патологических состояниях (обзор литературы) // Совр. пробл. токсикол. – 2005. – № 3. – С. 20-26.

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

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

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

5. *Козлов В.К.* Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. – К.: «АННА-Т», 2007. – 296 с.

6. *Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В. и др.* Нейроиммунопатология. Руководство. М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. – 438 с.

7. *Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М.* Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и ее взаимодействие с транскрипционной активностью // Вестник РАМН. – 2007. – № 2. – С. 3-13.

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.

9. *Мецлер Д.* Биохимия: в 3 т.: Пер. с англ. – М.: Мир, 1980. – Т. 2. Химические реакции в живой клетке. – 606 с.

10. *Петрищев Н.Е., Власов Т.Д.* Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии (Обзор литературы) // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 2. – С. 148-163.

11. *Прохорова М.И.* Современные методы в биохимии (углеводный и энергетический обмен). – Л.: Изд-во ЛГУ, 1986. – 368с.

12. *Halcox J.* Endothelial dysfunction and prognosis // Circulation. – 2002. – Vol. 88, № 1. – P. 653-959.

**АНАЛИЗ ОРИГИНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ
Супрун Э.В., Пиминов А.Ф., Губченко Т.Д., Ролик С.Н.
Институт повышения квалификации специалистов фармации
Национального фармацевтического университета
г. Харьков, Украина
Кафедра общей фармации и безопасности лекарств**

Сахарный диабет (СД) – неуклонно прогрессирующее заболевание, поражающее преимущественно лиц зрелого возраста, которое быстро приводит к развитию системных сосудистых осложнений. Для СД характерны неуклонный рост заболеваемости, снижение качества жизни,

ранняя инвалидизация и третье место среди непосредственных причин смерти. В связи с этим ситуацию с диабетом можно смело назвать эпидемией неинфекционного заболевания [2]. Несмотря на наличие многочисленных препаратов для лечения СД и его осложнений, комплексная терапия не всегда является эффективной. Поэтому главной задачей эффективной терапии и профилактики неврологических осложнений СД является блокирование взаимообусловленных звеньев патогенеза – сосудистых, метаболических, а также феноменов оксидативного и нитрозирующего стрессов, в связи с чем активное внимание уделяется поиску эффективных нейропротекторов-антиоксидантов с новыми мишенями и механизмами действия [1].

Эффективным перспективным звеном комплексной терапии постишемических неврологических осложнений при СД2 может стать применение цитокиновых препаратов интерлейкинового ряда. Цитокины являются трансмиттерами межклеточного взаимодействия в норме и при патологии, которые формируют «цитокиновую сеть» коммуникативных сигналов между клетками иммунной системы и клетками других органов и тканей [3]. Так, интерлейкин-2 (IL-2) участвует в формировании скорого иммунного ответа организма (индуцирует пролиферацию В-лимфоцитов, активирует цитотоксические Т-лимфоциты, стимулирует естественные киллеры и т.д.) и «цитокинового каскада» путем стимулирования синтеза и секреции ряда других цитокинов – IL-4, IL-6, гамма-интерферона, колоний-стимулирующих факторов (CSFs), факторов роста опухолей (TNFs) [5]. В клинической практике рекомбинантный IL-2 (Ронколейкин) используется для коррекции вторичной иммунной недостаточности – в комплексной терапии сепсиса различной этиологии и других гнойно-воспалительных заболеваний, тяжелых бактериальных инфекций и онкологических процессов [4].

Цель исследования: изучение особенностей антиоксидантного действия цитокинового иммунокорректора рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкин) на модели экспериментального аллоксанового сахарного диабета у крыс, а именно его влияния на дополнительные параметры тиол-дисульфидной системы. Препаратами сравнения избраны пирацетам и тиоцетам – известные цитопротекторы метаболического действия, которые широко применяется при лечении различных заболеваний в кардиологии, неврологии и клинике внутренних болезней.

Результаты и обсуждение. Для углубленного анализа состояния отдельных звеньев ТДС при постишемических нарушениях в тканях головного мозга крыс с СД было проведено изучение дополнительных параметров АОС, а именно классического тиол-дисульфидного коэффициента (ТДК) [6] и предложенных нами оригинальных коэффициентов – восстановительного потенциала ТДС (ВП) и индекса глутатионовой системы (ИГС).

Эти показатели вычислялись следующим образом:

1. тиол-дисульфидный коэффициент (ТДК)

$$ТДК = \frac{SH}{SS'}$$

где SH – содержание суммарных SH-групп; SS – содержание суммарных SS-групп в ткани головного мозга крыс с СД.

2. восстановительный потенциал ТДС (ВП)

$$ВП = \frac{GSH + SH}{GSSG + SS'}$$

где GSH – показатель восстановленных форм глутатиона; GSSG – показатель окисленных форм глутатиона; SH – содержание суммарных SH-групп; SS – содержание суммарных SS-групп в ткани головного мозга крыс с СД.

3. индекс глутатионовой системы (ИГС)

$$ИГС = \frac{GSH + \frac{1}{10}(ГР + ГПР)}{GSSG}$$

где GSH – показатель восстановленных форм глутатиона; GSSG – показатель окисленных форм глутатиона; ГР – активность глутатионредуктазы; ГПР – активность глутатионпероксидазы в ткани головного мозга крыс с СД.

Для анализа активности АОС обычно определяют состояние ферментативного и неферментативного звеньев. К первому неферментативному звену ТДС относят восстановленные и окисленные формы глутатиона, ко второму неферментативному звену – восстановленные (сульфгидрильные (SH-)) и окисленные (дисульфидные (SS-)) группы тиолов. Ферментативное звено ТДС определяют по активности ГПР и ГР. В результате проведенных нами исследований при формировании аллоксанового диабета было установлено изменения тиол-дисульфидного равновесия и отдельных параметров ТДС.

Тиол-дисульфидный коэффициент (ТДК) является классическим и характеризует состояние второго неферментативного звена АОС – соотношение концентрации восстановленных и окисленных тиолов – и отражает буферную емкость неферментативного звена АОС. Чем больше исходная величина ТДК, тем выше уровень резистентности организма. ТДК принято считать интегральным показателем адаптивных возможностей организма или показателем его неспецифической резистентности. Результаты проведенного исследования выявили изменения показателя ТДК в головном мозге крыс на модели АСД (табл. 1). Так, у крыс с экспериментальной гипергликемией ТДК был снижен на 96% ($p < 0,001$) относительно интактных животных, что отражает одинаковые нарушения неферментативных звеньев АОС при цереброваскулярных нарушениях.

Влияние ронколейкина на значение тиол-дисульфидного коэффициента (ТДК), показатели восстановительного потенциала ТДС (ВП) и индекса глутатионовой системы (ИГС) в тканях головного мозга крыс с СД ($M \pm m$) ($n = 10$)

Группа животных	ТДК	ВП	ИГС
Интактные животные	6,92±0,55	7,73±0,61	25,69±2,6
Контроль - животные с СД	0,3±0,03*	0,32±0,04*	1,57±0,16*
Животные с СД + пирацетам	0,4±0,04*	0,43±0,03*	2,4±0,24*
Животные с СД + тиоцетам	0,53±0,05*КП	0,56±0,05*КП	4,04±0,29*КП
Животные с СД + ронколейкин	2,05±0,18*КПТ	2,37±0,27*КПТ	10,35±0,78*КПТ

Примечания:

1. * – достоверные ($p < 0,05$) отличия относительно интактных животных;
2. К – достоверны ($p < 0,05$) отличия относительно группы контроля;
3. П – достоверны ($p < 0,05$) отличия относительно группы пирацетама;
4. Т – достоверны ($p < 0,05$) отличия относительно группы тиоцетама;
5. n – количество животных в группе.

На фоне экспериментальной терапии пирацетамом установлен рост ТДК соответственно в 1,4 раз ($p < 0,01$), но это составило 6% от уровня интактных животных. Введение тиоцетама животным с экспериментальным СД оказало более значительное влияние на показатель ТДК – он повысился практически в 1,8 раза (до 8% от показателей интакта). Курсовое введение экспериментальным животным Ронколейкина привело к стабилизации состояния первого ферментативного звена АОС при цереброваскулярных нарушениях на фоне сахарного диабета – значение ТДК увеличилось в 7 раз относительно контрольных показателей ($p < 0,001$) и достигло 70% от уровня интакта. Стабилизирующее влияние ронколейкина на показатель ТДК в головном мозге крыс превышает таковой у пирацетама и тиоцетама соответственно в 5 и 3,9 раза ($p < 0,001$).

Предложенный нами показатель восстановительного потенциала ТДС (ВП) характеризует соотношение суммарной концентрации восстановленных форм глутатиона и тиолов к их окисленным формам и позволяет оценить состояние первого и второго ферментативного звеньев АОС. Показатель ВП в контрольной группе был снижен

относительно интактных показателей на 96% ($p < 0,001$), что отражает изменения соотношения концентрации восстановленных форм глутатиона и тиолов к их окисленным формам в пользу последних (табл. 1). На фоне экспериментальной терапии пирацетамом установлен рост ВП в 1,4 раза ($p < 0,01$) до 6% от уровня интактных животных. При введении тиоцетама животным с экспериментальным СД показатель ВП повысился практически в 2 раз (до 8% от показателей интакта).

Курсовое введение экспериментальным животным ронколейкина привело к стабилизации состояния обоих неферментативных звеньев АОС при цереброваскулярных нарушениях. На модели СД значение ВП увеличилось в 7,5 раз ($p < 0,001$) относительно контрольных показателей и достигло соответственно 70% от уровня интакта. Стабилизирующее влияние ронколейкина на показатель ВП в головном мозге крыс превышает таковой у пирацетама и тиоцетама соответственно в 5,5 и 4,2 раза ($p < 0,001$).

Для более тщательного изучения изменений АОС при постишемических нарушениях проанализирована динамика предложенного нами индекса глутатионовой системы (ИГС), характеризующего суммарное состояние неферментативно/ферментативного звеньев глутатионовой антиоксидантной системы – соотношение концентрации восстановленных форм глутатиона вместе с показателем ГП и ГПР к концентрации окисленных форм глутатиона. Известно, что глутатион участвует в функционировании глутатион/пероксид-зависимой системы, которая играет важную роль в поддержании внутриклеточного редокс-гомеостаза. По нашему мнению, этот показатель позволяет оценить именно интегральную активность системы глутатиона и ферментов ТДС. Показатель ИГС в контрольной группе был снижен относительно интактных показателей на 94% ($p < 0,001$), что отражает изменения активности системы глутатиона при формировании гипоксически/ишемических изменений тканей мозга при СД (табл. 1).

Введение пирацетама животным с экспериментальным СД оказало значительное влияние на показатель ИГС – он повысился практически в 2 раз (до 10% от показателей интакта). В группе животных с СД, получавших тиоцетам, отмечается более отчетливое увеличение величины показателя ИГС, который на 158% превышает контрольные показатели и достигает 15% от уровня интакта. Экспериментальная терапия Ронколейкином крыс с экспериментальной гипергликемией максимально стабилизирует состояние как системы глутатиона в головном мозге, так и активность ферментов ТДС – ГР и ГПР. Это подтверждается ростом показателя ИГС в 6,6 раз относительно контрольных показателей до 40% от уровня интактных животных. Это доказывает, что ронколейкин стабилизирует функциональную активность ферментов тиол-дисульфидной системы, что приводит к стабилизации уровней восстановленных форм глутатиона на фоне снижения уровней его

окисленных форм в клетках головного мозга крыс с экспериментальной гипергликемией.

Сравнивая влияние исследованных препаратов на дополнительные параметры ТДС следует отметить, что ронколейкин проявил большую активность – по сравнению с пирацетамом установлен рост величин ТДК и ВП соответственно в 5,1 и 5,5 раза ($p < 0,001$), а также превышает показатели в группе тиоцетама соответственно в 3,9 и 4,2 раза ($p < 0,001$). Относительно показателя ИГС динамика изменений подобная, но менее выразительная – в группе ронколейкина рост показателя ИГС превышает показатели группы пирацетама в 4,3 раза ($p < 0,001$) и показатели группы тиоцетама – в 2,6 раза ($p < 0,001$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Беленичев И.Ф., В.И. Черный, Ю.М. Колесник* Рациональная нейропротекция. – Донецк: Изд. Дом Заславский, 2009. – 261 с.
2. *Дедов И.И.* Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) // Сахарный диабет. – 2010. – № 3 (48). – С. 6-13.
3. *Кетлинский С.А., Симбирцев А.С.* Цитокины. – СПб.: Фолиант. – 2008. – 552 с.
4. *Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В.* Нейроиммунопатология: Руководство. – М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. – 438 с.
5. *Симбирцев А.С.* Цитокины: Классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-22.
6. *Соколовский В.В.* Тиол-дисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма. – СПб., – 1996. – 30 с.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПРОТЕИНАЗО-ИНГИБИТОРНОГО БАЛАНСА В БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА И МОЗЖЕЧКЕ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛКОГОЛИЗМЕ

Ходос О.А., Михед Я.Д.

**Витебский государственный медицинский университет
Кафедра органической химии**

Актуальность. Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается увеличением интенсивности процессов перекисного окисления липидов [2], что является одним из факторов повреждения клеток. Данный факт определяет целесообразность использования антиоксидантов при алкогольном поражении головного мозга. Представителем данной группы лекарственных средств является мексидол [5]. Протеолитическим ферментам принадлежит широкий круг физиологических эффектов в центральной нервной системе [10, 13],