

ПЕРОКСИДНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ У ТКАНИНІ СЕРЦЯ І ЛЕГЕНЬ ТВАРИН З ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ ТА СТРЕПТОЗОТОЦИНОВИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

За умов експериментальної черепно-мозкової травми (ЧМТ) та ЧМТ, поєднаної з цукровим діабетом, у тканині серця і легень виявлено накопичення первинних та вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів та недостатність ферментативної ланки антиоксидантного захисту. При поєднанні цих патологічних процесів інтенсивність вільнорадикального окиснення виражена більше. У тварин із ЧМТ на тлі цукрового діабету нормалізація показників пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту сповільнюється.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: черепно-мозкова травма, цукровий діабет, пероксидне окиснення ліпідів, серце, легені.

ВСТУП. Проблема черепно-мозкової травми (ЧМТ) з кожним роком набуває все більшої актуальності. У структурі травматизму ураження центральної нервової системи складають до 30–40 %, а серед причин інвалідизації внаслідок травм вони виходять на перше місце, становлячи 25–30 %. За сумарними економічними збитками, травматичні ураження, перш за все черепно-мозкові травми, посідають перше місце, випереджаючи серцево-судинні та пухлинні захворювання. Факторами, які визначають високу летальність за умов ЧМТ, є тяжкість первинного і вторинного уражень головного мозку, виражені метаболічні порушення та екстракраніальні ускладнення [3, 5].

На сьогодні не викликає сумніву велике значення вільнорадикальних процесів у життєдіяльності будь-якого організму. Безперервне радикалоутворення в організмі людини відбувається у нормі внаслідок впливу факторів зовнішнього середовища або нормального метаболізму [1]. Аналіз результатів доліджень свідчить про те, що ЧМТ зумовлює потужну і тривалу активацію пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) зі зниженням вираження ферментативної і неферментативної ланки антиоксидантного захисту (АОЗ). Таке явище називають оксидантним стресом [7]. Надлишкове утворення продуктів ПОЛ чинить пошкоджувальну дію на рівні клітин, і їх цитотоксичність пов'язана з накопиченням перекисів ліпідів. Перекисні радикали починають взаємодіяти з молекулами жирних кислот, утворюючи високотоксичні гідроперекиси і новий вільний ра-

дикал. Цей процес відбувається лавиноподібно зі збільшенням концентрації вільних радикалів, які потім знову формують ланцюги окиснення і призводять до подальшої деструкції на клітинному та органному рівнях. ЧМТ супроводжується серією зворотних і незворотних структурно-функціональних пошкоджень мозку, які, у свою чергу, запускають цілий каскад вторинних реакцій на молекулярному, клітинному, тканинному, органному і системному рівнях [6, 7].

Згідно із сучасними даними, у патогенезі цукрового діабету (ЦД), поряд з наявністю гіперглікемії, недостатністю функції β-клітин, беруть участь додаткові групи факторів ризику: дисліпідемія, порушення коагуляції, дисфункція ендотелію, оксидантний стрес, який є наслідком підвищеного аутоокиснення глюкози, неферментативного гліколізування білків та ін. [1]. За даними [8, 9], ЧМТ у хворих на ЦД погіршує існуючі патологічні зміни, що нерідко зумовлює атипичний перебіг захворювання, утруднюючи його діагностику та лікування.

Метою даної роботи було вивчити активність процесів ПОЛ та АОЗ у тканині серця та легень за умов експериментальної ЧМТ та стрептозотоцинового ЦД.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дослідження проводили на білих нелінійних щурах-самцях, поділених на експериментальні групи: 1-ша – інтактні тварини (контроль); 2-га – щури, яким моделювали черепно-мозкову травму; 3-тя – щури з експериментальним цукровим діабетом; 4-та – щури, яким моделювали ЧМТ на тлі

ЦД. Тварин утримували в стандартних умовах віварію відповідно до санітарно-гігієнічних норм та вимог GLP [4].

Експериментальний ЦД моделювали шляхом одномоментного введення стрептозотоцину ("Sigma", США) у черевну порожнину в дозі 60 мг/кг [2]. Діабетиками вважали тварин з рівнем глюкози понад 14–16 ммоль/л. Закриту черепно-мозкову травму моделювали за допомогою відомої методики [3]. Піддослідних тварин виводили з експерименту через 3 і 24 год (період гострої реакції на травму), 5 і 14 діб (період ранніх проявів) після травми [3]. Евтаназію щурів виконували шляхом декапітації під наркозом.

З метою вивчення інтенсивності ПОЛ та системи АОЗ досліджували тканину серця та легень з визначенням рівня дієнових кон'югатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА), активності супероксиддисмутази (СОД) і каталази. Визначали показники за стандартними методиками. Розраховували інтегральний індекс Ф, який характеризує співвідношення антиоксидантних та прооксидантних властивостей. Результати досліджень опрацьовували статистично із застосуванням t-критерію Стьюдента для незалежних виборок.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Зміни вмісту показників ПОЛ та АОЗ у тканині серця наведено в таблиці 1. Згідно з отриманими нами даними, вміст ДК у тканині серця тварин за умов ЧМТ був максимальним через 3 год після травми (збільшення на 71,6 %) ($p < 0,001$) і практично нормалізувався на 14-ту добу експерименту. Рівень МДА перевищував контроль на 53,2, 74,9, 64,4 ($p < 0,001$ у всіх випадках) і 13 % ($p < 0,05$) через 3, 24 год, 5 та 14 діб відповідно. Спостерігали зниження активності фермен-

тативної ланки АОЗ: найбільше зменшення активності каталази на 18,4 і 14,1 % ($p < 0,05$) щодо рівня контролю, відповідно, через 24 год та 5 діб після нанесення ЧМТ. Активність СОД була нижчою від показників контрольної групи на 18,3 ($p < 0,05$), 29,2 ($p < 0,01$) та 24,7 % ($p < 0,01$) через 3, 24 год і 5 діб після травми та статистично вірогідно не відрізнялась від контролю через 14 діб. Інтегральний індекс Ф зменшувався на 50,7, 66 і 60,5 % відносно показників інтактних тварин на 3, 24 год і 5 добу посттравматичного періоду ($p < 0,001$).

При вивченні процесів ПОЛ у легенях за умов ЧМТ (табл. 2) встановлено підвищення рівня ДК на 50,9 ($p < 0,01$), 47,2 ($p < 0,001$) і 39,6 % ($p < 0,01$) у перші три вказані терміни спостереження та рівня МДА на 36,4 ($p < 0,05$), 48,7 ($p < 0,01$), 44,6 % ($p < 0,05$) через 3, 24 год і 5 діб після травми відносно контрольних показників. Вказані зміни супроводжувались пригніченням активності каталази (статистично вірогідно на 13,1 % щодо контролю через 24 год після травми). Встановлено зниження активності СОД на 18,3 ($p < 0,05$), 29,2, 24,7 ($p < 0,01$) і 6,3 % щодо контрольних показників відповідно до термінів. Спостерігали зменшення відносно контролю індексу Ф на 43,4 ($p < 0,001$), 57,2 ($p < 0,01$) і 47,5 % ($p < 0,001$) на 3, 24 год та 5 добу посттравматичного періоду.

Моделювання стрептозотоцинового ЦД (табл. 1) викликало зростання вмісту ДК та МДА у тканині серця відносно контролю на 117,2 і 152,3 % ($p < 0,001$) відповідно та зниження активності каталази і супероксиддисмутази на 24,8 й 32,5 % ($p < 0,001$). Антиоксидантно-прооксидантний індекс Ф статистично достовірно зменшився на 80 % ($p < 0,001$).

За наявності експериментального ЦД спостерігали підвищення рівня ДК у тканині ле-

Таблиця 1 – Вміст показників ПОЛ та АОЗ у тканині серця тварин з черепно-мозковою травмою на тлі цукрового діабету ($M \pm m$)

Група тварин	Вміст		Активність		Ф	
	дієнових кон'югатів, $\times 10^3$ ум. од./л	малонового діальдегіду, мкмоль/л	супероксиддисмутази, ум. од.	каталази, мкат/л		
Контроль	1,69±0,07	4,55±0,17	31,28±1,60	5,12±0,25	35,53±2,81	
ЧМТ	3 год	2,90±0,08***	6,97±0,24***	25,56±1,26*	4,68±0,42	17,51±2,17***
	24 год	2,85±0,12***	7,96±0,31***	22,15±1,79**	4,18±0,34*	12,09±1,76***
	5 діб	2,61±0,31**	7,49±0,33***	23,55±1,41**	4,40±0,21*	14,02±1,09***
	14 діб	1,82±0,23	5,14±0,28*	29,31±1,65	4,87±0,94	27,98±2,09
ЦД	3 год	3,67±0,17***	11,48±0,49***	21,10±1,15***	3,85±0,19***	7,11±0,50***
	24 год	7,93±0,92^^^###	21,32±1,90^^^###	17,85±1,06^^##	3,49±0,28#	3,06±0,34^^^###
	5 діб	8,09±0,32^^^###	24,89±1,53^^^###	15,87±0,96^^##	3,22±0,17^^#	2,11±0,19^^^###
	14 діб	7,66±0,50^^^###	25,42±1,39^^^###	15,51±0,92^^##	3,13±0,42#	1,89±0,24^^^###
ЧМТ+ЦД	3 год	6,25±0,74^^##	21,53±1,60^^##	16,40±0,98^^##	3,24±0,39##	2,51±0,35^^^###
	24 год	6,25±0,74^^##	21,53±1,60^^##	16,40±0,98^^##	3,24±0,39##	2,51±0,35^^^###

Примітка. У таблицях 1 і 2: * – достовірність змін щодо показників у контрольних тварин; # – достовірність змін щодо показників у тварин із ЧМТ; ^ – достовірність змін щодо показників у тварин із ЦД (**^ – $p < 0,05$; ***^ – $p < 0,01$; *****^ – $p < 0,001$).

Таблиця 2 – Вміст показників ПОЛ та АОЗ у тканині легень тварин з черепно-мозковою травмою на тлі цукрового діабету (M±m)

Група тварин	Вміст		Активність		Ф	
	дієнових кон'югатів, $\times 10^3$ ум. од./л	малонового діальдегіду, мкмоль/л	супероксид-дисмутази, ум. од.	каталази, мкат/л		
Контроль	1,06±0,06	3,9±0,20	34,75±1,81	5,57±0,27	51,44±4,80	
ЧМТ	3 год	1,60±0,15**	5,32±0,54*	28,91±1,72*	5,07±0,24	29,10±2,35***
	24 год	1,56±0,09***	5,80±0,58**	25,98±2,09**	4,84±0,59*	22,00±2,23**
	5 діб	1,48±0,10**	5,64±0,66*	27,49±1,57**	4,93±0,18	26,98±1,39***
	14 діб	1,08±0,07	4,04±0,22	33,20±2,44	5,40±0,30	47,22±6,46
ЦД	1,50±0,11**	6,03±0,27***	29,37±1,72*	4,78±0,22*	23,56±2,02***	
ЧМТ+ЦД	3 год	2,79±0,52 [#]	8,96±0,33 ^{^^^###}	23,83±1,65 ^{^#}	4,34±0,23 [#]	11,81±1,20 ^{^^^###}
	24 год	2,81±0,27 ^{^^^###}	11,60±0,51 ^{^^^###}	20,49±1,54 ^{^#}	4,20±0,56	7,49±1,20 ^{^^^###}
	5 діб	2,75±0,45 ^{^#}	11,71±0,57 ^{^^^###}	21,73±1,97 ^{^#}	4,11±0,21 ^{^##}	7,68±0,72 ^{^^^###}
	14 діб	2,28±0,39 [#]	9,62±0,36 ^{^^^###}	24,52±1,53 ^{^##}	4,24±0,46 [#]	11,10±1,66 ^{^^^###}

гень (табл. 2) на 41,5 % ($p < 0,01$) і МДА – на 54,6 % ($p < 0,001$) порівняно з контролем. Щодо стану АОЗ виявлено зниження активності каталази й СОД на 14,2 ($p < 0,05$) і 15,5 % ($p < 0,05$) відповідно відносно показників контрольних тварин та подібну динаміку інтегрального індексу Ф – зменшення на 54,2 % ($p < 0,001$).

Реакція системи ліпопероксидація–антиоксидантний захист на експериментальну ЧМТ у поєднанні з ЦД проявлялась значним підвищенням вмісту первинних і вторинних продуктів вільнорадикального окиснення порівняно з тваринами після травми (табл. 1). У тканині серця встановлено збільшення рівня ДК на 173,4, 183,9, 193,5 та 243,4 % ($p < 0,001$) відносно цього ж показника в щурів після ЧМТ на 3, 24 год, 5 і 14 доби експерименту. Однотипні зміни спостерігали щодо кількості МДА – зростання на 205,9, 212,7, 229,4 і 318,9 % ($p < 0,001$ у всіх випадках). Виявлені у системі ПОЛ зміни супроводжувались прогресуючим зниженням активності ферментів-антиоксидантів СОД і каталази. Активність СОД зменшилась на 30,2, 28,3, 34,1 і 44 % ($p < 0,001$ у всіх випадках) відносно тварин із травмою без ЦД, активність каталази – на 25,4 ($p < 0,05$), 23 ($p < 0,01$), 28,9 ($p < 0,05$) і 33,5 % ($p < 0,01$) відповідно до термінів експерименту. Індекс Ф знизився на 82,5, 82,5, 86,5 і 91 % згідно із вказаними термінами посттравматичного періоду щодо щурів після перенесеної травми головного мозку ($p < 0,001$ у всіх випадках).

Дослідження отриманих результатів свідчить про те, що вміст ДК у легенях щурів з поєднаною патологією збільшився на 74,4 ($p < 0,05$), 80,1 ($p < 0,001$), 85,8 ($p < 0,05$) і 111,1 % ($p < 0,01$) порівняно з тваринами після ЧМТ, відповідно, через 3, 24 год, 5 та 14 діб, вміст МДА – на 68,4, 100, 107,6 і 138,1 % відповідно ($p < 0,001$ у всіх випадках). На фоні значної активації процесів ПОЛ спостерігали зниження

активності каталази на 14,4 ($p < 0,05$), 13,2, 16,6 ($p < 0,01$) і 21,5 % ($p < 0,05$) та активності СОД – на 17,6 ($p < 0,05$), 21,2 ($p < 0,05$), 20,9 ($p < 0,05$) і 26,1 % ($p < 0,01$) щодо відповідних показників у травмованих щурів без ЦД згідно з термінами дослідження. Відзначали статистично вірогідне зменшення індексу Ф на 59,4, 65,9, 71,5 і 76,7 % у тварин вказаних груп.

Аналізуючи отримані дані, можна стверджувати, що при поєднанні ЧМТ і ЦД перебіг кожного процесу поглиблюється. Вивчення результатів дослідження первинних і вторинних показників ПОЛ та ферментативної ланки АОЗ показало більшу активацію системи ПОЛ і недостатність АОЗ за умов поєднання ЧМТ та ЦД. Цей початковий період травматичної хвороби характеризується рядом реакцій, розвиток яких у подальшому складає комплекс патологічних змін, які призводять до порушення функціонування мозку та всього організму. Стресорна активація ПОЛ супроводжується накопиченням токсичних агентів, які порушують функцію життєво важливих органів, беруть участь у вторинній деструкції клітинних мембран, розвитку незворотних уражень та зміні обмінних процесів усього організму [6].

ВИСНОВКИ. За умов експериментальної ЧМТ та ЧМТ, поєднаної з ЦД, у тканині серця і легень виявлено накопичення первинних та вторинних продуктів ПОЛ і недостатність ферментативної ланки АОЗ. При поєднанні цих патологічних процесів інтенсивність вільнорадикального окиснення виражена більше. У тварин із ЧМТ на тлі ЦД нормалізація показників ПОЛ та АОЗ сповільнюється.

Перспективи подальших досліджень. У майбутньому буде вивчено порушення імунного статусу при експериментальній ЧМТ та ЧМТ на тлі цукрового діабету в різні терміни спостереження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балаболкин М. И. Патогенез сахарного диабета / М. И. Балаболкин, И. И. Дедов // Мед. акад. журн. – 2006. – № 3. – С. 3–15.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
3. Ельский В. Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев. – Донецк : Новый мир, 2008. – 140 с.
4. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – 8, № 1. – С. 142–145.
5. Лебедев В. В. Неотложная нейрохирургия / В. В. Лебедев, В. В. Крылов. – М. : Медицина, 2000. – 112 с.
6. Потапов А. А. Роль эфферентной терапии в лечении больных с черепно-мозговой травмой / А. А. Потапов, Н. Н. Рубанец, Н. Д. Близнюк // Вісник Сумського державного університету. Серія: Медицина. – 2004. – № 7 (66). – С. 67–73.
7. Цимбалюк В. І. Вплив трансплантації фетальної нервової тканини на активність процесів перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у віддалений період експериментальної тяжкої черепно-мозкової травми / В. І. Цимбалюк, Д. А. Сутковий, О. І. Троян // Укр. нейрохір. журн. – 2001. – № 1. – С. 109–114.
8. Eakins J. Blood glucose control in the trauma patient / J. Eakins // J. Diabetes Sci Technol. – 2009. – 1, № 3 (6). – P. 1373–1376.
9. Rovlias Aristedis, Kotsou Serafim. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head Injury / A. Rovlias, S. Kotsou // Neurosurgery. – 2000 – 46, № 2 – P. 335–339.

В. Н. Мерецкий

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

ПЕРОКСИДНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА В ТКАНИ СЕРДЦА И ЛЕГКИХ ЖИВОТНЫХ С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ И СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Резюме

В условиях экспериментальной черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и ЧМТ, сочетанной с сахарным диабетом, в ткани сердца и легких выявлено накопление первичных и вторичных продуктов перексидного окисления липидов и недостаточность ферментативного звена антиоксидантной защиты. При сочетании этих патологических процессов интенсивность свободнорадикального окисления выражена больше. У животных с ЧМТ на фоне сахарного диабета нормализация показателей перексидного окисления липидов и антиоксидантной защиты замедляется.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: черепно-мозговая травма, сахарный диабет, перексидное окисление липидов, сердце, легкие.

V. M. Meretskyi

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN TISSUES OF THE HEART AND LUNGS OF ANIMALS WITH CRANIOCEREBRAL INJURY AND STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES

Summary

In experimental craniocerebral injury (CCJ) and CCJ combined with diabetes in the tissue of the heart and lungs there was revealed the accumulation of primary and secondary products of lipid peroxidation and enzyme deficiency level of antioxidant protection. When combining these pathological processes intensity of free radical oxidation is expressed more. In animals with CCJ on the background of diabetes normalization of lipid peroxidation and antioxidant protection is slow.

KEY WORDS: craniocerebral injury, diabetes mellitus, lipid peroxidation, heart, lungs.

Отримано 05.11.12

Адреса для листування: В. М. Мерецький, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.