

5466-5469. 25.Heidland A., Sebekova K., Paczek L. et al. Renal fibrosis: Role of impaired proteolysis and potential therapeutic strategies// *Kidney Int.*-1997.- V. 52.- P. s1-s4. 26.Hostetter Thomas H., Meyer Timothy W., Rennke Helmut G., Brenner Barry M. Chronik effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass// *Kidney Int.*-1986.- V. 30, N4.- P. 509-517. 27.Kamper Anne-Lise, Strandgaard Svend, Leyssac Paul P. Angiotensin I Konverteringshaemmeren enalapril til behandling of progredierende kronisk nefropati. En aben randomiseret kontrolleret undersogelse// *Ugeskr. Laeger.*-1993.-V. 155, N31.- P. 2406-2409. 28.Klahr Saulo Chronic renal failure: management// *Lancet.*-1991.-N 8764.-P.423-427. 29.Nakanishi Takeshi, Yamauchi Atsushi, Nakahama Hajime, et al. Organic osmolytes in rat renal inner medulla are modulated by vasopressin v<sub>1</sub> and/or v<sub>2</sub> antagonists // *Amer. J. Physiol.*-1994.- V. 267, N1.- P. 146-152. 30.Omata K., Abe K., Yoshinaga K. et al. Distribution of kininase activity along the rabbit nephron// *Clin. and Exp. Hypertens.*-1987.- V. A9, N 2-3.- P.469-472. 31.Sebekova K., Paczek L., Dammrich J. et al. Effects of protease therapy in the remnant kidney model of progressive renal failure// *Mineral and Electrolyte Metab.*-1997.-V. 23.- P. 1-6. 32.Weber Karl T. Hormones and Fibrosis: A case for lost reciprocal regulation// *News in physiological sciences.*-1994.- V. 9, June.-P.123-128.

## THE ROLE OF CONNECTIVE TISSUE IN PATHOGENESIS OF TUBULO-INTERSTITIAL COMPONENT

*Yu.E.Rogovoy, V.F.Mislitskiy, L.O.Filipova, V.M.Magalyas, R.I.Maykan, Ya.V.Kosevich, V.M.Zozula, O.A.Olenovich, S.V.Nikitayev, K.I.Pavlunik*

**Abstract.** The real pathogenetic mechanisms of the connective tissue growth in the forming of tubulo-interstitial components - were analysed in literature review. Among the possible factors of pathogenesis the attention was concentrated on the collagenes stimulated action of vasoconstrictive agents, the increase of level of transforming growth factor, the lowering of proteolytic activity and ability to fibrous transformation of interstitial cells of renal papilla.

**Key words:** tubulo-interstitial component, connective tissue

Bucovina State Medical Academy (Chernivtsi).

---

УДК 616.831-005.1 - 08:577.1

*Н. В. Васильєва*

## СТАН ОКСИДАНТНОЇ ТА ЗАХИСНОЇ ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМ КРОВІ ХВОРИХ В РІЗНІ ПЕРІОДИ МОЗКОВОГО ІНСУЛЬТУ

Кафедра нервових хвороб та психіатрії (зав. - доц. І. П. Дішук), кафедра медичної хімії (зав. - проф. І. Ф. Мещишен) Буковинської державної медичної академії

**Ключові слова:** оксидантна система, глутатіонова система, мозковий інсульт, кров, людина.

**Резюме.** В роботі приведені результати дослідження показників оксидантної та антиоксидантної глутатіонової систем крові у 15 хворих в гострому періоді ішемічного інсульту головного мозку та 11 хворих в ранньому відновному періоді мозкового інсульту. Досліджувались показники оксидантної (ізолювані подвійні зв'язки, дієнові кон'югати,

кетодієни і спряжені триєни, малоновий діальдегід) та антиоксидантної глутатіонової (вміст відновленого глутатіону, активність глутатіон-S-трансферази, глутатіон-пероксидази, глутатіон-редуктази і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази) систем крові.

Отримані результати свідчать про те, що у хворих в гострому періоді мозкового інсульту значно підвищується рівень продуктів пероксидного окиснення ліпідів і виснажується глутатіонова система. Тенденція до поглиблення змін цих показників спостерігалась у хворих в ранньому відновному періоді.

**Вступ.** Проблема гострих цереброваскулярних захворювань набуває все більшого медико-соціального значення. Це пояснюється, перш за все, тенденцією до “помолодіння” інсульту, найвищий відсоток приросту якого щороку виявляється серед 40-49-річних мешканців України [4]. Загальновідомим є факт, що життєздатність мозкової тканини в ішемізованій ділянці визначається саме порушенням метаболізму, що переважає над розладами гемодинаміки [5]. В зв'язку з цим продовжують інтенсивно вивчатись зміни біохімічних показників при мозковому інсульті. Зокрема, завдяки багаторічним дослідженням встановлено, що ішемія в центральній нервовій системі супроводжується активацією процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), що пояснюється високою інтенсивністю обмінних процесів в тканині мозку, відсутністю в ній запасів енергії, високим вмістом поліненасичених жирних кислот в ліпідах мембран, високою інтенсивністю споживання кисню нейронами, а також особливостями кровопостачання [7]. Посилення процесів ПОЛ при мозковому інсульті супроводжується збільшенням вмісту його продуктів в крові [15, 17].

Поряд з тим, в організмі існує антиоксидантна система, яка гальмує ПОЛ. До її складу входять речовини біологічного походження, а також ферменти, які підтримують гомеостаз цих речовин і антипероксидні ферменти (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидази) [ 13 ].

Одним з компонентів антиоксидантної системи є глутатіонова система, до якої належать: відновлений глутатіон (Г-SH), а також ферменти, що беруть участь в його регенерації із окисленої форми ( глутатіон - редуктаза - ГР, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа - Г-6-ФД), ферменти обміну глутатіону (його синтезу та розпаду) та виконання ним захисних функцій (глутатіон-пероксидаза - ГП, глутатіон-S-трансфераза - ГТ) [ 11 ].

Нині досліджені лише окремі показники антиоксидантної глутатіонової системи крові у хворих в гострому та ранньому відновному періодах ішемічного інсульту [ 9 ]. Метою роботи було більш детальне і глибоке вивчення стану оксидантної та захисної антиоксидантної глутатіонової систем крові при цій патології, що дало б змогу судити про ступінь порушення метаболізму в ішемізованій зоні і могло б бути використано для вдосконалення діагностики.

**Матеріал і методи.** Обстежено 26 хворих. У відповідності з періодизацією інсульту [ 6 ], вони були розподілені на 2 групи: 1-у склали 15 хворих в гострому періоді мозкового ішемічного інсульту, 2-гу - 11 хворих в ранньому відновному періоді. Контрольну групу для оцінки

лабораторних показників склали 25 практично здорових осіб в віці від 20 до 48 років, причому 22-м з них проводили визначення активності ГР та Г-6-ФД, 23-м визначали кількість первинних молекулярних продуктів ПОЛ, у 25-и фіксували вміст малонового діальдегіду (МДА), Г-SH та активність ферментів ГТ і ГП.

Біохімічні дослідження проводились в плазмі, еритроцитах та цільній венозній крові, забір якої здійснювали вранці натщесерце.

Про стан оксидантної системи судили по кількості первинних молекулярних продуктів ПОЛ (сполук з ізольованими подвійними зв'язками, дієновими кон'югатами, кетодієнами і спряженими триєнами), які визначали за методом [ 2 ] і кінцевому продукту ПОЛ - МДА. Вміст МДА визначали за його реакцією з тіобарбітуровою кислотою [ 3 ] в модифікації І.Ф.Мещишена і Н.В.Васильєвої. В центрифужну пробірку з 1,3 мл води, 0,2 мл 5 мМ FeSO<sub>4</sub>·7 H<sub>2</sub>O вносили 0,2 мл еритроцитів, отриманих звичайним методом. Через 10 хвилин додавали 1 мл 0,8% тіобарбітурової кислоти, а через 5 хвилин вносили 0,3 мл 60% трихлороцтової кислоти і ставили в киплячу водяну баню на 10 хвилин. Після охолодження проби центрифугували (10 хв, при 1800 g) і визначали оптичну густину при 532 нм проти води. На основі молярного коефіцієнту екстинкції ( $1,56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) знаходили вміст МДА в мкмоль на 1 л еритроцитів.

Стан глутатіонової системи оцінювали за рівнем Г-SH, що проводилось за допомогою методики [ 10 ], активністю ГТ за методом [12] та ГП - за даними роботи [ 1 ], а також активністю ГР і Г-6-ФД, які визначали спектрофотометричним методом [8, 12]. Отримані результати оброблені статистично за спеціальними програмами [ 14 ].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати вивчення стану ПОЛ та глутатіонової системи крові в різних групах наведені в таблиці.

Вони свідчать про те, що у хворих в гострому періоді мозкового інсульту порівняно із контрольною групою достовірно підвищується вміст МДА (на 92%), ізольованих подвійних зв'язків (на 36%), кетодієнів і спряжених триєнів (на 52%), дієнових кон'югатів - майже в 2,5 рази. В ранньому відновному періоді ці показники продовжують зростати. Так, вміст МДА порівняно з контрольною групою збільшується на 95%, кетодієнів і спряжених триєнів - на 82%, вміст дієнових кон'югатів зростає майже в 3 рази.

В той же час спостерігається виснаження захисної глутатіонової системи. Це підтверджується зменшенням вмісту Г-SH (на 48%), активності ГП (на 39%), Г-6-ФД (на 36,7%). Ці зміни можна пояснити участю Г-SH та ГП у знешкодженні пероксидів. З іншого боку, через низьку спорідненість ГП до Г-SH активність глутатіонпероксидазної системи істотно залежить від концентрації відновленого глутатіону [13]. В той же час відомо, що пероксиди ліпідів в підвищених концентраціях окислюють тіолові (сульфгідрильні) групи Г-6-ФД та глутатіону, тим самим інактивують ці біокатализатори [16]. Тенденція до зниження вмісту Г-SH, активності ГП і Г-6-ФД спостерігається і в ранньому відновному періоді: порівняно з контрольною групою вміст Г-SH зменшується на 38%, активність ГП - на 37%, а Г-6-ФД - на 31%.

Динаміка показників оксидантної та глутатіонової систем крові хворих на мозковий інсульт ( $M \pm m$ )

Групи Показники	Контрольна група	Гострий період (n = 15)	Ранній відновний період (n = 11)
МДА, мк моль/л	20,23 ± 0,23 (n = 25)	38,82 ± 0,71	39,53 ± 1,47
Ізольовані подвійні зв'язки, Е 220/мл крові	3,11 ± 0,073 (n = 23)	4,23 ± 0,059	4,24 ± 0,12
Дієнові кон'югати, Е 232/мл крові	1,16 ± 0,041 (n = 23)	2,62 ± 0,065	2,84 ± 0,17
Кетодієни і спряжені триєни, Е 278/мл крові	0,92 ± 0,049 (n = 23)	1,40 ± 0,15	1,67 ± 0,15
Г - SH, мкмоль/мл крові	1,12 ± 0,014 (n = 25)	0,58 ± 0,016	0,69 ± 0,026
Г Т, нмоль/мл плазми · хв	69,42 ± 1,25 (n = 25)	88,70 ± 1,36	92,02 ± 4,76
Г П, ммоль/мл крові · хв	20,48 ± 0,49 (n = 25)	12,56 ± 1,77	12,89 ± 0,44
Г Р, мкмоль НАДФН/г Нв · хв	3,28 ± 0,089 (n = 22)	4,46 ± 0,17	4,72 ± 0,11
Г-6-ФД, мкмоль НАДФН/г Нв · хв	12,08 ± 0,28 (n = 22)	7,65 ± 0,24	8,36 ± 0,35

Примітка : всі зміни порівняно з контрольною групою достовірні ( $p < 0,01$ );  
n - кількість обстежених.

Що стосується активності ГР у хворих в гострому періоді мозкового інсульту, то вона достовірно підвищується на 36%, що можна розглядати як адаптаційну функцію, направлену на підтримку необхідного рівня глутатіону [1]. Активність ГТ в цій же групі зростає на 28% порівняно з контрольною групою, що, очевидно, пов'язано зі швидкістю утворення глутатіонових кон'югатів [13] та індукуванням ферменту токсичними електрофільними метаболітами. Підвищення її активності може свідчити про збільшення вмісту останніх в організмі [1]. У хворих в відновному періоді мозкового інсульту активність ГТ та ГР продовжує зростати, відповідно на 33% та 44% порівняно з контрольною групою.

**Висновки.** 1. У крові хворих в гострому періоді ішемічного інсульту відмічається підвищення рівня первинних, кінцевих продуктів

пероксидного окиснення ліпідів, особливо дієнових кон'югатів. Ця тенденція спостерігається і в ранньому відновному періоді. 2. Зміни стану антиоксидантної глутатіонової системи свідчать про її розбалансування. Це підтверджується зниженням рівнів відновленого глутатіону, активності глутатіон-пероксидази та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та підвищенням активності глутатіон-редуктази та глутатіон-S-трансферази. 3. В ранньому відновному періоді мозкового інсульту ці зміни поглиблюються, що вказує на значну глибину і розповсюдженість метаболічних зсувів при ішемічному інсульті.

**Література.** 1.Власова С.Н., Шабуніна Е.И., Переслегіна І.А. Активність глутатіон-зависимих ферментів еритроцитів при хронічних захворюваннях печені у дітей //Лаб.дело. - 1990. - № 8. - С. 19-21. 2.Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лившиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов пероксидного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови //Вопросы мед химии. - 1989. - Т.35, № 1. - С. 127-130. 3.Гончаренко М.С., Латинова А.М. Метод оценки перекисного окисления липидов //Лаб.дело. - 1985. - № 1. - С. 60-61. 4.Григораш Г.А., Руденко А.Ю., Лушчик У.Б., Альтман І.В. Клініко-інструментальна характеристика ураження прецеребральних артерій у хворих на атеросклеротичну дисциркуляторну енцефалопатію //Лікарська справа. - 1994. - № 3-4. - С. 78-82. 5.Григорова І.А. Ишемический церебральный инсульт: современное представление о патогенезе и принципах лечения //Харьковский мед. журнал. - 1997. - № 2. - С. 30-32. 6.Демиденко Т.Д. Реабилитация при цереброваскулярной патологии. - Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1989. - 206 с. 7.Завалишин І.А., Захарова М.Н. Оксидантний стресс - общий механизм повреждения при заболеваниях нервной системы //Журн. невропат. и психиатр. - 1996. - Т.26, № 2. - С. 111-114. 8.Захарьин Ю.Л. Метод определения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы //Лаб. дело. - 1967. - № 6. - С. 327-330. 9. Ланкин В.З., Вихерт А.М., Тихазе А.К. и др. Роль перекисного окисления липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза (Обзор) //Вопр. мед. химии. - 1989. - Т. 35, № 3. - С. 18-24. 10.Мешишен І.Ф., Петрова І.В. Окисление и восстановление глутатіона в органах крыс при введении этония //Укр. биохим. журн. - 1983. - Т. 55, № 5. - С. 571-573. 11.Мешишен І.Ф. Глутатіон: обмен и функции. Деп. в Укр. НИИНТИ 29.08.88, № 2127 - Ук 88. - К., 34 с. 12.Мешишен І.Ф. Механизм действия четвертичных аммониевых соединений (этония, тиония, додекония и их производных) на обмен веществ в норме и патологии: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. - Киев, 1991. - 37 с. 13.Мешишен І.Ф., Пішак В.П. Обмін речовин у людини: Навч. посібник. - Чернівці: Медінститут, 1995. - 193 с. 14. Ойвин І.А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований //Пат. физиол. и экспер. терапия. - 1960. - Т. 4, № 4. - С. 76-85. 15.Рейхерт Л.И., Клушин Д.Ф., Крылов В.И. Роль структурно-функциональной дезорганизации клеточных мембран в патогенезе мозговых инсультов //Журн. невропат. и психиатр. - 1987. - Т. 87, № 1. - С. 23-26. 16.Савицкий И.В. Биологическая химия. - К.: Вища школа, 1982. - 470 с. 17.Скочій П.Г., Король Г.М., Тимочко М.Ф. Особливості перекисного окиснення ліпідів у хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу //Лікар. справа. - 1992. - № 6. - С. 94-96.

## THE OXIDANT AND GLUTATHION BLOOD SYSTEMS TO THE PATIENTS WITH BRAIN STROKES IN DIFFERENT PERIODS

N. V. Vasylyeva

**Abstract.** The manuscript is dedicated to the results of the investigation of indices of oxidative and antioxidative glutathion blood systems to the 15 patients with ischaemic strokes of the brain pathology in acute periods and 11 patients with brain strokes in early rebuilding periods. The indices of oxidative (isolated double relations, dien, trien conjugates, ketodien and malon dialdehyde) and antioxidative glutathione (the content of restored glutathione, activity of glutathion-S-transpheraze, glutathion-peroxidaze, glutathion-reductaze and glucose-6-phosphatdehydrogenaze) blood systems are examined.

The obtained results demonstrate that increasing of level products of peroxide oxidative of lipids and exhaustion of the glutathione system activity occur to the patients with brain strokes in acute periods. The tendency to the deepen of changes of these indices to the patients with brain strokes in early rebuilding periods was observed.

**Key words:** oxidative system, glutathione system, brain stroke, blood, human.

Bukovinian State Medical Academy ( Chernivtsi )