

© Р.С. Вастьянов, О.М. Стоянов, В.М. Демидов, 2014

УДК 616-092;616-001;616.831-005.4+557.146.1

¹Р.С. ВАСТЬЯНОВ, ¹О.М. СТОЯНОВ, ²В.М. ДЕМИДОВ

Одеський національний медичний університет, ¹кафедра фізіології, ²кафедра загальної хірургії, Одеса

ЄДНІСТЬ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ТРАВМАТИЧНОГО ТА ІШЕМІЧНОГО УШКОДЖЕННЯ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ

Для з'ясування патофізіологічних механізмів травматичного та ішемічного ураження внутрішніх органів (ТІУВО) досліджено особливості вивільнення прозапальних цитокінів, синтезу оксиду азоту (NO) та функціональна активність процесів ліпопероксидації та антирадикального захисту в еритроцитах щурів за умов відтворення механічної черепно-мозкової травми, ішемічного інсульту та гострого панкреатиту. Встановлено, що перебіг моделей ТІУВО є подібним та характеризується вивільненням фактора некрозу пухлини-альфа та інтерлейкіну-1-бета, підсиленням синтезу NO, а також інтенсифікацією процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та пригніченням ферментативної ланки системи антиоксидантного захисту в еритроцитах крові. Застосування за модельних умов ронколейкіну виявилось позитивним з точки зору відновлення функціональної активності системи ПОЛ-антиоксидантний захист в еритроцитах. Отримані дані свідчать про формування патологічної дезінтеграції нервової та імунної системи за умов ТІУВО, а також про залучення до їх патофізіологічних механізмів еритроцитів, дисбаланс процесів ліпопероксидації в яких також вважається додатковим патофізіологічним ланцюгом досліджуваних моделей. Автори вважають, що виявлені захисні ефекти ронколейкіну є експериментальним обґрунтуванням доцільності тестування його клінічних ефектів за умов досліджуваних патологічних станів.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, ішемічний інсульт, гострий панкреатит, цитокіни, оксид азоту, ронколейкін, патофізіологічні механізми

Вступ. У механізмах розвитку травматичних та ішемічних уражень внутрішніх органів (ТІУВО) виділяють комплекси патобіохімічних та патоморфологічних реакцій, які в сукупності індукують незворотні некротичні uszkodження клітин [10, 12, 19, 21]. При цьому важливо уявляти спільність патофізіологічних механізмів альтерації головного мозку і внутрішніх органів, оскільки розуміння цього сприятиме експериментальним, а згодом і клінічним спробам розробки та клінічного впровадження схем комплексної патогенетично обґрунтованої корекції патологічних станів. Прикладами патологічних моделей, обраними для дослідження патофізіологічних механізмів вказаних вище станів, стали травматичне пошкодження мозку (черепно-мозкова травма, ЧМТ), ішемічний інсульт (ІІ), а також гострий панкреатит (ГП; гостре гіпоксичне ураження паренхіми підшлункової залози). Актуальність таких досліджень переросла медичну і соціальну значущість і має суттєвий вплив на економічну складову життя, оскільки зазначені патологічні стани трапляються переважно у молодих людей в найбільш працездатному віці [4, 10, 24]. Отже, підвищення ефективності комплексних діагностичних, лікувальних і реабілітаційних заходів у обраних для досліджень контингентів пацієнтів потребує детального вивчення патофізіологічних механізмів, що лежать в основі ТІУВО.

Відомо, що етіологія інсульту і травматичного пошкодження мозку є різною, проте в достатній кількості повідомлень відзначено схожі патофізіологічні процеси при ТІУВО або їх взаємозв'язок. В основі загибелі клітин при травмах мозку й інсультах лежать однакові молекулярні процеси [10, 19, 20, 23]. З урахуванням того, що обов'язковими механізмами формування ЧМТ та ІІ є ішемія та пошкодження нейронів

мозку, зроблений висновок, що ультраструктурні та морфологічні зміни в паренхімі мозку при ЧМТ та інсультах є схожими [2, 6]. Слід додати, що провідним патофізіологічним механізмом ГП також є гіпоксія паренхіми підшлункової залози, внаслідок чого «запускаються» ланцюгові патологічні процеси, що сприяють деструкції ацинарних клітин залози [4].

Схожість патофізіологічних механізмів ТІУВО пояснюється також надмірною кількістю збуджуючих амінокислот, які вивільняються за умов альтерації клітин та спричиняють гибель нейронів за механізмом «знищення аксонів» [21]. «Тригерними» механізмами при цьому є гіперактивація глутаматних рецепторів, підвищення до токсичних рівнів внутрішньоклітинної концентрації вільного кальцію, азот-вмісних компонентів (у тому числі й високо реактивного NO), активація системи цитокінової відповіді, а також різке посилення утворення альтеруючих радикалів з одночасним зниженням функціональної активності ферментативного і неферментативного ланок антиоксидантного захисту [6] – тобто формування «окислювального стресу», який ініціює надмірну гибель нейронів у спадному напрямі [22, 24].

На думку провідного патофізіолога, академіка Г.М. Крижановського, за таких умов формується патологічна дезінтеграція різних органів і систем органів, що є провідним патофізіологічним механізмом нейропатофізіологічних синдромів [5].

З посиленням вивільнення прозапальних цитокінів і факторів росту, а також з активацією процесів ліпопероксидації та пов'язаними із цим пригніченням вираженості антиоксидантного захисту – як однією з ланок патогенезу ТІУВО – пов'язані основні напрямки пошуку фармакологічного лікування названих патологічних станів [1, 11]. Відома також провідна роль

інтенсифікації процесів вивільнення цитокінів, посилення ліпопероксидації у розвитку нейродегенеративних станів і при гострому пошкодженні паренхіми підшлункової залози [1, 3, 4, 25]. При цьому з фундаментальної точки зору обмаль є інформації стосовно залучення до патогенезу ТІУВО складових частин крові, зокрема еритроцитів.

Ексайтотоксичність, індукована гіперактивацією нейромедіаторної системи збуджуючих амінокислот, пошкодження клітинних мембран і мітохондрій як їх основних енергетичних ресурсів, інтенсифікація процесів ліпопероксидації, гіперсекреція прозапальних цитокінів і факторів росту, запалення, апоптоз часто розглядаються як потенційні мішені для розробки схем терапевтичного впливу при лікуванні ТІУВО [2, 10, 12]. Після детального вивчення внеску нейроімунних розладів у патогенез ТІУВО доцільно дослідити ефекти структурного та функціонального аналога ендогенного інтерлейкіну-2 – ронколейкіну. Вихідні передумови включали в себе перспективу виявлення можливої патологічної дезінтеграції нервової та імунної систем в умовах тестованих патологічних моделей, що, в разі успіху, дозволить використовувати ронколейкін як складову частину їх комплексної патогенетичної терапії.

Мета дослідження. Дослідити патофізіологічні механізми травматичного та ішемічного ушкодження мозку, а також гострого панкреатиту з акцентом на визначення патологічної дезінтеграції нервової, гуморальної системи, а також з'ясування ролі еритроцитів у вказаних процесах.

Матеріали та методи. Досліди проводили за умов хронічного експерименту на статевозрілих білих щурах лінії Вістар масою від 180 до 250 г, яких утримували відповідно сучасних міжнародних нормативних та етичних вимог щодо проведення лабораторних та інших дослідів за участю експериментальних тварин різних видів.

ЧМТ відтворювали за методикою, викл аденою в роботі [18]. Методика відтворення ішемічного інсуль-

ту (ІІ) мозку викладена в роботі [14]. Гострий панкреатит у щурів відтворювали за методикою, яка наведена в роботі [16]. За умов трьох застосованих моделей ТІУВО використовували такі групи тварин. Щурам із відтвореними ЧМТ, ІІ і ГП, протягом 14 діб внутрішньоочеревинно (в/очер) вводили 0,25 мл ізотонічного розчину хлориду натрія (контрольні групи). Тваринам дослідних груп протягом наступних 14 діб через добу одноразово в/очер. вводили ронколейкін (рекомбінантний інтерлейкін-2; ТОВ «Біотех», Росія) дозою 10 мг/кг.

Через 24 год, 4, 7 і 14 діб після нанесення ЧМТ та відтворення ІІ і ГП з кожних груп тварин передозуванням нембутала (100 мг/кг, в/очер) виводили по 6 щурів, в еритроцитах крові яких досліджували концентрацію малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югат (ДК) [15], а також активність каталази [8], супероксиддисмутази (СОД) [17], глутатіонпероксидази (ГлП) [15] та глутатіонредуктази (ГР) [13].

З використанням ELISA-тесту через 1 год після відтворення патологічних станів у крові щурів визначали вміст фактора некрозу пухлини-альфа (ФНП), інтерлейкіну-1-бета (ІЛ-1) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6). Визначали також (в реакції з використанням реактиву Грейса при довжині хвилі 540 нм) активність ключового ферменту синтезу оксиду азоту – NO-синтази.

Для обробки отриманих даних використовували програму статистичного аналізу "Primer Biostatistics". $p < 0,05$ вибирали критерієм вірогідності.

Результати досліджень та їх обговорення. В щурів після ЧМТ суттєво зросла концентрація ФНП (у 22 рази), ІЛ-1 (у 17 разів) й активність NO-синтази (в 12 разів, в усіх випадках $p < 0,001$) порівняно з відповідними показниками в крові тварин контрольної групи (рис. 1). Аналогічні показники, які виявили істотну активацію синтезу цитокінів (ФНП та ІЛ-1) та оксиду азоту, відзначені у крові тварин через 1 год після відтворення ІІ і ГП ($p < 0,001$). Активність ІЛ-6 не відрізнялася суттєво від таких контрольних показників за умов всіх використаних моделей (рис. 1).

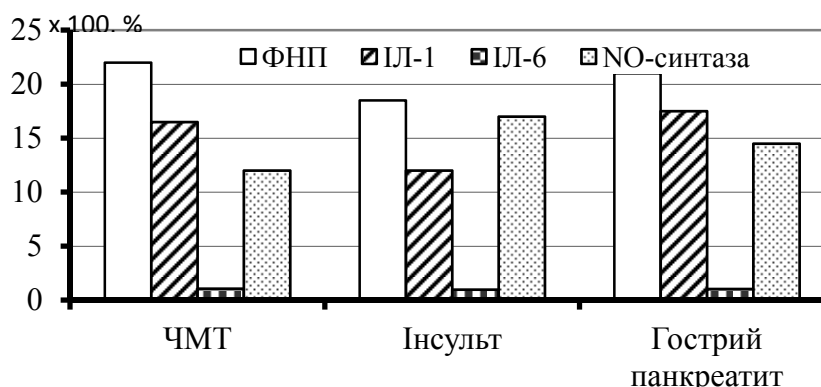


Рис. 1. Концентрації прозапальних цитокінів (ФНП, ІЛ-1, ІЛ-6) і активність фермента NO-синтази в крові білих щурів за умов експериментальних моделей ЧМТ, ішемічного інсульту і ГП.

По осі ординат – концентрація досліджуваних сполук, виражена у % (для вимірювання взяли $\times 10^2$), порівняно з відповідними контрольними показниками, які прийняті за 100 % і означені пунктирною лінією.

*Примітки: всі показники в групах для ФНП, ІЛ-1 і NO-синтази мають статистичну розбіжність порівняно з такими в щурів контрольних груп ($p < 0,001$). Застосовано статистичний критерій ANOVA.

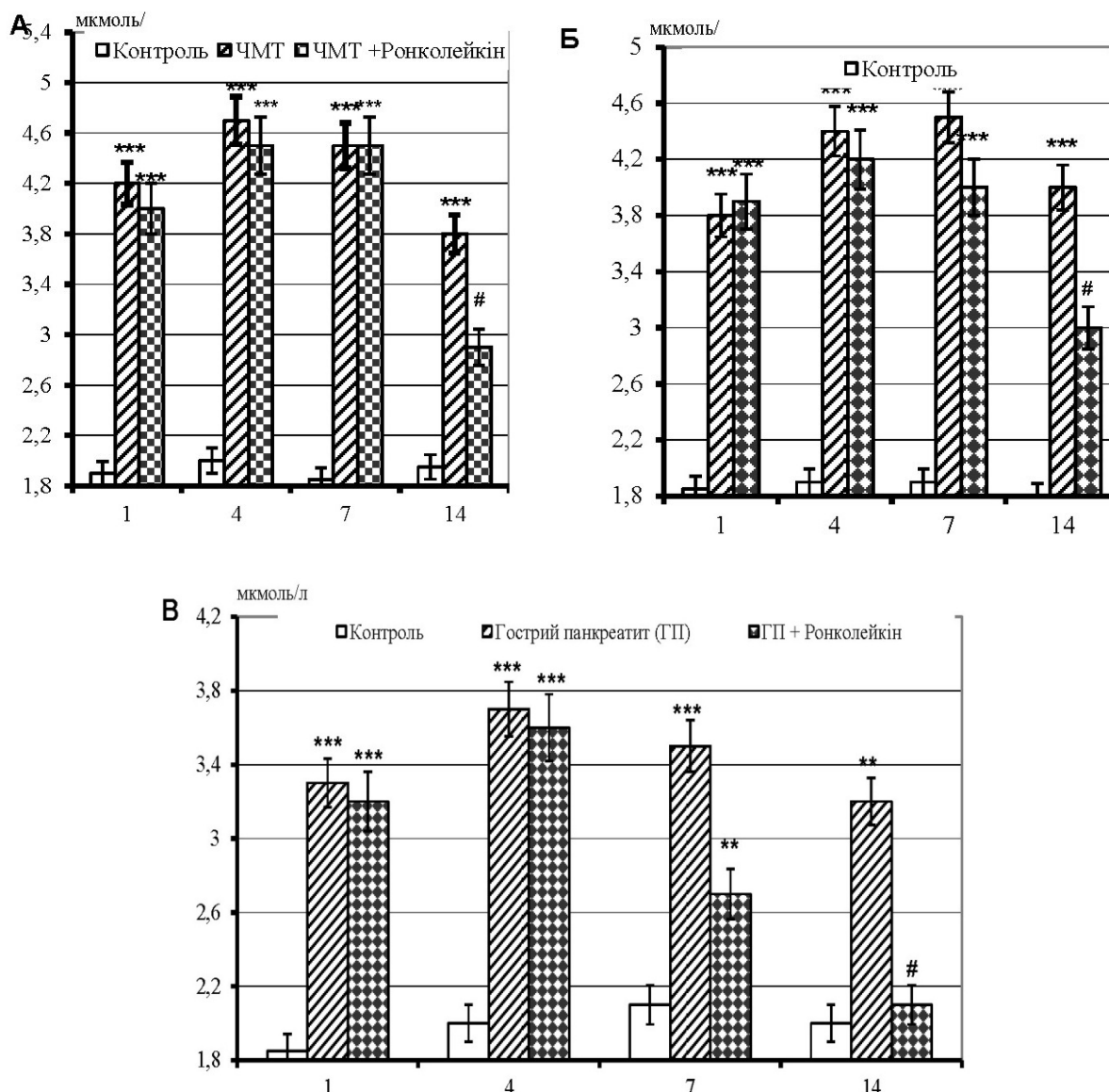


Рис. 2. Динаміка змін концентрації МДА в еритроцитах крові білих щурів при відтворенні ЧМТ (фрагмент А), інсульту (фрагмент Б) і гострого панкреатиту (фрагмент В).

По осі ординат – концентрація МДА, мкмоль/л

По осі абсцис – доби з моменту відтворення патологічного стану

*Примітки: ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в щурів контрольної групи; # – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в щурів з ЧМТ (інсультом або ГП) без лікування (тут і надалі застосовано статистичні критерії ANOVA і Neuman-Keuls).

Аналогічні результати були отримані при визначенні ефективності ронколейкіну стосовно вмісту ДК, який суттєво збільшувався ($p < 0,001$) в еритроцитах крові щурів за умов ЧМТ, ІІ та ГП. Ронколейкін спричиняв позитивний ефект ($p < 0,05$) лише через на 14 діб дослідження за умов усіх трьох застосованих моделей ПІУВО (рис. 3).

Подальші дослідження виявили суттєве зменшення активності антиоксидантних ферментів

– каталази, СОД, ГлП та ГР – в еритроцитах крові щурів за умов ЧМТ, ІІ та ГП (в усіх випадках $p < 0,01$, рис. 4–7). Введення ронколейкіну з лікувальною метою сприяло вираженій активації каталази за умов моделі ЧМТ (на 71 %, $p < 0,05$, рис. 4, А) та ІІ (на 67 %, $p < 0,05$, рис. 4, Б) через 14 діб дослідження, а також за умов ГП, починаючи з 7-ї доби дослідження (на 53 %, $p < 0,05$, рис. 4, В).

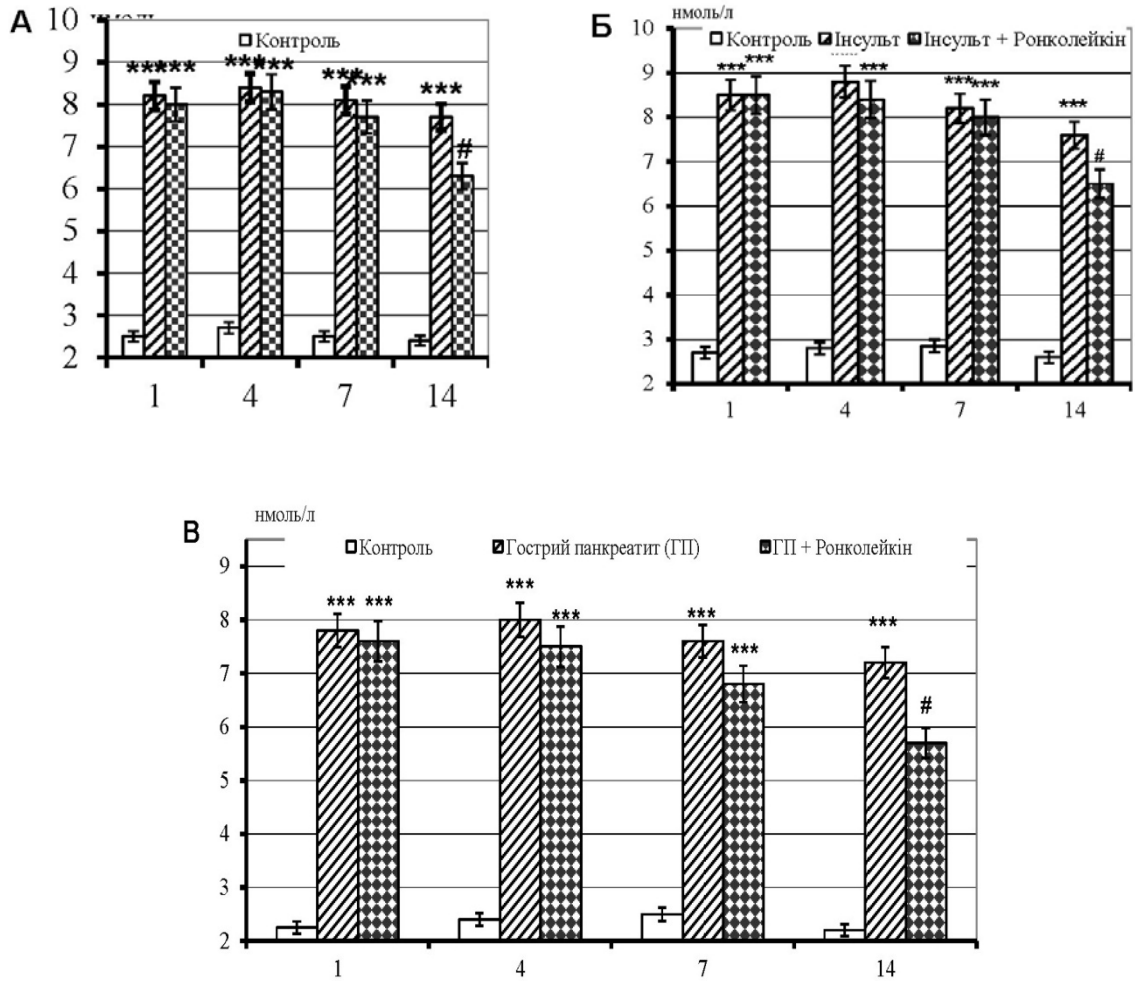
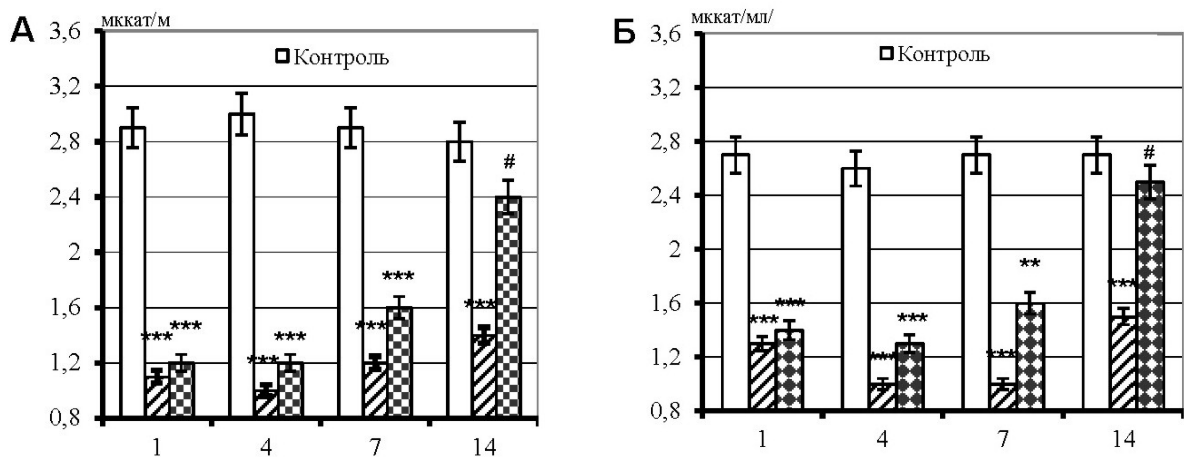


Рис. 3. Динаміка змін концентрації ДК в еритроцитах крові білих щурів при відтворенні ЧМТ (фрагмент А), інсульту (фрагмент Б) і гострого панкреатиту (фрагмент В).

*Примітки: ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в щурів контрольної групи; # – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в щурів з ЧМТ (інсультом або ГП) без лікування (тут і надалі застосовано статистичні критерії ANOVA і Neuman-Keuls).



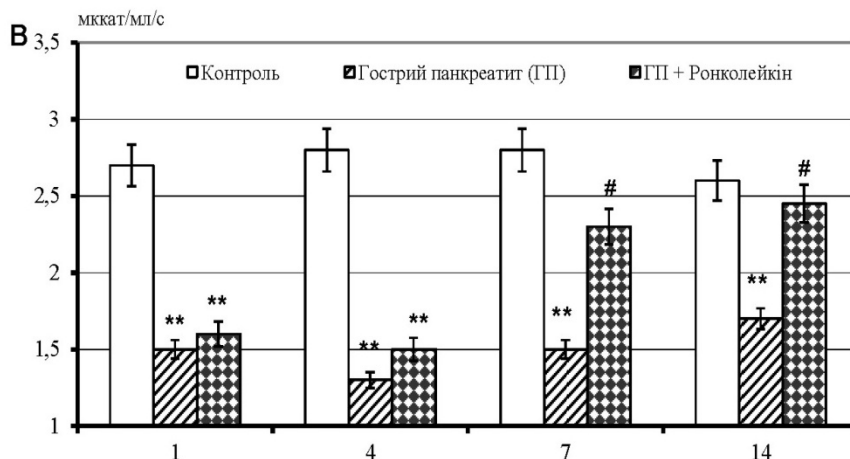


Рис. 4. Динаміка змін активності каталази в еритроцитах крові білих щурів при відтворенні ЧМТ (фрагмент А), інсульту (фрагмент Б) і гострого панкреатиту (фрагмент В).

*Примітки: ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в щурів контрольної групи; # – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в щурів з ЧМТ (інсультом або ГП) без лікування (тут і надалі застосовано статистичні критерії ANOVA і Neuman-Keuls).

Подібні результати були зареєстровані при визначенні ефективності ронколейкіну стосовно динаміки активності СОД (рис. 5) та ГлП (рис. 6) в еритроцитах крові щурів за умов застосованих моделей

ГІУВО. Препарат спричиняв зростання активності СОД та ГлП ($p < 0,05$) через 14 діб дослідження за умов ЧМТ та ІІ, та через 7 діб у щурів із експериментальним ГП.

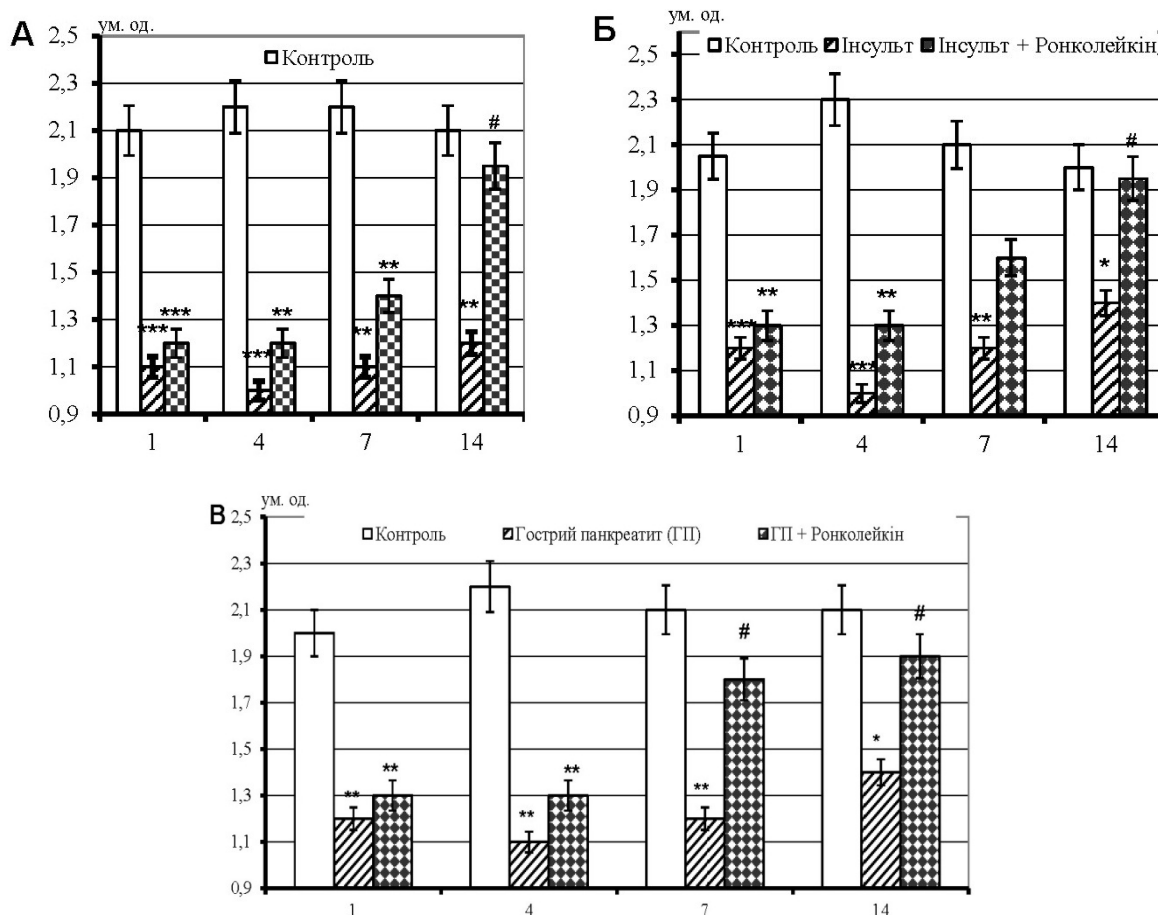


Рис. 5. Динаміка змін активності СОД в еритроцитах крові білих щурів при відтворенні ЧМТ (фрагмент А), інсульту (фрагмент Б) і гострого панкреатиту (фрагмент В).

*Примітки: ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в щурів контрольної групи; # – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в щурів із ЧМТ (інсультом або ГП) без лікування (тут і надалі застосовано статистичні критерії ANOVA і Neuman-Keuls).

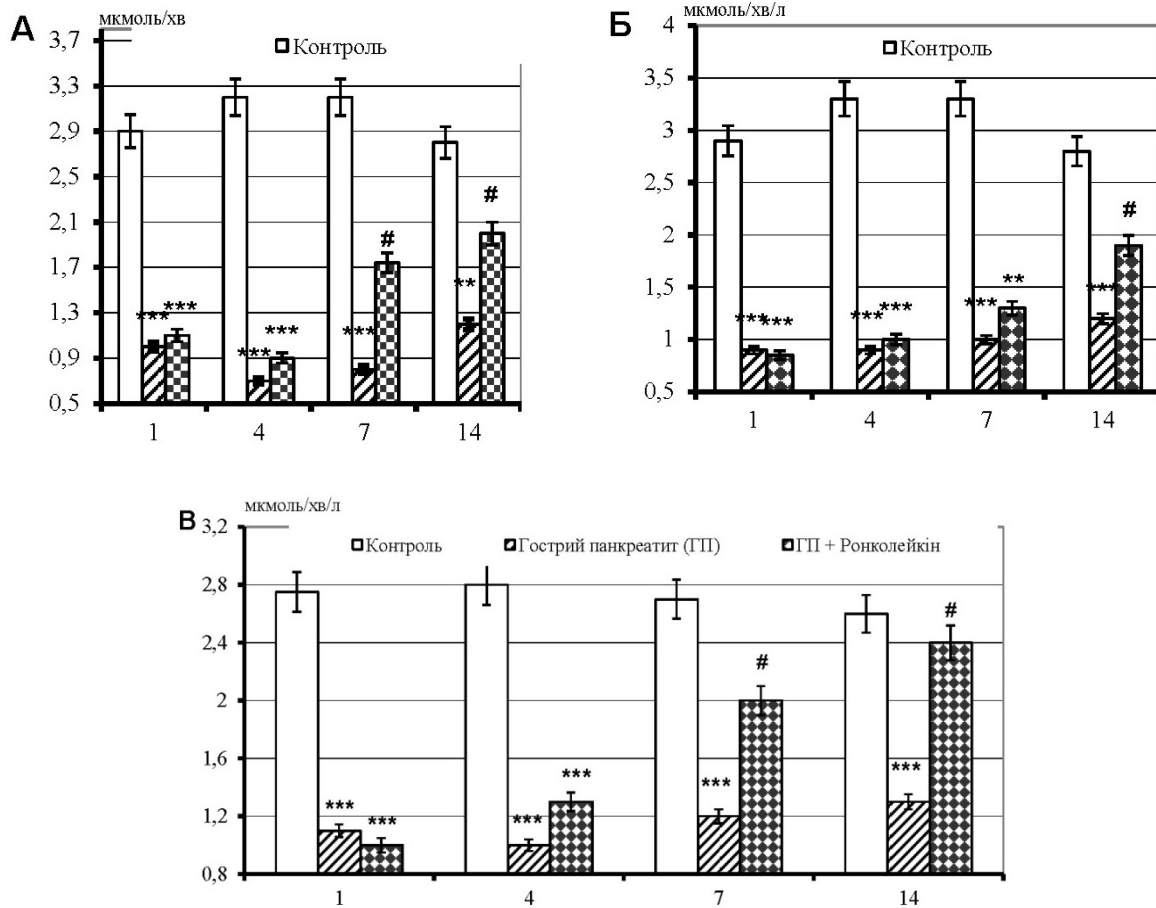
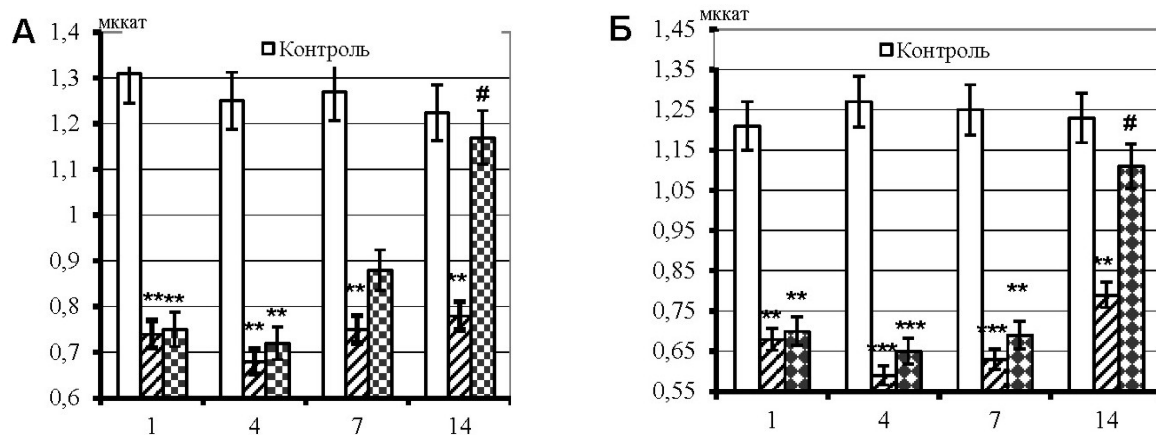


Рис. 6. Динаміка змін активності глутатіонпероксидази в еритроцитах крові білих щурів при відтворенні ЧМТ (фрагмент А), інсульту (фрагмент Б) і гострого панкреатиту (фрагмент В).

*Примітки: ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в щурів контрольної групи; # – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в щурів із ЧМТ (інсультом або ГП) без лікування (тут і надалі застосовано статистичні критерії ANOVA і Neuman-Keuls).

Після введення ронколейкіну з лікувальною метою відзначено активацію ГР в еритроцитах щурів через 14 діб після нанесення ЧМТ (на 50 %, $p < 0,05$, рис. 7, А) та через 14 діб досліді

за умов ІІ (на 41 %, $p < 0,05$, рис. 7, Б). Через 14 діб після відтворення ГП активність ГР у щурів обох дослідних груп розрізнялася на 17 % ($p > 0,05$, рис. 7, В).



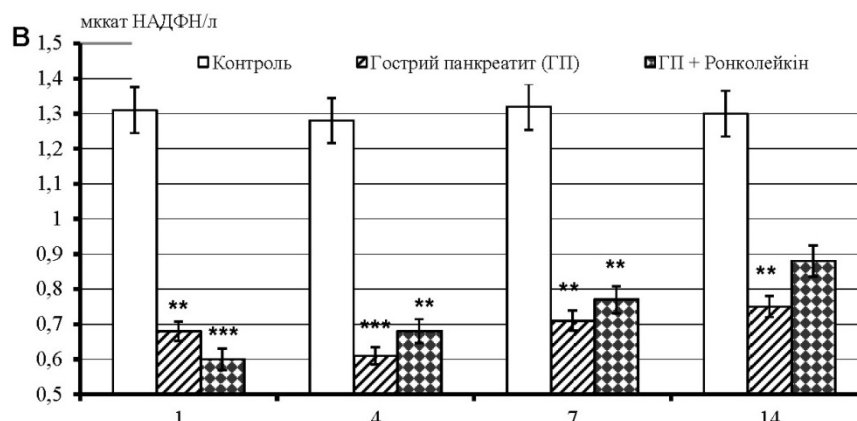


Рис. 7. Динаміка змін активності глутатіонредуктази в еритроцитах крові білих щурів при відтворенні ЧМТ (фрагмент А), інсульту (фрагмент Б) і гострого панкреатиту (фрагмент В).
*Примітки: ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в щурів контрольної групи; # – $p < 0,05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в щурів з ЧМТ (інсультом або ГП) без лікування (тут і надалі застосовано статистичні критерії ANOVA і Neuman-Keuls).

Таким чином, отримані результати показали, що в умовах експериментальних моделей ЧМТ, П і ГП, тобто таких патологічних станів, у яких провідна патогенетична роль відводиться травматичним та ішемічним альтеруючим впливам, відзначається посилення вивільнення цитокінів «негайної відповіді» – ФНП та ІЛ-1. Вміст ІЛ-6 при цьому не змінюється. Подібні експериментальні моделі патологічних станів характеризуються також вираженою активацією синтезу NO, для якого також притаманні певні патогенетичні впливи на формування ішемічних патологічних станів. Отже, різні за патоморфологічними ознаками патологічні стани, змодельовані в щурів при ЧМТ, П і ГП, виявили подібний рівень імунної відповіді, що узгоджується з окремими результатами експериментальних і клінічних досліджень [1, 4, 11, 16, 18].

Цікавими вважаємо подальші результати, які, по-перше, виявили однаковий профіль посилення вираженості процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і зниження потужності антирадикального захисту та, по-друге, виявили залучення еритроцитів до широкого кола патологічних процесів за умов моделей ТУВО, які використовували. Показано підвищення концентрації проміжних продуктів ПОЛ – МДА і ДК – і зниження активності ферментативної ланки антиоксидантного захисту – каталази, СОД, ГлП та ГР – в еритроцитах щурів протягом 14 днів досліду, що цілком логічно вбудовуються в загальне розуміння патофізіологічних механізмів ураження клітин, що відбувається при їх гіпоксії або при нанесенні травматичного впливу [7, 21]. Аналогічні процеси показані при нейродегенеративних захворюваннях [1, 3, 9]. Тяжкість патобіохімічних змін, які розвиваються на умов моделей ТУВО, підкреслюється залученням еритроцитів до опосередкування досліджуваних патологічних процесів.

Посилення процесів ПОЛ і пов'язане з цим процесом зниження активності системи антиоксидантного захисту є причиною розвитку каскадних

патобіологічних змін – тканинних, судинних і функціональних – в післятравматичному і в після ішемічному періодах. Важливо уявляти, що ішемічне ушкодження мозку при ЧМТ або при П в перші години не означає повну загибель нейронів, так само як первісна ішемія паренхіми підшлункової залози не пошкоджує критичну масу клітин островкової її частини, що згодом залишає шанси на ефективність терапевтичних заходів в аспекті відновлення функціональної активності ушкоджених клітин/органів. Завдання лікарів при ранній діагностиці полягає в тому, щоб зберегти функціональну активність нейронів, розташованих у ділянці травматичного/ішемічного ураження (або ішемічної напівтіні) [2]. Аналогічна ситуація з перспективою ранньої діагностики ОП дозволяє призначити ефективне панкреатотропне лікування [4].

Зважаючи на виявлені позитивні, в тому числі й антиоксидантні, ефекти агоністу протизапального ІЛ-2 – ронколейкіну, важливим є те, що цей препарат при його комплексному і ранньому введенні при ТУВО здатен попереджати незворотні травматичні і ішемічні транзиторні стани, знижуючи вираженість процесів ліпопероксидації та посилюючи активність ферментативної ланки антиоксидантного захисту в еритроцитах. Антиоксидантна активність препарату за умов тестованих моделей ТУВО в більшості випадків проявлялася лише через 14 діб (інколи через 7 діб за умов ГП), що додає оптимізму в аспекті подальшої експериментальної перевірки отриманих результатів і є експериментальним доказом доцільності клінічного тестування ронколейкіну як складового компоненту комплексного патогенетично орієнтованого лікування пацієнтів з ЧМТ, П і ГП.

Отримані результати є важливими і з фундаментальної точки зору, оскільки вони підтверджують сформульовану академіком Г. М. Крижановським концепцію про формування патологічної дезінтеграції органів і систем при патологічних станах [5]. Різні за клінічними ознаками моделі експеримен-

тальних станів – ЧМТ, П і ГП – виявили схожі ознаки наявності нейро-гуморально-імунного дисбалансу, що дозволяє нам трактувати їх патофізіологічні механізми як формування нового типу патологічної взаємодії, яка підсилює перебіг патологічного процесу, в тому числі й за участю системи цитокінів.

Висновки.

1. В умовах експериментального ПІУВО розвивається комплекс патобіохімічних реакцій, які характеризуються підсиленням синтезу прозапальних цитокінів, активацією нітратергічних механізмів та супроводжуються інтенсифікацією ліпопероксидації в еритроцитах крові та пригніченням антирадикального захисту, що є загальною патогенетичною ланкою ЧМТ, П і ГП.

2. При цьому альтерація клітин органів, які піддавали травматичному та/або ішемічному впливу, так само як і функціональна активність цих органів, можуть бути відновлені внаслідок призначення патогенетично орієнтованого лікування, основними напрямками якого мають бути патогенетична адекватність, гальмування синтезу цитокінів та активності системи синтезу NO, антиоксидантний механізм реалізації дії та висока ефективність.

3. Одним із механізмів реалізації захисних ефектів ронколейкіну за умов експериментального ПІУВО є антиоксидантна дія препарату, яка реалізується на рівні клітинної ланки крові, що є експериментальним обґрунтуванням можливості його клінічного застосування при травматичних та ішемічних ушкодженнях внутрішніх органів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Вастьянов Р.С. Влияние фактора некроза опухоли-альфа та интерлейкина-1-бета на экспериментальный судомный синдром / Р.С. Вастьянов, О.А. Шандра // Вісник психіатр. психофармакол. — 2007. — № 2 (12). — С. 30—38.
2. Віничук С.М. Гострий ішемічний інсульт / С.М. Віничук, М.М. Прокопів. — К.: Наукова думка, 2006. — С. 286.
3. Гуляева Н.В. Роль свободнорадикальных процессов в развитии нейродегенеративных заболеваний (болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера) / Н.В. Гуляева, А. Н. Ерин // Нейрохимия. — 1995. — Т. 12, Вып. 2. — С. 3—15.
4. Демидов В. М. Клініко-теоретичне обґрунтування методичних аспектів ранньої діагностики гострого панкреатиту / В.М. Демидов, С.М. Демидов // Хірургія Донбасу. — 2012. — Т. 1, № 1. — С. 24—33.
5. Дизрегуляционная патология нервной системы ; под ред. Е.И. Гусева, Г.Н. Крыжановского. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — С. 512.
6. Ельський В.Н. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме / В.Н. Ельський, С.В. Зяблицев. — Донецк: Новый мир, 2008. — С. 240.
7. Интенсификация процессов липопероксидации и угнетение активности антирадикальных механизмов как однонаправленные патофизиологические механизмы повреждения мозга при ЧМТ и инсульте / Г.А. Волохова, А.Н. Стоянов, С.И. Дрибина [и др.] // Укр. неврол. журн. — 2010. — №1. — С. 112—119.
8. Метод определения активности каталазы / М.А. Карлюк, Л.И. Иванова, Н.Т. Майорова [и др.] // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16—18.
9. Модельные коразоловые судороги сопровождаются усилением генерации окиси азота и устраняются мексидолом и альфа-токоферолом / Г.Ю. Вицкова, В.Б. Наркевич, В.Д. Микоян [и др.] // Эксп. клин. фармакология. — 2003. — № 4. — С. 13—17.
10. Никифоров А.С. Клиническая неврология: Учебник. В 3 томах / А.С. Никифоров, А.Н. Коновалов, Е.И. Гусев. — М.: Медицина, 2002. — С. 792.
11. Олейник А.А. Рецепторы и механизмы реализации нейротропных эффектов цитокинов и факторов роста / А.А. Олейник, Р.С. Вастьянов // Успехи физиол. наук. — 2008. — Т. 39, № 2. — С. 47—57.
12. Состояние церебральной гемодинамики в остром и отдаленном периодах черепно-мозговой травмы / С.М. Карпов, М.М. Герасимова, М.А. Решетник [и др.] // Неврол. вестник. — 2004. — Т. 36, Вып. 1—2. — С. 8—11.
13. Пахомова В.А. Способ определения активности глутатионпероксидазы в биологических тканях / В.А. Пахомова, Г.Н. Крюкова, Н.П. Козлянина // Биол. ИиО. — 1982. — №15. — С. 2.
14. Слесарчук В.Ю. Нейропротекторні ефекти препаратів кверцетину при гострому порушенні мозкового кровообігу в експерименті / В.Ю. Слесарчук, В.Й. Мамчур // Одеський мед. журн. — 2008. — № 4 (108). — С. 3—6.
15. Стальная И.Д. Современные методы в биохимии / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили. — М.: Медицина, 1977. — С. 63, 66—68.
16. Сыновец О.А. Модуляция цитокинового каскада как один из патогенетических механизмов формирования острого экспериментального панкреатита / О.А. Сыновец // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — Т. 10, № 6. — С. 37—43.
17. Чевари С. Способ определения активности супероксиддисмутазы в биологических тканях / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лабор. дело. — 1985. — № 11. — С. 678—681.
18. Шандра А.А. Киндлинг и эпилептическая активность / А.А. Шандра, Л.С. Годлевский, А.И. Брусенцов. — Одесса: Астропринт, 1999. — С. 191.

19. Bramlett H.M. Патопфизиология ишемического и травматического поражения мозга: сходство и различия / H.M. Bramlett, W.D. Dietrich // Медицина неотложных состояний. — 2006. — № 4 (5). — С. 32—34.
20. Dirnagl U. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view / U. Dirnagl, C., Iadecola M. A. Moskowitz // Trends Neurosci. — 1999. — Vol. 22, № 9. — P. 391—397.
21. Doyle K. P. Mechanisms of ischemic brain damage / K.P. Doyle, R.P. Simon, M.P. Stenzel-Poore // Neuropharmacol. — 2008. — Vol. 55, № 3. — P. 310—318.
22. Niizuma K. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival / K. Niizuma, H. Endo, P.H. Chan // J. Neurochem. — 2009. — Vol. 109, Suppl. 1. — P. 133—138.
23. Pellegrini-Giampietro D.E. Post-ischemic brain damage: the endocannabinoid system in the mechanisms of neuronal death / D.E. Pellegrini-Giampietro, G. Mannaioni, G. Bagetta // FEBS J. — 2009. — Vol. 276, № 1. — P. 2—12.
24. Seo W. Comparisons of acute physiological parameters influencing outcome in patients with traumatic brain injury and hemorrhagic stroke / W. Seo, H. Oh // Worldviews Evid. Based Nurs. — 2009. — Vol. 6, № 1. — P. 36—43.
25. The glucocorticoid-induced TNF receptor family-related protein (GITR) is critical to the development of acute pancreatitis in mice / M. Galuppo, G. Nocentini, E. Mazzon [et al.] // Br. J. Pharmacol. — 2011. — Vol. 162, № 5. — P. 1186—1201.

¹R.S. VASTYANOV, ¹A.N. STOYANOV, ²V.M. DEMIDOV

Odesa National Medical University, ¹Department of Physiology; ²Department of Careful Surgery, Odesa

INNER ORGANS TRAUMATIC AND ISCHEMIC DISTURBANCES COMMON PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS

The peculiarities of proinflammatory cytokines release, nitric oxide (NO) synthesis and rat's erythrocytes functional activity of lipid peroxidation and anti-radical defense in conditions of mechanical brain trauma, ischemic stroke and acute pancreatitis were evaluated to investigate the inner organs traumatic and ischemic disturbances (IOTID) pathophysiological mechanisms. IOTID models manifestation occurs to be similar that characterized by both tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1-beta release, increased synthesis of NO as well as lipid peroxidation intensification and enzymatic antioxidant defense system inhibition in erythrocytes. Ronkoleukin revealed positive effects in the tested models accenting on the lipid peroxidation and antioxidant defense functional activity in erythrocytes. The data obtained are in favour of nervous and immune system pathological disintegration formation in conditions of IOTID as well as erythrocytes involvement in their pathophysiological mechanisms that characterized by intra-erythrocytes' lipid peroxidation imbalance which is also considers as additional pathophysiological launch within the investigated models. The authors concluded that ronkoleukin protective effects are the experimental background for its clinical effects testing in conditions of the studied pathological models.

Key words: brain trauma, ischemic stroke, acute pancreatitis, cytokines, nitric oxide, ronkoleukin, pathophysiological mechanisms

Стаття надійшла до редакції: 21.02.2014 р.