

УДК 615.214.2.015.4:577.12:616.379-008.64-06:616.8-009

DOI: 10.22141/2224-0721.15.5.2019.180040

Кметь О.Г.¹ , Зяблицев С.В.² , Філіпець Н.Д.¹ ¹ Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна² Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Особенности систем антиоксидантного захисту та оксиду азоту головного мозку щурів з експериментальним цукровим діабетом 2-го типу після застосування карбацетаму

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(5):376-380. doi: 10.22141/2224-0721.15.5.2019.180040

Резюме. Актуальність. Одним з органів-мішеней при цукровому діабеті (ЦД) є центральна нервова система, гіперглікемічні пошкодження якої проявляються прогресуючими когнітивними порушеннями та зниженням якості життя хворих. Значущою патогенетичною ланкою ЦД і його ускладнень є активація процесу вільнорадикального окиснення біомолекул, що у ЦНС залежить від стану центральних ГАМКергічних регуляторних механізмів. **Мета дослідження:** вивчення впливу нового модулятора активності ГАМК карбацетаму на стан прооксидантно-антиоксидантної системи та системи оксиду азоту (NO) кори головного мозку (ГМ) і гіпокампа щурів при експериментальному ЦД 2-го типу. **Матеріали та методи.** Експерименти проводили на нелінійних лабораторних білих щурах-самцях масою 0,18–0,20 кг. ЦД 2-го типу моделювали шляхом введення стрептозотоцину (30 мг/кг) в поєднанні зі збагаченою жирами дієтою. Карбацетам вводили внутрішньоочеревинно в дозі 5 мг/кг протягом 14 днів. Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів оцінювали за вмістом продуктів, що реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБКАП). Антиоксидантний захист оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД) та каталази. Стан системи NO визначали за вмістом стабільних метаболітів монооксиду азоту — нітрит-аніонів (NO₂⁻) та активністю NO-синтази (NOS). Для статистичної обробки даних застосовували програму Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). **Результати.** У корі ГМ і гіпокампі щурів із ЦД збільшувався вміст ТБКАП, зменшувалась активність СОД та каталази. Водночас в обох структурах підвищувались вміст NO₂⁻ та активність NOS. Після введення карбацетаму порівняно з контролем у щурів з діабетом вміст ТБКАП знижувався як у корі ГМ, так і в гіпокампі, зростала активність СОД. Однак активність каталази збільшувалась у корі ГМ, а у гіпокампі спостерігалась лише тенденція до зростання даного показника. Вміст NO₂⁻ зменшувалась в обох досліджуваних структурах. Активність NOS знижувалась після введення карбацетаму лише в гіпокампі. **Висновки.** Наявність корегуального впливу на прооксидантно-антиоксидантний баланс та систему оксиду азоту в корі головного мозку та гіпокампі щурів вказує на нейропротекторні властивості карбацетаму при експериментальному ЦД 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; система оксиду азоту; супероксиддисмутаза; каталаза; карбацетам

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Кметь Ольга Гнатівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: kmet.olga@bsmu.edu.ua, контактний тел.: +38(095) 863 41 11.

For correspondence: Olga G. Kmet, PhD, associate Professor at the Department of pharmacology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: kmet.olga@bsmu.edu.ua, contact phone: +38(095) 863 41 11.

Full list of author information is available at the end of the article.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу — пріоритетна медико-соціальна проблема в багатьох країнах світу зі стрімким зростанням кількості пацієнтів. Не менш важливою проблемою хворих на ЦД є ураження центральної нервової системи (ЦНС), у тому числі внаслідок підвищеної продукції вільних радикалів, виснаження антиоксидантних механізмів і розвитку окисного стресу [1]. До факторів, що підвищують чутливість нейронів до прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу, відносять розлади аксоплазматичного транспорту, порушення продукції енергії в клітинах головного мозку (ГМ), що спричиняє вторинне пошкодження трансмембранного іонного транспорту [2]. Також патогенетичною складовою діабетичних ускладнень з боку ЦНС є порушення кровообігу, оскільки ендотелій кровоносних судин, як і нейрони, належить до тканин, що поглинають глюкозу незалежно від вмісту інсуліну. Відповідно, накопичення поліолів, продуктів запалення та інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) виступають як основні фактори ендотеліальної дисфункції [3].

Ще однією причиною схильності хворих на ЦД 2-го типу до діабетичної енцефалопатії та розвитку центральної нейродегенерації є порушення балансу гальмівних та збудливих процесів у ГМ. Одним з основних регуляторів метаболізму в ЦНС, у тому числі вуглеводного обміну, є гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) [4]. Про багатофункціональну роль цього нейромедіатора свідчить наявність декількох шляхів утворення ГАМК при дефіциті в ЦНС: із глутамату за допомогою глутамат-декарбоксілази та в амінобутиратному шунті (цикл Робертса) [5]. Отже, нестача ГАМК є одним із патогенетичних механізмів прогресування діабетичного пошкодження ЦНС.

З огляду на сучасні наукові дані щодо нейрорегуляторних властивостей інсулінових сигнальних механізмів, зокрема корекцію струму ГАМК у корі ГМ та гіпокампі [6], інтерес викликає ефективність фармакологічної модуляції ГАМКергічної системи при діабетичному пошкодженні ЦНС.

Мета дослідження: вивчення впливу нового модулятора активності ГАМК карбацетаму на стан прооксидантно-антиоксидантної системи та системи оксиду азоту (NO) кори головного мозку і гіпокампа шурів при експериментальному ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи

Експерименти виконували на самцях шурів масою 0,18–0,20 кг, яких утримували в умовах природної зміни дня і ночі. Усі експериментальні процедури здійснювали згідно з вимогами Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р.; Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., згідно з висновком комісії з питань

біомедичної етики вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (протокол № 3 від 05.03.2019 р.).

Модель ЦД 2-го типу створювали шляхом внутрішньоочеревинного (в/оч) введення стрептозоточину (Stz) (Sigma, США) одноразово в дозі 30 мг/кг шурам, яких попередньо утримували протягом 30 діб на збагаченій жирами дієті з вільним доступом до розчину фруктози (200 г/л) [7–9]. Шурам контрольної групи зі стандартним харчуванням і вільним доступом до води в/оч вводили лише розчинник — цитратний буфер (рН — 4,5). На 7-му добу після введення Stz відтворення ЦД 2-го типу підтверджували визначенням натшесерце концентрації глюкози в плазмі крові. З експерименту виключали шурів, у яких гіперглікемія була нижчою за 10 ммоль/л. На сьомий день після введення Stz шурів із ЦД 2-го типу сліпим методом розподілили на дві групи: першу — із введенням фізіологічного розчину, другу — із введенням в/оч карбацетаму в дозі 5 мг/кг (14 днів); шурам контрольної групи вводили фізіологічний розчин. Новий фармакологічний засіб карбацетам належить до анкісолітиків, ендогенних модуляторів ГАМК-бензодіазепінового рецепторного комплексу, похідних β-карболіну.

Евтаназію шурів здійснювали під легким ефірним наркозом. На холоді виймали ГМ, ретельно промивали охолодженням 0,9% розчином NaCl і за стереотаксичним атласом виділяли кору ГМ та гіпокамп [10]. Цитоплазматичну фракцію виділяли методом диференційного центрифугування гомогенату досліджуваних структур на рефрижераторній центрифугі при 1000 g 10 хвилин, потім — 1400 g 10 хвилин при температурі +4 °С.

Інтенсивність ПОЛ оцінювали за вмістом продуктів, що реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою, — ТБК-активні продукти (ТБКАП) [11]. Кількість ТБКАП розраховували в мкмоль на 1 г тканини. Стан системи антиоксидантного захисту оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД) [КФ 1.15.1.1] [12] та каталази [КФ 1.11.1.6] [13]. Для оцінки стану системи оксиду азоту визначали у корі головного мозку та гіпокампі вміст стабільних метаболітів монооксиду азоту — нітрит-аніонів (NO_2^-) з використанням методу Гріса, а також активність NO-синтази (NOS) [КФ 1.14.13.39] спектрофотометричним методом [14]. Кількість протеїну в пробі визначали з використанням методу Лоурі [15].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми Statistica 10 (StatSoft, Inc., USA). Зміни вважали статистично вірогідними при $p < 0,05$.

Результати

Аналіз отриманих даних показав, що у досліджуваних гомогенатах ГМ шурів із ЦД 2-го типу вміст ТБКАП збільшувався (табл. 1) порівняно з контрольною групою в корі ГМ на 85,2 % та у гіпокампі на 92,5 % ($p < 0,05$).

Одним із найважливіших ензимів антиоксидантної системи є СОД, яка каталізує реакцію дисмутації супероксидних аніон-радикалів і перетворює їх на молекули пероксиду гідрогену, що мають меншу реакційну здатність. У ГМ шурів із ЦД виявлено зниження активності СОД: у корі ГМ — на 47,1 %, у гіпокампі — на 28,8 % порівняно з контрольною групою. Застосування карбацетаму у шурів із ЦД 2-го типу сприяло зростанню активності СОД у корі ГМ на 85,2 % та у гіпокампі на 39,6 %.

Знешкодження пероксиду водню, що утворюється в результаті дисмутації супероксидного радикалу, здійснює каталаза. Тому наступним етапом дослідження стало вивчення активності каталази в досліджуваних структурах. У шурів із ЦД 2-го типу активність каталази порівняно з контролем знижувалась на 33,5 і 36,9 % у корі ГМ та гіпокампі відповідно. У групі з карбацетамом активність ферменту збільшилась у корі ГМ на 36,1 %, однак у гіпокампі спостерігалась лише тенденція до зростання даного показника ($p > 0,05$).

Результати досліджень стану системи NO показали підвищення у шурів із ЦД 2 типу NO_2^- у 2,8 раза як у корі ГМ, так і в гіпокампі. У шурів, яким вводили карбацетам, вміст нітрит-аніону знижувався в 2,5 раза в обох досліджуваних структурах.

З огляду на те, що біосинтез NO асоціюється у першу чергу з активністю NOS, було проведено дослідження активності даного ензиму в ГМ. Встановлено, що у шурів з ЦД 2-го типу порівняно з контрольною групою активність NOS збільшувалась у 1,7 раза в корі ГМ та у 1,9 раза в гіпокампі. Слід зауважити, що активність NOS знижувалась у 1,4 раза після введення карбацетаму лише в гіпокампі.

Обговорення

Отримані нами результати узгоджуються з літературними даними про те, що досліджуваний показник зростає внаслідок розкладу поліненасиче-

них жирів формами кисню з високою реакційною здатністю та є маркером пошкодження клітинних мембран [2, 3, 8]. У групі шурів з ЦД 2-го типу після введення карбацетаму вміст ТБКАП знижувався як у корі головного мозку (на 11,9 %), так і в гіпокампі (на 28,1 %) порівняно з нелікованими тваринами.

Отримані дані свідчили про те, що карбацетам загалом знижує інтенсивність ПОЛ, підвищує активність антиоксидантних ферментів та істотно покращує процеси обміну NO у досліджуваних структурах — корі ГМ та гіпокампі. Це свідчило на користь нового модулятора ГАМК при пошкодженні ЦНС в умовах ЦД 2-го типу.

Протекторні ефекти карбацетаму пояснюються його механізмом дії [16]. Як модулятор ГАМК, карбацетам зв'язується з ГАМК_A-рецепторами, викликає конформаційні зміни іонних каналів клітинних мембран, завдяки яким підвищується проникність центральної частини каналу для іонів хлору. Збільшення входу іонів хлору зумовлює гіперполяризацію та відповідність метаболізму функціональним потребам клітин і водночас — модуляцію глутамат-кальцієвого ексайтотоксичного каскаду та зниження кальцій-залежних патологічних реакцій. Результатом вказаних змін є зменшення утворення активних форм кисню, ПОЛ, підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту.

Варто зазначити, що пригнічення вільнорадикальних реакцій карбацетамом взаємопов'язаним чином стабілізує показники системи NO, від якої залежить функціональний стан судин, синаптична передача нервового імпульсу, морфологічна картина кіркових нейронів. Усунення діабетичної судинної дистонії за рахунок збалансування вазодилататорних (NO-залежних) і нейрогуморальних вазоконстрикторних реакцій може призводити до покращення судинного тону, реології крові, кро-

Таблиця 1. Вплив карбацетаму на стан прооксидантно-антиоксидантної системи та системи оксиду азоту в цитозольній фракції кори головного мозку (ГМ) та гіпокампа шурів з експериментальним цукровим діабетом 2-го типу ($M \pm m$; $n = 7$)

Показники	Структури ГМ	Контроль	ЦД	ЦД + карбацетам
ТБКАП (мкмоль/г тканини)	Кора ГМ	43,00 ± 2,37	79,63 ± 1,56*	70,14 ± 2,55*. **
	Гіпокамп	39,96 ± 3,11	76,92 ± 2,34*	55,38 ± 4,19*. **
Активність СОД (од/мг протеїну)	Кора ГМ	0,217 ± 0,015	0,115 ± 0,034*	0,213 ± 0,013**
	Гіпокамп	0,312 ± 0,010	0,222 ± 0,028*	0,310 ± 0,024**
Активність каталази (мкмоль H_2O_2 /хв на 1 мг протеїну)	Кора ГМ	183,9 ± 9,6	122,3 ± 12,6*	166,4 ± 10,3**
	Гіпокамп	141,0 ± 12,7	89,9 ± 13,8*	125,0 ± 12,0
NO_2^- (мкМ/г протеїну)	Кора ГМ	2,540 ± 0,378	6,300 ± 0,307*	2,521 ± 0,215**
	Гіпокамп	2,240 ± 0,090	6,340 ± 0,294*	2,430 ± 0,081**
Активність NOS (нМ • NADPH/хв на 1 мг протеїну)	Кора ГМ	3,340 ± 0,273	5,581 ± 0,941*	3,981 ± 0,487
	Гіпокамп	2,860 ± 0,061	5,520 ± 0,134*	3,940 ± 0,191*. **

Примітки: * — $p < 0,05$ при порівнянні з контрольною групою шурів; ** — $p < 0,05$ при порівнянні з групою шурів із цукровим діабетом.

вопостачання ЦНС і сповільнення закономірної структурної перебудови нейронів з подальшим розвитком нейродегенеративних процесів.

Висновки

1. За умов експериментального цукрового діабету 2-го типу в корі головного мозку та гіпокампі шурів збільшується інтенсивність перекисного окиснення ліпідів, знижується активність супероксиддисмутази та каталази, підвищується активність системи оксиду азоту (збільшуються рівень нітрит-аніонів та активність NO-синтази).

2. Після введення протягом 14 днів карбацетаму шурам з експериментальним цукровим діабетом 2-го типу стан прооксидантно-антиоксидантної системи в корі головного мозку та гіпокампа характеризується відновленням: зменшенням вмісту 2-тіобарбітурової кислоти та збільшенням активності супероксиддисмутази, а також збільшенням активності каталази в корі головного мозку.

3. Під впливом карбацетаму у шурів з цукровим діабетом 2-го типу зменшувались вміст нітрит-аніонів в обох досліджуваних структурах головного мозку та активність NO-синтази в гіпокампі.

4. Наявність корегуального впливу на прооксидантно-антиоксидантну систему та систему оксиду азоту в корі головного мозку та гіпокампа шурів вказує на нейропротекторні властивості карбацетаму при пошкодженні центральної нервової системи, індукованому цукровим діабетом 2-го типу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Acherjya G, Uddin MM, Chowdhury M, Srinivasan A. Central Nervous System Manifestations in Diabetes Mellitus - A Review. *J Medicine*. July 2017;18(2):109-112. doi: 10.3329/jom.v18i2.33689.
2. Zishan M, Ahmad Z, Idris S, Parveen Z, Hussain MW. Diabetes mellitus: role of free radicals and oxidative stress. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2017;6(5):448-470. doi: 10.20959/wjpps20175-9135.
3. Ito F, Sono Y, Ito T. Measurement and Clinical Significance of Lipid Peroxidation as a Biomarker of Oxidative Stress: Oxidative Stress in Diabetes, Atherosclerosis, and Chronic Inflammation. *Antioxidants (Basel)*. 2019 Mar 25;8(3). pii: E72. doi: 10.3390/antiox8030072.
4. Hertz L. *The Glutamate-Glutamine (GABA) Cycle: Im-*

portance of Late Postnatal Development and Potential Reciprocal Interactions between Biosynthesis and Degradation. Front Endocrinol (Lausanne). 2013 May 27;4:59. doi: 10.3389/fendo.2013.00059.

5. Schousboe A, Scafidi S, Bak LK, Waagepetersen HS, McKenna MC. Glutamate Metabolism in the Brain Focusing on Astrocytes. *Adv Neurobiol*. 2014;11:13-30. doi: 10.1007/978-3-319-08894-5_2.

6. Trujeque-Ramos S, Castillo-Rolón D, Galarraga E, et al. Insulin Regulates GABAA Receptor-Mediated Tonic Currents in the Prefrontal Cortex. *Front Neurosci*. 2018 May 31;12:345. doi: 10.3389/fnins.2018.00345.

7. Guo X, Wang Y, Wang K, Ji B, Zhou F. Stability of a type 2 diabetes rat model induced by high-fat diet feeding with low-dose streptozotocin injection. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2018 Jul;19(7):559-569. doi: 10.1631/jzus.B1700254.

8. Jurgowski A, Juszkiewicz J, Zduńczyk Z. A high-fat diet differentially affects the gut metabolism and blood lipids of rats depending on the type of dietary fat and carbohydrate. *Nutrients*. 2014 Feb 3;6(2):616-26. doi: 10.3390/nu6020616.

9. Ang BRG, Yu GF. The Role of Fructose in Type 2 Diabetes and Other Metabolic Diseases. *J Nutr Food Sci*. 2018;8(1):659. doi: 10.4172/2155-9600.1000659.

10. Paxinos G, Watson Ch. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 7th Edition. Academic Press; 2013. 472 p.

11. Kushnir OYu, Yaremii IM, Shvets VI, Shvets NV. Influence of melatonin on glutathione system in rats skeletal muscle under alloxan induced diabetes. *Fiziol Zh*. 2018;64(5):54-62. doi: 10.15407/fz64.05.054.

12. Dubinina EE, Sal'nikova LA, Efimova LF. Activity and isoenzyme spectrum of human plasma and erythrocyte superoxide dismutase. *Lab Delo*. 1983;(10):30-3. (in Russian).

13. Koroliuk MA, Ivanova LI, Maïorova IG, Tokarev VE. Method for determination of catalase activity. *Lab Delo*. 1988;(1):16-9. (in Russian).

14. Chekman IS, Belenichev IF, Nagorna OO, et al. Preclinical study of the specific activity of potential primary and secondary neuroprotection drugs. *Methodical Recommendations of the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine*. MH of Ukraine: Kyiv; 2016. 92 p. (in Ukrainian).

15. Ceban E, Banov P, Galescu A, Botnari V. Oxidative stress and antioxidant status in patients with complicate urolithiasis. *J Med Life*. 2016 Jul-Sep;9(3):259-262.

16. Ziablicev SV, Starodubskya OO, Dyadik OO. Carbacetam effect on processes of neurodestruction in hippocampus during experimental traumatic brain injury. *Morphologia*. 2017;11(2):12-18. doi: 10.26641/1997-9665.2017.2.12-18. (in Ukrainian).

Отримано/Received 10.06.2019

Рецензовано/Revised 02.08.2019

Прийнято до друку/Accepted 16.08.2019 ■

Information about authors

Olga G. Kmet, PhD, Associate Professor at the Department of pharmacology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: kmet.olga@bsmu.edu.ua; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0003-0336-1103>; <https://scholar.google.com.ua/citations?user=DnjcRtsAAAAA>; Web of Science Researcher ID C-4457-2017

S.V. Ziablitsev, MD, PhD, Professor at the Department of Pathophysiology, O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: zsv1965@gmail.com; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>; <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6507110130>; https://scholar.google.com.ua/citations?view_op=list_works&hl=uk&user=i9UBA0sAAAAJ

N.D. Filipets, MD, PhD, Professor at the Department of Pharmacology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: filipec.natalja@bsmu.edu.ua; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-8582-6685>; <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6508248890>; Web of Science Researcher ID C-4325-2017

Кметь О.Г.¹, Зяблицев С.В.², Филипец Н.Д.¹

¹ Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

² Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Особенности систем антиоксидантной защиты и оксида азота головного мозга крыс с экспериментальным сахарным диабетом 2-го типа после применения карбацетама

Резюме. Актуальность. Одним из органов-мишеней при сахарном диабете (СД) является центральная нервная система (ЦНС), гипергликемическое повреждение которой проявляется прогрессирующими когнитивными нарушениями и снижением качества жизни больных. Важным патогенетическим звеном СД и его осложнением является активация процесса свободнорадикального окисления биомолекул, которое в ЦНС зависит от состояния ГАМКергических регуляторных процессов. **Цель исследования:** изучение влияния нового модулятора активности ГАМК карбацетама на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы и системы оксида азота (NO) коры головного мозга (ГМ) и гиппокампа крыс при экспериментальном СД 2-го типа. **Материалы и методы.** Эксперименты проводили на нелинейных лабораторных белых крысах-самцах массой 0,18–0,20 кг. СД 2-го типа моделировали введением стрептозотоцина (0,30 мг/кг) в сочетании с обогащенной жирами диетой. Карбацетам вводили внутривентриально в дозе 5 мг/кг в течение 14 дней. Интенсивность перекисного окисления липидов оценивали по содержанию продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБКАП). Антиоксидантную защиту оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) и

каталазы. Состояние системы NO определяли по содержанию стабильных метаболитов оксида азота — нитрит-анионов (NO_2^-) и активности NO-синтазы (NOS). Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). **Результаты.** В коре ГМ и гиппокампе крыс с СД увеличивалось содержание ТБКАП, уменьшалась активность СОД и каталазы. В то же время в обеих исследуемых структурах повышались содержание NO_2^- и активность NOS. После введения карбацетама по сравнению с контролем у крыс с диабетом содержание ТБКАП снижалось как в коре ГМ, так и в гиппокампе, возрастала активность СОД. Однако активность каталазы повышалась в коре ГМ, а в гиппокампе наблюдалась только тенденция к росту данного показателя. Содержание NO_2^- уменьшалось в обеих исследуемых структурах. Активность NO-синтазы снижалась после введения карбацетама только в гиппокампе. **Выводы.** Наличие корректирующего влияния на прооксидантно-антиоксидантный баланс и систему оксида азота в коре головного мозга и гиппокампе крыс указывает на нейропротекторные свойства карбацетама при экспериментальном СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; система оксида азота; супероксиддисмутаза; каталаза; карбацетам

O.G. Kmet¹, S.V. Ziablitsev², N.D. Filipets¹

¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Peculiarities of the antioxidant protection and nitrogen oxide systems of the brain in rats with experimental type 2 diabetes mellitus after carbacetam administration

Abstract. Background. The central nervous system (CNS) is one of the target organs for diabetes mellitus (DM). Hyperglycemic damages to the CNS are manifested with progressing cognitive disorders and decreased quality of life of patients. An important pathogenic link of DM and its complications is activation of the process of free radical biomolecule oxidation depending on the condition of GABA-ergic regulatory process. The purpose was to study the effect of carbacetam, a new modulator of GABA activity, on the state of the rat brain cortex and hippocampus prooxidant-antioxidant and oxide nitrogen (NO) systems in experimental type 2 DM. **Materials and methods.** The experiments were conducted on nonlinear laboratory albino male rats with the body weight of 0.18–0.20 kg with type 2 DM simulated by streptozotocin and high-fat diet. Carbacetam was introduced intraperitoneally at the dose of 5 mg/kg during 14 days. The intensity of lipid peroxide oxidation was estimated by the content of products reacting with 2-thiobarbituric acid. Antioxidant protection was evaluated by the activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase. The state of NO system was

determined by the content of stable metabolites of nitrogen monoxide: nitrite-anions (NO_2^-) and NO-synthase (NOS) activity.

Results. In the cerebral cortex and hippocampus of DM rats, the content of 2-thiobarbituric acid increased, and activity of SOD and catalase decreased. At the same time, NO_2^- content and NOS activity increased in both structures. After administration of carbacetam, the content of 2-thiobarbituric acid decreased both in the cerebral cortex and hippocampus, and SOD activity increased in DM rats. Though catalase activity increased in the cerebral cortex, in the hippocampus this parameter is characterized by a tendency to increase only. NO_2^- content decreased in both examined structures. NO-synthase activity decreased after carbacetam administration in the hippocampus only. **Conclusions.** A correcting effect produced on the prooxidant-antioxidant balance and nitrogen oxide system in the cerebral cortex and hippocampus of rats is indicative of the neuroprotective properties of carbacetam in experimental type 2 DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; nitrogen oxide systems; superoxide dismutase; catalase; carbacetam