

5. Ростомашвили Е.Т. Использование каудальной анестезии в практике амбулаторной хирургии // Амбулаторная хирургия. — 2005. — №1(17). — С. 60-65.
6. Стамов В.И., Светлов В.А., Маячкин Р.Б. Упреждает ли упреждающая аналгезия? // Анестезиология и реаниматология. — 2008. — №5. — С. 61-65.
7. Block B.M., Liu S., Rowlingson A.J., Cowan A.R., Cowan J.A. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis // JAMA. — 2003. — Vol. 290. — P. 55-63.
8. Doi K., Yamanaka M., Shono A., Fukuda N., Saito Y. Preoperative epidural fentanyl reduces postoperative pain after upper abdominal surgery // J. Anesth. — 2007. — Vol. 21. — №3. — P. 39-41.

Д.А.Дзюба, С.Н.Бышовец. Перспективы нейроаксиального обезболивания: каудальная послеоперационная аналгезия вентральных грыж. Киев, Украина.

Ключевые слова: каудальная аналгезия, вентральные грыжи, послеоперационное обезбоживание.

Две основные группы дооперационной каудальной аналгезии ($n=30$) и послеоперационной каудальной аналгезии ($n=30$) составили больные, которым в раннем послеоперационном периоде проводили однократную каудальную аналгезию раствором 0,125% бупивакаина с 4 мг морфина в объеме 60 мл перед и после герниопластики вентральных грыж. Каудальная аналгезия бупивакаином и морфином обеспечивала более качественное обезбоживание, чем у пациентов контрольной группы К ($n=30$), улучшила течение послеоперационного периода, что позволило сократить период послеоперационного восстановления.

D.A.Dzuba, S.N.Bishovets. Perspectives of neuroaxial anaesthesia: the caudal postoperative analgesia of ventral hernias. Kyiv, Ukraine.

Key words: caudal analgesia, ventral hernia, postoperative analgesia.

Two main groups POCA ($n=30$) and AOCA ($n=30$) consisted of patients who were undergoing single caudal anaesthesia of solution 0,125% bupivacaine with addition of 4 mg morphine before and after ventral hernioplasty. Caudal postoperative analgesia with bupivacaine and opiates cause qualified analgesia of patients, better postoperative period and reduced the period of rehabilitation.

Надійшла до редакції 15.02.2011 р.

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можасєва, 2011
УДК 615.21: 616: 831 — 005.4

Эффекты окислительной модификации белков и формирование неврологических дисфункций при экспериментальном ишемическом инсульте на фоне коррекции ронколейкином

Э.В.Супрун

Национальный фармацевтический университет (ректор — профессор В.П.Черных)
Харьков, Украина

На модели экспериментального ишемического инсульта у крыс изучено влияние цитокинового препарата — рекомбинантного IL-2 (ронколейкин) — на динамику показателей окислительной модификации белков и связанные с ними патогенетические звенья каскада нейродеструкции. Отмечено, что ронколейкин в дозе 0,01 мг/кг оказывает выраженный многоуровневый нейропротекторный эффект — торможение процессов прямой окислительной модификации белков способствует нормализации функциональной активности митохондрий, сохранению должного уровня энергетического обеспечения, белкового синтеза и модуляции апоптотической активности, что стабилизирует неврологический статус крыс в постинфарктном периоде.

Ключевые слова: IL-2, ронколейкин, окислительная модификация белков, экспериментальный ишемический инсульт.

Введение

Развитие нейродегенеративных изменений и тяжесть состояния пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) зависят от повреждающего действия ишемии, которое определяется глубиной и длительностью снижения мозгового кровотока. При этом в течение 5-8 мин. с момента возникновения ишемии происходят необратимые структурные повреждения в области с выраженным (менее 10-15 мл на 100 г ткани в мин.) снижением мозгового кровотока (зона «ядра»). В окружающих эту зону участках ишемизированной, но живой ткани мозга (зона «ишемической полутени» — пенумбра), в течение некоторого времени отмечаются лишь функциональные изменения, связанные с развитием энергетического дефицита, глутамат-кальциевого каскада, дестабилизацией клеточных мембран. Микроглия, возбужденная ишемией, индуцирует реакции локального воспаления и повышение уровней провоспалительных факторов (в первую очередь цитокинов — IL-1, IL-6, IL-8, и фактора некроза опухоли), что создает условия для отсроченной гибели клеток перифокальной зоны и определяет динамику дальнейшего прогрессирования постишемических изменений [3, 7, 8].

В ранние сроки лечения комплексная патогенетическая терапия больных с ИИ включает реперфузию, комбинированную нейропротекцию, стимуляцию репаративных процессов и компоненты вторичной профилактики. Первичная нейропротекция направлена на прерывание быстрых механизмов некроза клеток (реакции глутамат-кальциевого каскада и свободнорадикального повреждения), вторичная — на уменьшение выраженности «отдаленных последствий ишемии» (блокада провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение прооксидантных ферментов, усиление трофического обеспечения, временное торможение апоптоза) [4, 15].

По мнению D.F.Muresanu (2003 г.) в нервной системе постоянно происходят такие фундаментальные биологические процессы, как нейротрофичность, нейропластичность и нейропротекция. Нейротрофика — естественный процесс пролиферации, миграции, дифференциации и выживания нервных клеток. Нейропластичность — постоянная регенерация и восстановление функций нервной системы после естественного или патологического повреждения, адаптирующие нервные

клетки к новым функциональным условиям. Нейропротекция, как непрерывная адаптация нейронов к изменившимся функциональным условиям, представляет собой комплекс механизмов, противодействующих повреждающим факторам. Эти процессы не имеют четко выраженных границ, накладываются друг на друга и смешиваются. Их взаимодействие вызывает комплекс процессов сохранения и регенерации нервной ткани [19].

Нейродегенеративные процессы при ИИ инициируют различные патофизиологические каскады, которые ведут к изменению физиологической активности нейротрофичности, нейропластичности и нейропротекции, следовательно, к нарушению функционирования нервной клетки и ее смерти. Целью рациональной нейропротекции является прерывание патологических каскадов, которые вызывают дисфункцию и гибель нейронов, на более ранних уровнях [6, 10].

Первым из провоспалительных цитокинов в зоне ишемии продуцируется IL-1, который также стимулирует синтез секретируемых Т-хелперами ростовых факторов — IL-2 и IL-4 [10, 16]. IL-2 участвует в формировании быстрого иммунного ответа организма — индуцирует пролиферацию В-лимфоцитов, активирует цитотоксические Т-лимфоциты, стимулирует синтез и секрецию ряда других цитокинов — IL-4, IL-6, γ -интерферона, колоний-стимулирующих факторов (CSFs), факторов роста опухолей (THFs) и таким образом является важным звеном формирования «цитокинового каскада» [9]. В клинической практике рекомбинантный IL-2 (ронколейкин) используется для коррекции вторичной иммунной недостаточности в комплексной терапии онкологических процессов и тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний разной этиологии.

Важными звеньями развития постишемических патологических изменений мозговой ткани при ИИ являются формирование цитокинового дисбаланса и окислительная модификация белка как результат активации свободнорадикальных реакций. В данном исследовании нами была поставлена задача на модели экспериментального ишемического инсульта у крыс изучить влияние цитокинового препарата — рекомбинантного IL-2 (ронколейкин) — на динамику показателей окислительной модификации белков и связанные с ними патогенетические звенья каскада нейродеструкции и выраженность неврологических дефицитов.

Материалы и методы исследования

Исследования проводили на белых нелинейных крысах массой 160-200 г. Крысы получены из питомника ИФТ АМН Украины. Животных содержали на стандартном рационе вивария при естественной смене дня и ночи. Все процедуры и оперативные вмешательства осуществляли в соответствии с «Положением об использовании лабораторных животных в биомедицинских исследованиях». Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) вызывали необратимой двусторонней окклюзией общих сонных артерий — под этаминал-натриевым наркозом (40 мг/кг) посредством хирургического доступа выделяли общие сонные артерии, подводили под них шелковые лигатуры и перевязывали.

Животные были разделены на 3 группы по 10 крыс: первая — ложнооперированные животные (ЛО), вторая — животные с ОНМК (группа контрольной патологии — КП), третья — животные с ОНМК, которым вводили ронколейкин (группа Р) в дозе 0,01 мг/кг внутримышечно сразу после выхода животных из наркоза и в дальнейшем 1 р./сут. в течение 18 дней. По истечении острого периода ишемии (4 дня) и фазы восстановления (18 дней) животных выводили из эксперимента под этаминал-натриевым наркозом путем декапитации. Мозг быстро извлекали, отделяли височные доли, которые гомогенизировали в жидком азоте. В гомогенате мозга биохимическими методами определяли показатели окислительной модификации белка (по уровню альдегидных (АФГ) и карбоксильных (КФГ) продуктов), уровень адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ), мембранный потенциал заряда митохондрий (МПЗМ) в присутствии сафронина-О. Оставшийся мозг фиксировали в 10% жидкости Буэна (24 ч) и по стандартной схеме заливали в парафиновые блоки, из которых готовили серийные фронтальные 15-микронные гистологические срезы в области постцентральной извилины (сомато-сенсорная кора) и методами непрямой иммуофлюоресценции определяли содержание РНК в глиальных клетках и долю апоптотических клеток. Неврологический дефицит у животных оценивали по шкале Stroke-index McGrow на 4 сут. и 18 сут. Обучение условному рефлексу пассивного избегания (УРПИ) проводили по стандартной методике после завершения наблюдения в восстановительном периоде нарушений мозгового кровообращения на 18 сут.

Полученные данные были проанализированы вариационно-статистическим методом с использованием t-критерия Стьюдента. Достоверными считали отличия с уровнем значимости более 95% ($p < 0,05$), которые отмечали как $p^{ЛО}$ (относительно группы ложнооперированных животных) или $p^{КП}$ (относительно группы контрольной патологии).

Результаты исследования и их обсуждение

В основе развития очагового некроза на фоне ишемии мозга лежит деятельность глутамат-кальциевого каскада, при котором непосредственно на этапе экспрессии происходят необратимые изменения нейронов и глии, приводящие к клеточной гибели. Так, избыточное накопление ионов Ca^{2+} активирует внутриклеточные ферменты (липазы, протеазы, эндонуклеазы) и запускает каскадный механизм ферментативных реакций, приводящих к каталитическому повреждению клеток. Особое значение имеет распад фосфолипидов в наружной клеточной мембране и в мембранах внутриклеточных органелл с образованием арахидоновой кислоты, метаболизм которой значительно интенсифицирует процессы свободнорадикального повреждения.

Снижение поступления в нейроны молекулярного кислорода и повышение уровня восстановленности компонентов дыхательной цепи стимулируют восстановление кислорода по одноэлектронному пути с образованием свободных радикалов — активных форм кислорода (АФК). Высокореакционноспособные АФК вызывают окисление биомолекул, а также инициируют цепные процессы перекисного окисления в мембранных липидах и прямое окислительное повреждение нуклеиновых кислот и белков [5].

В эксперименте церебральная ишемия сопровождалась повышенным содержанием продуктов ОМБ в коре мозга животных с ОНМК в 6,5 раз на 4 сут. и в 5,5 раз на 18 сут. наблюдения (табл. 1). На фоне применения ронколейкина отмечено выраженное снижение продуктов ОМБ, уровни которых к 18 сут. приблизились к группе ЛО и были в 4 раза ниже группы КП ($p^{КП} < 0,001$).

При ишемии первичными источниками АФК являются митохондрии. В начальном участке их дыхательной цепи в дополнительных («паразитарных») реакциях образуются супероксид и пероксинитрит, которые инициируют окислительную модификацию митохондриальных белков. Также митохондрия

нейронов является важным источником оксида азота (NO). Установлено наличие локализованной во внутренней мембране конститутивной формы митохондриальной NO-синтазы (mNOS), которая способна продуцировать супероксид уже при субоптимальных концентрациях L-аргинина. При ишемии mNOS активируется в ответ на развитие глутаматной эксайтотоксичности, поглощения митохондриями кальция и продукцию провоспалительных цитокинов. Образуется пероксинитрит, который способствует открытию неселективной гигантской поры митохондрий, нитрозилирует в митохондриях цитохром C, что приводит к изменению его функций — неспособности поддерживать перенос электронов в дыхательной цепи и восстанавливаться аскорбатом [2, 5]. Формируется митохондриальная дисфункция, что приводит к блокированию ионного транспорта, генерации и проведению импульса, нарушению процессов трансляции и транскрипции, активизации «паразитарных» энергопродуцирующих реакций и значимой потере энергетических запасов нейрональной клетки. Также под действием гидроксил-радикала происходит открытие неселективных митохондриальных пор с экспрессией и выходом в цитозоль проапоптотических белков.

В эксперименте формирование митохондриальной дисфункции изучали по показателю потенциала, который генерируется на внутренней митохондриальной мембране, в присутствии сафронина-О в качестве потенциал-зависимой метки. Образование неселективной поры митохондрий определяли по снижению мембранного потенциала заряда митохондрий (МПЗМ). В группе КП (рис. 1) этот показатель был стабильно снижен относительно группы ЛО на 70% на 4 сут. эксперимента ($p^{ЛО} < 0,001$) и 80% — на 18 сут. ($p^{ЛО} < 0,001$), что отражает динамику изменений митохондриального Ca^{2+} гомеостаза. Введение животным с церебральной ишемией ронколейкина стабилизировало возникшую деполяризацию внутренней мемб-

раны митохондрий и мембранный потенциал, что подтверждается ростом показателя МПЗМ относительно группы КП в восстановительном периоде ($p^{КП} < 0,001$).

Сформировавшаяся в результате дефицита кислорода дисфункция митохондриального аппарата выражается в последовательных фазных изменениях активности митохондриальных ферментных комплексов, что приводит к подавлению аэробного синтеза энергии, энергозависимых функций и метаболизма клеток, то есть к биоэнергетической гипоксии. В этих условиях дыхательная цепь митохондрий выполняет роль регулятора и модулятора потребления кислорода и доставки его из внеклеточного пространства к митохондриям, сигнализирует об изменении содержания кислорода и запускает каскад функционально-метаболических внутриклеточных реакций в ответ на недостаток кислорода [15, 17]. Митохондриальная дисфункция является базисным механизмом энергетических нарушений и коррелирует с фазными изменениями в содержании адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ и АМФ), что приводит к формированию постгипоксического метаболического дисбаланса и опережает изменения других функционально-метаболических показателей жизнедеятельности клетки [8, 11].

Двусторонняя перевязка общих сонных артерий в группе КП привела к дисбалансу в ткани мозга пула макроэргических фосфатов (табл. 2). Отмечено значительное снижение АТФ к 4 сут. эксперимента на 67% ($p^{ИК} < 0,001$) с тенденцией к его повышению в периоде восстановления, однако и к 18 сут. он был в 2 раза ниже начального ($p^{ИК} < 0,01$).

Изменения уровня АДФ имели сходную динамику. Количество АМФ в условиях экспериментальной ишемии было повышено на всем протяжении эксперимента на 64% в остром периоде ($p^{ИК} < 0,001$) и на 52% — в восстановительном периоде ($p^{ИК} < 0,01$). Это связано со снижением в эти периоды АТФ и, вероятно, отражает

Таблица 1

Влияние ронколейкина на показатели окислительной модификации белков в мозге крыс с церебральной ишемией

Группа животных	Продукты ОМБ, усл.ед./г			
	АФГ		КФГ	
	4 сут.	18 сут.	4 сут.	18 сут.
Интактные (n=10)	0,75±0,21	0,75±0,21	0,6±0,13	0,6±0,13
Контроль (ишемия) (n=5)	5,22±0,52*	4,1±0,23*	4,18±0,5*	3,17±0,48*
Ишемия + ронколейкин (n=5)	4,89±0,66*	1,13±0,17**	4,03±0,59*	0,85±0,09**

Примечания: * — достоверные ($p < 0,05$) отличия от ЛО; ** — достоверные ($p < 0,05$) отличия от КП.

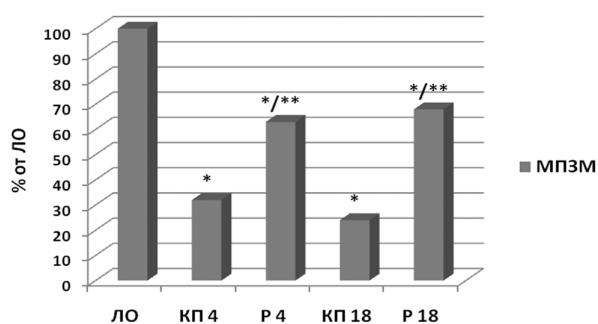


Рис. 1. Показатель мембранного потенциала заряда митохондрий (МПЗМ) в мозге крыс с церебральной ишемией.

Примечания: ЛО — группа ложнооперированных животных; КР 4 и КР 18 — группа контрольной патологии на 4 сут. и 18 сут. эксперимента; Р 4 и Р 18 — группа ронколейкина на 4 сут. и 18 сут.; * — достоверные ($p < 0,05$) отличия от ЛО; ** — достоверные ($p < 0,05$) отличия от КР.

его усиленный распад при ишемическом повреждении.

В остром периоде ишемического повреждения ткани мозга применение ронколейкина привело к повышению уровней АТФ ($p^{\text{ИК}} < 0,001$) и АДФ ($p^{\text{КР}} < 0,05$) на фоне выраженного снижения АМФ ($p^{\text{ИК}} < 0,01$; $p^{\text{КР}} < 0,05$). В периоде восстановления в группе животных, получавших ронколейкин, отмечена нормализация показателей энергетического обмена — увеличение практически до уровня интактных животных АТФ ($p^{\text{КР}} < 0,001$) и АДФ ($p^{\text{КР}} < 0,001$), а также стабилизация АМФ ($p^{\text{КР}} < 0,05$).

В условиях дефицита кислорода при ИИ прогрессирующая окислительная модификация белков, митохондриальная дисфункция и энергетический дефицит активируют срочные регуляторные компенсаторные механизмы, индуцируют экспрессию генов раннего реагирования и включают механизмы патологической клеточной смерти (некроз) или запрограммированной гибели клеток (апоптоз) [18]. В присутствии нейротрофинов генная программа разворачивается по антиапоптозным механизмам, направленным на выживание клетки. В условиях дефицита нейротрофинов и нарушения белкового синтеза активируются апоптоз-

ные гены, реализующие суицидную программу. Наряду с глутаматной эксайтотоксичностью, волнами перифокальной деполяризации, воспалением и реперфузионным повреждением апоптоз является одним из основных механизмов гибели нейронов в зоне ишемического повреждения [3, 17].

В остром и восстановительном периодах церебральная ишемия сопровождалась выраженным нарушением белкового синтеза ткани (табл. 3) — снижение содержания РНК в глиальных клетках головного мозга экспериментальных животных на 70% ($p^{\text{ЛО}} < 0,001$) и резким, более чем в 3 раза, повышением доли апоптотических клеток ($p^{\text{ЛО}} < 0,001$), что отражает активизацию процессов постишемического повреждения клеток головного мозга.

На фоне введения ронколейкина и коррекции им энергетического дефицита в восстановительном периоде отмечена постепенная стабилизация белкового синтеза — содержание РНК в глиальных клетках к 18 сут. в 1,7 раза превышает показатели группы КР ($p^{\text{КР}} < 0,01$), и уменьшение доли апоптотических клеток, что свидетельствует о модуляции рекомбинантным ронколейкином адаптации клеток головного мозга в зоне постишемического повреждения.

При острой церебральной ишемии происходят последовательные процессы микроциркуляторно-клеточного каскада — снижение мозгового кровотока приводит к максимуму энергетического дефицита, развивается глутаматная «эксайтотоксичность», массивное внутриклеточное поступление ионов натрия и кальция, что стимулирует активацию фосфолипаз и протеиназ с образованием цитокинов. Внеклеточное высвобождение провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления оказывает негативное воздействие на межклеточные структуры, окружающие клеточные мембраны и сосудистую стенку [14]. Активированные цитокинами эндотелиальные клетки продуцируют адгезивные молекулы, которые дополнительно стимулируют образование медиаторов воспаления. Происходит повреждение базальной сосудистой мембраны, межэндотелиаль-

Таблица 2

Влияние ронколейкина на содержание адениловых нуклеотидов в мозге крыс с церебральной ишемией

Группа животных	АТФ мкмоль/г		АДФ мкмоль/г		АМФ мкмоль/г	
	4 сут.	18 сут.	4 сут.	18 сут.	4 сут.	18 сут.
Интактные (n=10)	2,76±0,09	1,25±0,06	0,35±0,03	0,31±0,02	0,12±0,008	0,19±0,01
Контроль (ишемия) (n=5)	0,84±0,06*	2,45±0,15*	0,32±0,03	0,31±0,01	0,21±0,01*	0,13±0,009*
Ишемия + ронколейкин (n=5)	0,83±0,05*	2,86±0,14**	0,28±0,02	0,28±0,02	0,19±0,02*	0,12±0,009**

Примечания: * — достоверные ($p < 0,05$) отличия от ЛО; ** — достоверные ($p < 0,05$) отличия от КР.

Влияние ронколейкина на содержание РНК в глиальных клетках и долю апоптотических клеток в мозге крыс с церебральной ишемией

Группа животных	Содержание РНК в глиальных клетках, Е _{оп}		Доля апоптотических клеток, %	
	4 сут.	18 сут.	4 сут.	18 сут.
Интактные (n=10)	0,75±0,21	0,75±0,21	0,6±0,13	0,6±0,13
Контроль (ишемия) (n=5)	5,22±0,52*	4,1±0,23*	4,18±0,5*	3,17±0,48*
Ишемия + ронколейкин (n=5)	4,89±0,66**	1,13±0,17**	4,03±0,59*	0,85±0,09**

Примечания: * — достоверные ($p < 0,05$) отличия от ЛО; ** — достоверные ($p < 0,05$) отличия от КП.

ных контактов и самой эндотелиальной выстилки церебральных сосудов, при этом эндотелий приобретает гемостатические прокоагуляционные свойства и претерпевает ряд существенных структурных повреждений (разрыв, сморщивание и коагуляционный некроз). Увеличивается проницаемости базальной мембраны эндотелия и трансэндотелиальных контактов для нейтрофилов и жидкости на фоне угнетения абсорбции. Это способствует формированию в течение 6-72 ч после развития ишемии цитотоксического отека глии и нейронов и проникновению токсических веществ из сосудистого русла в мозговую ткань, что приводит к гибели жизненно важных нейронов с формированием постишемических неврологических дефицитов [3, 13].

В эксперименте изучение динамики неврологического статуса крыс с церебральной ишемией по показателям шкалы Mc Grow (рис. 2) показало, что в группе ЛО тяжелые неврологические нарушения в виде манежных движений, парезов и параличей не наблюдались. У большинства животных группы КП в остром периоде церебральной ишемии наблюдались как умеренно выраженные неврологические нарушения (вялость, замедленность движений, слабость конечностей, птоз в 60% случаев), так и тяжелые — манежные движения (80%), парезы и параличи конечностей (98%). В восстановительном периоде после экспериментальной ишемии у животных группы КП выраженность неврологических дефицитов изменилась незначительно. Применение ронколейкина значительно уменьшило проявления указанных неврологических нарушений на протяжении всего эксперимента, существенно снизилась частота проявлений парезов и параличей конечностей, манежных движений, эффекты более выражены в периоде восстановления ($p^{кп} < 0,01$).

По сравнению с прочими элементами мозга, страдающими от ишемического воздействия, особую ранимость обнаруживают нейроны гиппокампа [20]. Как показано результатами многих экспериментальных и клинических ис-

следований, гиппокамп принимает участие в реализации процессов приобретения и консолидации следов памяти, реагирования на новизну обстановочных стимулов и организации ориентировочного рефлекса, то есть в механизмах памяти, обучения и обеспечения познавательной деятельности человека и животных [1]. Также доказано, что фокальная или глобальная ишемия неизменно сопровождаются поражениями гиппокампа и ведут к когнитивной патологии [1, 12].

В эксперименте в группе КП подтверждено развитие в постишемическом периоде когнитивного дефицита (рис. 3) — в восстановительном периоде после обучения в тесте УРПИ латентное время захода в темный отсек уменьшилось на 40% ($p^{ло} < 0,01$). На фоне применения ронколейкина у животных отмечено увеличение латентного времени рефлекса, что свидетельствует о стабилизации процессов запоминания и уменьшении выраженности когнитивных нарушений ($p^{кп} < 0,05$).

Развитие ИИ сопровождается формированием последовательных взаимосвязанных звеньев патофизиологического каскада постишемического повреждения, который ведет к нарушению функционирования нервной клетки и ее смерти. Важную роль в этом играют процессы свободнорадикального повреждения, в том числе окислительной модификации белков с последующим развитием митохондриальной дисфункции, энергетического и белкового дефицитов, активации гибели клеток путем апоптоза с гибелью клеток головного мозга и проявлениями неврологических проблем.

Данные проведенного эксперимента подтверждают, что развитие церебральной ишемии экспериментальных животных сопровождалось типичными признаками нейродеструкции — повышением уровней ранних и поздних маркеров ОМБ (АФГ и КФГ), дестабилизацией функциональной активности митохондрий, энергетического обмена, белковым дефицитом и привело в итоге к выраженным неврологическим дисфункциям.

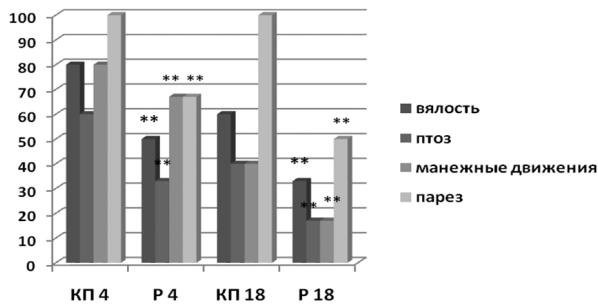


Рис. 2. Динамика неврологического статуса (шкала Mc Grow) у крыс с церебральной ишемией.

Примечания: KP4 и KP18 — группа контрольной патологии на 4 сут. и 18 сут. эксперимента; P4 и P18 — группа ронколейкина на 4 сут. и 18 сут.; * — достоверные ($p < 0,05$) отличия от ЛО; ** — достоверные ($p < 0,05$) отличия от КП.

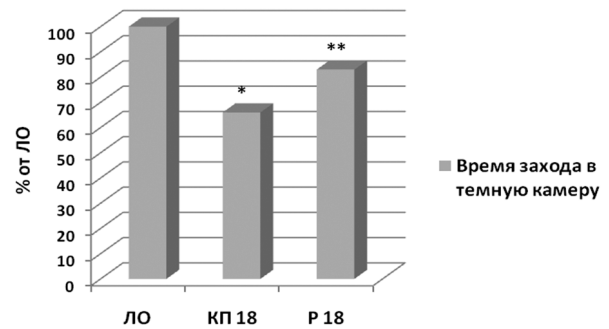


Рис. 3. Воспроизведение УРПИ у крыс с ОНМК после обучения на 18 сут.

Примечания: ЛО — группа ложнооперированных животных; KP18 — группа контрольной патологии на 18 сут. эксперимента; P18 — группа ронколейкина на 18 сут.; * — достоверные ($p < 0,05$) отличия от ЛО; ** — достоверные ($p < 0,05$) отличия от КП.

Ронколейкин в дозе 0,01 мг/кг при церебральной ишемии оказывает выраженный многоуровневый нейропротекторный эффект — торможение процессов прямой окислительной модификации белков способствует стабилизации функциональной активности митохондрий, сохранению должного уровня энергетического обеспечения, белкового син-

теза и модуляции апоптотической активности, что стабилизирует неврологический статус крыс в постинсультном периоде. Таким образом, ронколейкин эффективно блокирует развитие постинсультных нейрональных нарушений, что подтверждает возможность применения его в перспективе в качестве эффективного вторичного церебропротектора.

Литература

1. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Гиппокамп и нарушения познавательной деятельности // Журнал неврологии и психиатрии. — 2007. — №7. — С. 72-77.
2. Беленичев И.Ф., Колесник Ю.М., Павлов С.В. и др. Митохондриальная дисфункция при церебральной патологии. Нейропротекция цереброкурином // Международный неврологический журнал. — 2008. — №4 (20). — С. 23-29.
3. Беридзе М.З., Урушадзе И.Т., Шакаришвили Р.Р. Механизмы отсроченной гибели нейронов при острой церебральной ишемии в эксперименте // Инсульт. — 2001. — №3. — С. 35-40.
4. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. — СПб.: Фолиант, 2002. — 397 с.
5. Губский Ю.И., Беленичев И.Ф., Павлов С.В. и др. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) // Совр. пробл. токсикол. — 2005. — №3. — С. 20-26.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Журавлева Е.Ю. и др. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фолкальной ишемии // Журнал неврологии и психиатрии. — 1999. — №5. — С. 55-61.
7. Жданов Г.Н., Герасимова М.М. Изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных в остром периоде ишемического инсульта // Цитокины и воспаление. — 2006. — Т.5. — №1. — С. 27-30.
8. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Гибель нейрона — кардинальная проблема неврологии и психиатрии // Вестник Российской АМН. — 2000. — №2. — С. 28-30.
9. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. — К.: «АННА-Т», 2007. — 296 с.
10. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В. и др. Нейроиммунопатология: руководство. — М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. — 438 с.
11. Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Лыско А.И. Энерготропное, антигипоксическое и антиоксидантное действие флавоноидов // Вестник РАМН. — 2007. — №2. — С. 55-61.
12. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. — М.: Медицина, 2000. — 287 с.
13. 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.
14. 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.
15. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии // Инсульт. — 2003. — №9. — С. 20-22.

16. Arend W.P. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease // Cytokine Growth Factor Rev. — 2002. — Vol. 13. — №4-5. — P. 323-340.
17. Fridlander R.M., Gardiardi V., Rotello R.J., Yuan H. Functional role of interleukin-1 β in IL-1 β converting enzyme-mediated apoptosis // J. Exp. Med. — 1996. — Vol. 184. — P. 717-724.
18. Kehrer J.P. Cause-effect of oxidative stress and apoptosis // Teratology. — 2000. — Vol. 62. — P. 235-246.
19. Muresanu D.F. Neurotrophic factors. — Bucuresti: Libripres, 2003. — P. 35-131.
20. Pulsinelli W.A. Selective neuronal vulnerability: morphological and molecular characteristics // Progr Brain Res. — 1985. — №53. — P. 29-37.

Е.В. Супрун. Ефекти окислювальної модифікації білків та формування нерологічних дисфункцій при експериментальному ішемічному інсульті на тлі корекції ронколейкіном. Харків, Україна.

Ключові слова: IL-2, ронколейкін, окислювальна модифікація білків, експериментальний ішемічний інсульт.

На моделі експериментального ішемічного інсульту у щурів досліджено вплив цитокінового препарату — рекомбінантного IL-2 (ронколейкін) на динаміку показників окислювальної модифікації білків та пов'язані з ними патогенетичні ланки каскаду нейродеструкції. Відзначено, що ронколейкін в дозі 0,01 мг/кг має значний багаторівневий нейропротекторний ефект — гальмування процесів прямої окислювальної модифікації білків сприяє нормалізації функціональної активності мітохондрій, збереженню потрібного рівня енергетичного забезпечення, білкового синтезу та модуляції апоптотичної активності, що стабілізує неврологічний статус щурів у постішемічному періоді.

E.V. Suprun. Effects of oxidative modification of proteins and the formation of neurological dysfunction in experimental ischemic stroke on a background of correction by roncoleukin. Kharkiv, Ukraine.

Key words: IL-2, roncoleukin, oxidative modification of protein, experimental ischemic stroke.

In experimental models of ischemic stroke in rats the influence of cytokine preparation — recombinant IL-2 (roncoleukin) — on the dynamics of indicators of oxidative modification of proteins and related links pathogenetic cascade of neurodestruction were studied. We noted that roncoleukin in dose 0,01 mg/kg, expressed multilevel neuroprotective effect — direct inhibition of oxidative modification of proteins to normalize functional activity of mitochondria, the desired level of energy, protein synthesis and modulation of apoptotic activity, which stabilizes the neurological status of rats in postischemic period.

Надійшла до редакції 06.10.2010 р.

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можасєва, 2011

УДК 618.3 — 008.6: 575.113: 577.115: 577.152.1: 612.176

Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы как причина оксидативного стресса у беременных с преэклампсией

Т.А.Лоскутова

Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра акушерства и гинекологии (заведующий — профессор В.А.Потапов)
Днепропетровск, Украина

Исследование посвящено изучению влияния полиморфизма ключевого фермента фолатного цикла — метилентетрагидрофолатредуктазы C677→T — на возникновение оксидативного стресса у беременных с преэклампсией. Установлено, что гомозиготные носители гена MTHFR T677T имеют повышенный риск развития преэклампсии. Носительство аллеля T связано с увеличенной концентрацией гомоцистеина в крови, что, в свою очередь, ведет к активации процессов перекисного окисления липидов и снижению антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия.