повышением содержания нейротоксичных гомоцистеина и нитротирозина и маркеров окислительной модификации белков в головном мозге крыс.

2. Курсовое применение пирацетама, тиоцетама и РАИЛ-1 способствовало стабилизации тиол-дисульфидного равновесия и снижению активности реакций свободно-радикального окисления в тканях головного мозга крыс с СД.

3. Активность РАИЛ-1 в отношении нормализации тиол-дисульфидной системы и ингибирования проявлений нитрозилирующего стресса превышает таковые у пирацетама и тиоцетама.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Аметов А.С.* Сахарный диабет. Проблемы и решения. Руководство. – М., 2011. – 680 с.

2. *Асатиани В.С.* Ферментные методы анализа. – М.: Наука, 1969. – 739 с.

3. *Дедов И.И.* Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) // Сахарный диабет. – 2010. – № 3 (48). – С. 6-13.

4. *Доклинические* исследования лекарственных средств: Методические рекомендации / Под ред. А.В. Стефанова. – Киев: Авиценна, 2002. – 567 с.

5. *Камышников В.С.* Клинико–биохимическая лабораторная діагностика. – Минск. – 2003. -345с.

6. *Кетлинский С.А., Симбирцев А.С.* Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.

7. *Кулинский В.И., Колесниченко Л.С., Шпрах В.В.* Изучение глутатиона и ферментов его метаболизма у больных старщих возрастных групп с хронической церебральной ишемией // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – Т. 1 (39). – С. 63-65.

8. *Манухина Е.Б., Дауни Х.Ф., Маллет Р.Т., Малышев И.Ю.* Защищающие и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота // Вестник Российской АМН. – 2007. – № 2. – С. 27-33.

ВЛИЯНИЕ ЦИТОКИНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА АКТИВНОСТЬ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Супрун Э.В., Байрамов Ровшан Аскерали оглы, Супрун А.С.
Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина
Кафедра общей фармации и безопасности лекарств

Сахарный диабет (СД) входит в число 7 главных причин смертности населения в большинстве стран мира и занимает третье место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и

онкологических заболеваний, а также характеризуется неуклонным ростом распространенности, поэтому решение проблем терапии СД является актуальной и важной задачей специалистов медицины и фармации [3]. Продолжительность жизни больного и его работоспособность определяют, в первую очередь, диабетические микро- и макроангиопатии: нефропатия, ретинопатия, гангрена, инфаркт миокарда, инсульт, при которых формируются гипоксия/ишемия и постгипоксические осложнения. Поэтому лечение диабетических ангиопатий требует обязательного применения антиоксидантов [1].

Важную роль в системе защиты организма от повреждений вследствие оксидантного стресса и ишемии/гипоксии выполняют цитокины. Развитие оксидантного стресса и тканевой гипоксии при СД активирует клетки эндотелия, лейкоциты, макрофаги, которые продуцируют цитокины. Формируется «цитокиновый каскад» – гиперпродукция провоспалительных и относительный дефицит противовоспалительных цитокинов и ростовых факторов. В первую очередь повышается продукция провоспалительного интерлейкина-1 (IL-1), который является главным медиатором развития местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма, а также вызывает синтез рецепторного антагониста интерлейкина-1 (IL-1ra), который ингибирует действие ИЛ-1 путем конкурентного связывания его специфических рецепторов мембранного типа I. IL-1 также обладает свойством стимулировать синтез росткового фактора IL-2, который участвует в формировании скорого иммунного ответа организма (индуцирует пролиферацию В-лимфоцитов, активирует цитотоксические Т-лимфоциты) [2].

Учитывая, что при СД степень патофизиологических постгипоксических изменений зависит от соотношения провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и ростовых факторов, целью даной работы было изучение влияния цитокиновых препаратов интерлейкинового ряда – рекомбинантных IL-1ra и IL-2 (Ронколейкина) на динамику постгипоксических изменений в тканях головного мозга крыс с экспериментальным сахарным диабетом, а именно функциональную активность тиол-дисульфидной системы (ТДС). Препаратом сравнения избран тиоцетам – метаболический цитопротектор.

Материалы и методы. Рецепторный антагонист IL-1 (РАИЛ-1) получен в Санкт-Петербургском НИИ особо чистых биопрепаратов путем генной трансформации бактерий E.coli. Исследования проводились на 50 белых крысах линии Вистар массой 250-300 г, содержащихся в стандартных условиях вивария и распределенных на 5 групп по десять животных в каждой. Первая группа – интактные животные, вторая – животные с экспериментальным аллоксановым сахарным диабетом (контроль, АСД), третья – животные с патологией, которым вводили тиоцетам (группа Т) в дозе 500 мг/кг внутримышечно сразу после выхода животных из наркоза и в дальнейшем 1 раз в сутки в течение 18 дней;

четвертая – животные с патологией, которым вводили ронколейкин (группа Р) в дозе 0,01 мг/кг в том же режиме; пятая – животные с патологией, которым вводили РАИЛ-1 в дозе 7,5 мг/кг в том же режиме (группа РА). Экспериментальный диабет моделировали с помощью однократного подкожного введения водного раствора аллоксана моногидрата (Sigma, США) в дозе 150 мг/кг в виде 5% раствора в ацетатном буфере, pH 4,5. Для исследований использованы только животные с повышенным уровнем глюкозы (> 11 ммоль/л). По истечении острого периода (4 дня) животных выводили из эксперимента под этаминал-натриевым наркозом путем декапитации. Для биохимических исследований использованы фрагменты мозга, находящиеся в области средне-мозговой артерии и гомогенизированные в жидком азоте. Для изучения активности ТДС определяли уровни восстановленных и окисленных тиолов и глутатиона, активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в гомогенате головного мозга крыс. Полученные данные были проанализированы вариационно-статистическим методом с использованием критерия Стьюдента (t). Вероятными считали различия с уровнем значения более чем 95% ($p < 0,05$), которые отмечали как $p^{И}$ (относительно интактных животных), $p^{К}$ (относительно контроля), $p^{Т}$ (относительно группы тиоцитама), $p^{РА}$ (относительно группы РАИЛ-1) или $p^{Р}$ (относительно группы ронколейкина).

Результаты и обсуждение. В гомогенате мозга контрольных животных развитие СД в раннем постишемическом периоде сопровождалось стабильным снижением активности ГПР и ГР соответственно на 76% и 79% ($p^{И} < 0,001$). Также отмечено снижение на 77% и 88% относительно контрольных показателей уровня восстановленных ($p^{И} < 0,001$) форм глутатиона и тиолов, а также повышение окисленных форм глутатиона раза и тиолов ($p^{И} < 0,001$), что подтверждает формирование дисфункции ТДС.

На фоне введения тиоцетама у экспериментальных животных отмечено блокирование образования окисленных форм глутатиона (на 25%, $p^{К} < 0,01$) и тиолов (на 39%, $p^{К} < 0,001$) на фоне повышения уровней их восстановленных форм – соответственно на 27% и 43% ($p^{К} < 0,01$) и восстановления активности ГПР и ГР на 32-37%.

Ронколейкин, введенный животным с АСД, ингибирует образование окисленных форм глутатиона ($p^{К} < 0,01$), при этом уровень восстановленных форм глутатиона восстанавливается и превышает контрольные показатели в 3,5 раза ($p^{К} < 0,001$), что превышает эффект тиоцетама ($p^{Т} < 0,01$). Также под действием ронколейкина отмечено повышение концентрации восстановленных тиолов на фоне снижения их окисленных форм ($p^{К} < 0,01$). В группе ронколейкина восстанавливается состояние ферментов тиол-дисульфидной системы – ГПР до 70% от уровня интактных животных ($p^{К} < 0,01$) и активность ГР на 178% относительно контрольных животных ($p^{К} < 0,01$).

Введение животным с экспериментальным АСД РАИЛ-1 оказало наиболее существенное влияние на состояние ТДС – уровни окисленных форм глутатиона и тиолов снизились соответственно на 55% и 78% по

сравнению с контрольными ($p^K < 0,001$). При этом активно повышаются уровни восстановленных форм глутатиона и тиолов до 70% от значений интактных животных, что превышает как контрольные показатели ($p^K < 0,001$), так и эффект тиоцетама ($p^T < 0,001$) и ронколейкина ($p^P < 0,01$). Также под действием РАИЛ-1 восстанавливается состояние ферментов тиол-дисульфидной системы – в остром периоде СД активность ГПР и ГР повышается практически до уровня интактных животных ($p^K < 0,001$).

Таким образом, развитие экспериментального АСД у крыс сопровождалось формированием дисфункции тиол-дисульфидной системы. Применение ронколейкина в дозе 0,01 мг/кг и РАИЛ-1 в дозе 7,5 мг/кг нормализует состояние ферментов ТДС (ГПР, ГР), что приводит к нормализации уровней восстановленных форм глутатиона и тиолов на фоне снижения их окисленных форм в клетках головном мозге крыс с экспериментальным сахарным диабетом. Таким образом, цитокиновые препараты интерлейкинового ряда – рекомбинантные IL-1ra (РАИЛ-1) и IL-2 (ронколейкин) являются эффективными корректорами патологических изменений ТДС при постгипоксических повреждениях в условиях экспериментального СД у крыс.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Дедов И.И.* Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) // Сахарный диабет. – 2010. – № 3 (48). – С. 6-13.

2. *Кетлинский С.А.* Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.

3. *Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Ferranini E., Holman R.R., Sherwin R., Zinman B.* 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 / D.M. Nathan, J.B. Buse, M.B. Davidson [et al.] // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. 193-203.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА В ТКАНЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ РОНКОЛЕЙКИНОМ

Супрун Э.В., Кузнецова В.М., Цубанова Н.А., Лукиенко О.В.

Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета, г. Харьков, Украина

Кафедра общей фармации и безопасности лекарств

Сахарный диабет (СД) является глобальной медико-социальной проблемой и характеризуется неуклонным ростом распространенности – в Украине за последние 10 лет количество больных сахарным диабетом