L. Furudng, A. Siennicki-Lantz, S. Elmstehl // *Atherosclerosis.* - 2011. Vol. 214, № 1. - 231-236. 14. 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. 15. Idris I. Diabetes mellitus and stroke / I.Idris, G.A.Thomson, J.C.Sharma // *Int. J. Clin. Pract.* - 2006. - Vol.60, № 1. - P. 48-56. 16. The case for chronic kidney disease, diabetes mellitus, and myocardial infarction being

equivalent risk factors for cardiovascular mortality in patients older than 65 years / A.Rashidi, A.R.Sehgal, M.Rahman, A.S.O'Connor //Am. J. Cardiol. - 2008. - Vol.102, №12. - P. 1668-1673.

ВЛИЯНИЕ НЕПОЛНОЙ ГЛОБАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ДИНАМИКУ СОДЕРЖАНИЯ ПРОДУКТОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ И МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В ПОЧКАХ И МИОКАРДЕ КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННЫМ ДИАБЕТОМ

С.С.Ткачук, В.П.Гавалешко

Резюме. Исследованы ранние и отсроченные эффекты двусторонней каротидной ишемии-реперфузии на содержание продуктов окислительной модификации белков и метаболитов оксида азота в почках и миокарде контрольных крыс и животных с экспериментальным сахарным диабетом. Установлено, что для раннего ишемически-реперфузионного периода характерно снижение содержания продуктов окислительной модификации белков в ткани почек и миокарда, а также содержимого метаболитов оксида азота в корковом и мозговом веществе почек. Отсроченные изменения исследуемых показателей тотального характера присущи миокарду крыс контрольной группы и мозговому веществу почек крыс с сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, нефропатия, кардиопатия, неполная глобальная ишемия-реперфузия мозга.

IMPACT OF INCOMPLETE GLOBAL CEREBRAL ISCHEMIA ON DYNAMICS OF PRODUCTS OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS AND NITRIC OXIDE METABOLITES CONTENTS IN THE KIDNEYS AND MYOCARDIUM OF RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES

S.S. Tkachuk, V.P. Gavaleshko

Abstract. Early and delayed effects of bilateral carotid ischemia-reperfusion on the content of products of oxidative modification of proteins and nitric oxide metabolites in the kidney and myocardium of control rats and animals with experimental diabetes mellitus has been studied. It has been shown that early ischemia-reperfusion period is characterized by reduction of protein oxidative modification products in renal tissue and myocardium, as well as the content of nitric oxide metabolites in the cortex and medulla of the kidneys. Deferred change of indices total character inherent in the myocardium of rats of the control group and medulla of the kidneys of rats with diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, nephropathy, cardiopathy, incomplete global ischemia-reperfusion, brain.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol.11, №3(41). - P.117-120.

Надійшла до редакції 25.08.2012

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© С.С.Ткачук, В.П.Гавалешко, 2012