

Vastyanov R. S., Stoyanov A. N., Demidov V. M., Bylsky D. V., Antonenko S. A., Nescoromnaya N. V., Sivolaп M. Yu., Pulyk A. R. Повреждения травматического и гипоксического генеза: общность патогенетических механизмов = Traumatic and hypoxic damages: common pathogenetic mechanisms. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(9):285-304. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.61768> <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/3845>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).
755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 05.08.2016. Revised 25.08.2016. Accepted: 06.09.2016.

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

ПОВРЕЖДЕНИЯ ТРАВМАТИЧЕСКОГО И ГИПОКСИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА: ОБЩНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ

**Р. С. Вастьянов, А. Н. Стоянов, В. М. Демидов, Д. В. Быльский, С. А. Антоненко,
Н. В. Нескоромная, М. Ю. Сиволап, * А. Р. Пулык**

Одесский национальный медицинский университет, Одесса

*** Ужгородский национальный университет, Ужгород**

Резюме

Изучены были в сравнительном аспекте особенности процессов липопероксидации и антирадикальной защиты в крови животных с черепно-мозговой травмой (ЧМТ), ишемическим инсультом (ИИ) и острым панкреатитом (ОП). Дополнительно были исследованы концентрации фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-1 и -6 и активность системы синтеза оксида азота в условиях использованных моделей травматического и гипоксического повреждения (ТГП). Показаны эффекты накопления в крови животных с ТГП промежуточных продуктов ПОЛ – МДА и ДК - и снижения активности антиоксидантных ферментов – каталазы, СОД и ГП, - что отмечалось в течение 14 дней наблюдения. Полученные данные свидетельствуют об усилении синтеза провоспалительных цитокинов и об активации нитратергической системы в модельных условиях. Применение ронколейкина в большинстве случаев способствует нормализации концентрации МДА и ДК, а также активности каталазы, СОД и ГП на 7 день после экспериментального воспроизведения ОП и на 14 день после моделирования ЧМТ и ИИ. Результаты работы свидетельствуют о формировании патологической дезинтеграции нервной и иммунной систем как о ведущем патофизиологическом механизме ТГП. Применение ронколейкина в модельных условиях выявило защитные эффекты, что является

экспериментальным доказательством целесообразности клинического тестирования препарата у пациентов с травматическими и гипоксическими повреждениями органов.

Ключевые слова: травматическое и гипоксическое повреждение, ронколейкин, патогенетические механизмы, патологическая дезинтеграция

TRAUMATIC AND HYPOXIC DAMAGES: COMMON PATHOGENETIC MECHANISMS

**R. S. Vastyanov, A. N. Stoyanov, V. M. Demidov, D. V. Bylsky, S. A. Antonenko,
N. V. Nescoromnaya, M. Yu. Sivolap, * A. R. Pulyk**

Odessa National Medical University, Odessa;

***Uzhgorod National University, Uzhgorod,**

Summary

Lipid peroxidation and antiradical defense comparative peculiarities were studied in plasma of animals with brain trauma (BT), ischemic stroke (IS) and acute pancreatitis (AP). Tumor necrosis factor-alpha, interleukins-1 and -6 levels and nitric oxide synthesis enzyme activity were evaluated in the conditions of the traumatic and hypoxic damages (THD) models. Intermediate products of peroxidation – MDA and DK – levels accumulation as well as antioxidant enzymes – catalase, SOD and GP – activity decreasing in blood plasma of THD animals were evident throughout 14 days. The data obtained are in favour of proinflammatory cytokines synthesis enhancement and nitratergic system activation under the model conditions. Ronkoleukin administration in majority cases results in MDA and DK levels normalization together with catalase, SOD and GP activity increasing on the 7th day of the experimental trials in case of experimental AP and on the 14th day after BT and IS modelling. The results indicate both the nervous and immune systems pathological disintegration as a common leading THD pathophysiological mechanism.

Ronkoleukin administration in these model conditions revealed protective effects that serve as an experimental background of its clinical testing reasonability in patients with inner organs traumatic and hypoxic damages.

Keywords: traumatic and hypoxic damage, ronkoleukin, pathogenetic mechanisms, pathological desintegration,

Резюме

УРАЖЕННЯ ТРАВМАТИЧНОГО І ГІПОКСИЧНОГО ГЕНЕЗУ: СПІЛЬНІСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ. Вивчено було в порівняльному аспекті особливості процесів ліпопероксидації і антирадикального захисту в крові тварин з черепно-мозковою травмою (ЧМТ), ішемічним інсультом (ІІ) і гострим панкреатитом (ОП). Додатково були досліджені концентрації фактора некрозу пухлини-альфа, інтерлейкіну-1 і -6 та активність системи синтезу оксиду азоту в умовах використаних моделей травматичного і гіпоксичного ураження (ТГУ). Показано ефекти накопичення в крові тварин з ТГУ проміжних продуктів ПОЛ - МДА і ДК - і зниження активності антиоксидантних ферментів - каталази, СОД і ГП, - що відзначалося протягом 14 діб досліджу. Отримані дані свідчать про посилення синтезу прозапальних цитокінів і про активацію нітратергічної системи в модельних умовах. Застосування Ронколейкіна в більшості випадків сприяє нормалізації концентрації МДА і ДК, а також активності каталази, СОД і ГП на 7 день після експериментального відтворення ОП і на 14 день після моделювання ЧМТ та ІІ. Результати роботи свідчать про формування патологічної дезінтеграції нервової та імунної систем як про ведучого патофізіологічного механізму ТГП. Застосування ронколейкіну в модельних умовах виявило захисні ефекти, що є експериментальним доказом доцільності клінічного тестування препарату у пацієнтів з травматичними і гіпоксичними ураженнями органів.

Ключові слова: травматичне та гіпоксичне ураження, ронколейкін, патогенетичні механізми, патологічна дезінтеграція

В механизмах развития травматических и гипоксических повреждений внутренних органов человека выделяют комплексы патобиохимических патоморфологических реакций, которые в совокупности своей способствуют формированию необратимых некротических изменений клеток [1-3]. Важно представлять общность патофизиологических механизмов альтерации головного мозга и внутренних органов, поскольку понимание этого будет способствовать экспериментальным, а впоследствии и клиническим попыткам разработки и клинического внедрения схем комплексной патогенетически обоснованных коррекции развившихся патологических состояний.

В качестве примеров и патологических моделей для изучения последних нами были выбраны травматическое повреждение мозга (черепно-мозговая травма, ЧМТ), ишемический инсульт (ИИ), а также острый панкреатит (ОП; острое гипоксическое повреждение паренхимы поджелудочной железы), статистические показатели заболеваемости и смертности пациентов от которых «лидируют» в своих нозологических группах. Актуальность такого рода исследований в современной медико-биологической науке переросла медицинскую и социальную значимость и оказывает существенное влияние на экономическую составляющую жизни, поскольку отмеченные патологические состояния встречаются преимущественно у молодых людей в наиболее работоспособном возрасте [1, 4, 5]. С учетом этого задача повышения эффективности комплексных диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий у выбранных для исследований контингентов пациентов требует детального изучения патофизиологических механизмов, лежащих в основе травматического и гипоксического повреждения органов (ТГП).

Этиология инсульта и травматического повреждения мозга различна, однако, имеется достаточное число сообщений, которые позволяют говорить о схожих патофизиологических процессах ТГП либо об их взаимосвязи. В основе гибели клеток при травмах мозга и инсультах лежат одинаковые молекулярные процессы [1, 2, 6, 7]. С учетом того, что обязательным механизмом формирования ЧМТ является ишемия нейронов мозга, а также повреждение нейронов мозга в участках гипоксии при инсультах показано, что ультраструктурные и морфологические изменения в паренхиме мозга при ЧМТ и инсультах являются схожими [8, 9]. Ведущим патофизиологическим механизмом ОП также является гипоксия паренхимы поджелудочной железы, вследствие чего «запускаются» цепные патологические процессы, способствующие деструкции ацинарных клеток железы [4].

Схожими являются патофизиологические механизмы ТГП, которые инициируются чрезмерным количеством высвобождающихся возбуждающих аминокислот, вызывающих гибель нейронов по механизму «уничтожения аксонов» [3]. «Триггерными» механизмами при этом являются гиперактивация глутаматных (преимущественно ионотропных, например, NMDA) рецепторов, повышение вплоть до токсических уровней внутриклеточной концентрации свободного кальция, азот-содержащих компонентов (в том числе и высокореактивного оксида азота), активация системы цитокинового ответа, а также резкое усиление образования активных альтерирующих радикалов с симультанным снижением выраженности ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты [9].

Последний механизм известен как «окислительный стресс», инициирующий распространяющуюся гибель нейронов в нисходящем направлении [5, 10]. Формируется замкнутый патологический круг, в котором можно четко проследить каскад взаимосвязанных патологических реакций: повреждение (травматическое или гипоксическое) нейронов и паренхиматозных клеток внутренних органов способствуют усилению выработки возбуждающих нейротрансмиттеров, дефицита макроэргических субстанций, накоплению свободного кальция, оксида азота, провоспалительных цитокинов, эндогенных каннабиноидов и прочих субстанций, что в совокупности в свою очередь «запускает» усиление выраженности процессов липопероксидации [11]. Активные радикалы при этом дестабилизируют работу клеточных мембран и, усиливая тем самым выраженность процессов липопероксидации, способствуют избыточному поступлению глутамата, ионов кальция и прочих альтерирующих компонентов через микродефекты внутрь клетки, что в совокупности своей является патогенетическими механизмами апототической и некротической гибели клеток внутренних органов [12].

Развитие патологической дезинтеграции различных органов и систем органов, по мнению академика Г. Н. Крыжановского, является ведущим патофизиологическим механизмом нейропатологических синдромов [13], что мы в настоящем исследовании проверили с акцентом на возможную патогенетическую роль патологической нейро-иммунной дезинтеграции при ОП. Дополнительной целью настоящего исследования стало изучение эффектов структурного и функционального аналога эндогенного интерлейкина-2 – ронколейкина. Наши исходные предпосылки включали в себя перспективу выявления возможной патологической дезинтеграции нервной и иммунной систем в условиях тестируемых патологических моделей, что, в случае успеха, позволит использовать данный препарат в качестве составной части комплексной патогенетической терапии изучаемых патологических моделей.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились в условиях хронического эксперимента на половозрелых крысах линии Вистар массой от 180 до 250 г, которых содержали в индивидуальных боксах с естественной 12-часовой сменой света и темноты, влажностью воздуха 60%, температурой $22\pm 1^\circ\text{C}$, со свободным доступом к воде и пище, в соответствии с указаниями, изложенными в «Основных методах изучения токсичности потенциальных фармакологических препаратов». Работу с лабораторными животными проводили с соблюдением основных нормативных и этических требований к проведению лабораторных и иных опытов с участием экспериментальных животных разных видов.

ЧМТ воспроизводили по методу, подробно описанному [14]. Методика воспроизведения ИИ мозга изложена в работе [15]. Острый панкреатит воспроизводили по методике [16].

В условиях трех использованных моделей ТПП использовали следующие группы животных. Контрольными считали животных, у которых воспроизводили модели ЧМТ, ИИ и ОП, в течение 14 дней внутрибрюшинно (в/бр) вводили 0.25 мл 0.9% физиологического раствора NaCl. Животным опытных групп в течение последующих 14 дней через день однократно в/бр вводили ронколейкин (рекомбинантный интерлейкин-2; ООО «Биотех», Россия) в дозе 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Через 24 часа, 4, 7 и 14 дней после нанесения ЧМТ и воспроизведения ИИ и ОП из каждой группы животных передозировкой нембутала (100 мг/кг, в/бр) выводили по 6 крыс, в сыворотке крови которых исследовали концентрацию промежуточных и конечных продуктов ПОЛ - малонового диальдегида (МДА) [17] и диеновых конъюгат (ДК) [17], а также активность каталазы [18], супероксиддисмутазы (СОД) [19] и глутатионпероксидазы (ГП) [20]. С использованием ELISA-теста с применением вторичных видоспецифических моноклональных антител через 1 час после воспроизведения патологических состояний в крови животных определяли уровень фактора некроза опухоли-альфа (ФНО), интерлейкина-1-бета (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6). Калориметрически при реакции с использованием реактива Грейса при длине волны 540 нм определяли активность ключевого фермента синтеза оксида азота – NO-синтазы.

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием общепринятых параметрических (АНОВА тест) и непараметрических (Крушквал-Валлис критерий) критериев. В качестве минимального критерия достоверности исследуемых различий выбирали $p < 0.05$.

Результаты и их обсуждение

В течение 1 часа после нанесения животным ЧМТ существенно возросла концентрация ФНО (в 22 раза, $P < 0.001$), ИЛ-1 (в 17 раз, $P < 0.001$) и активность NO-синтазы (в 12 раз, $P < 0.001$) по сравнению с аналогичными показателями в крови животных контрольной группы (рис. 1). Аналогичные показатели, которые выявили существенную активацию синтеза цитокинов (ФНО

и ИЛ-1) и оксида азота были нами отмечены в крови животных через 1 час после воспроизведения ИИ и ОП. Активность ИЛ-6 была сопоставимой с таковыми контрольными показателями в условиях всех использованных моделей (рис. 1).

В дальнейшем мы тестировали эффекты Ронколейкина в аспекте его влияния на показатели процессов липопероксидации в крови животных опытных групп.

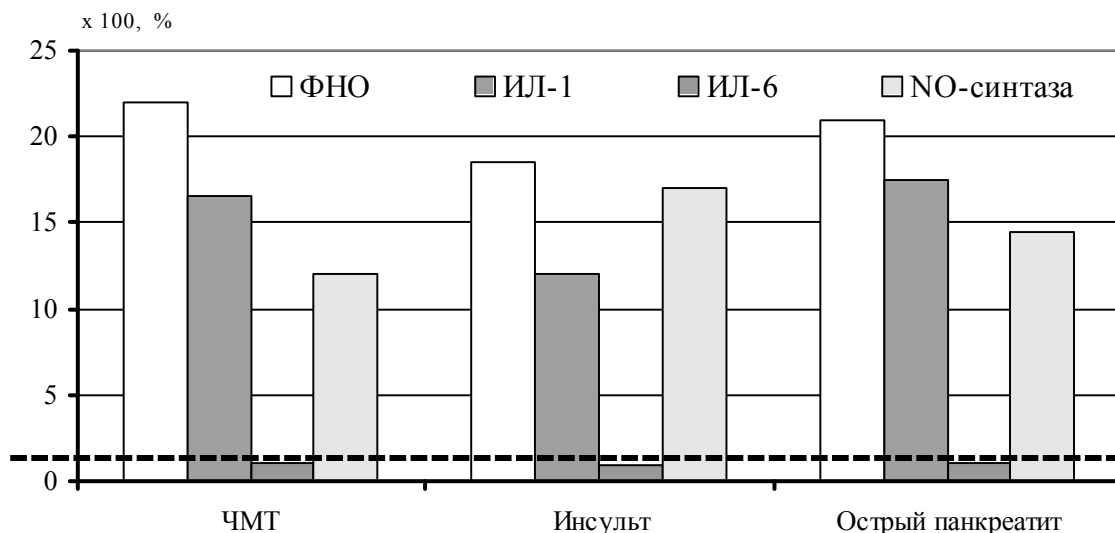


Рис. 1. Концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6) и активность фермента NO-синтазы в крови животных в условиях экспериментальных моделей ЧМТ, ишемического инсульта и ОП.

По оси ординат - концентрация исследуемых субстанций, выраженная в % (взято в качестве измерения 10^2) по сравнению соответствующим контрольными показателями, которые приняты за 100% и выражены пунктирной линией.

Примечания: все показатели в группах для ФНО, ИЛ-1 и NO-синтазы имеют статистические различия по сравнению с аналогичными у крыс контрольных групп ($P < 0,001$). Использован статистический критерий ANOVA.

Через 24 ч с момента нанесения ЧМТ концентрация МДА в сыворотке в крови крыс была равна 1.89 ± 0.16 мкмоль/л, что в 1.5 раза превысило соответствующий показатель в контрольных наблюдениях ($P < 0.01$; рис. 2, А). В дальнейшем исследуемый показатель продолжал увеличиваться, будучи равным 2.17 ± 0.18 мкмоль/л на 14 день опыта, что превысило аналогичный контрольный показатель на 74% ($P < 0.001$). Введение ронколейкина крысам этой группы в течение первых семи дней после ЧМТ не изменило существенно образом концентрацию МДА в крови животных, которая по-прежнему оставалась большей (в среднем на 30-45%) по сравнению с контрольными наблюдениями. На 14 день введения ронколейкина концентрация МДА была существенно меньшей по сравнению с аналогичной, отмеченной у травмированных крыс, лечение которым не проводилось ($P < 0.001$; рис. 2, А).

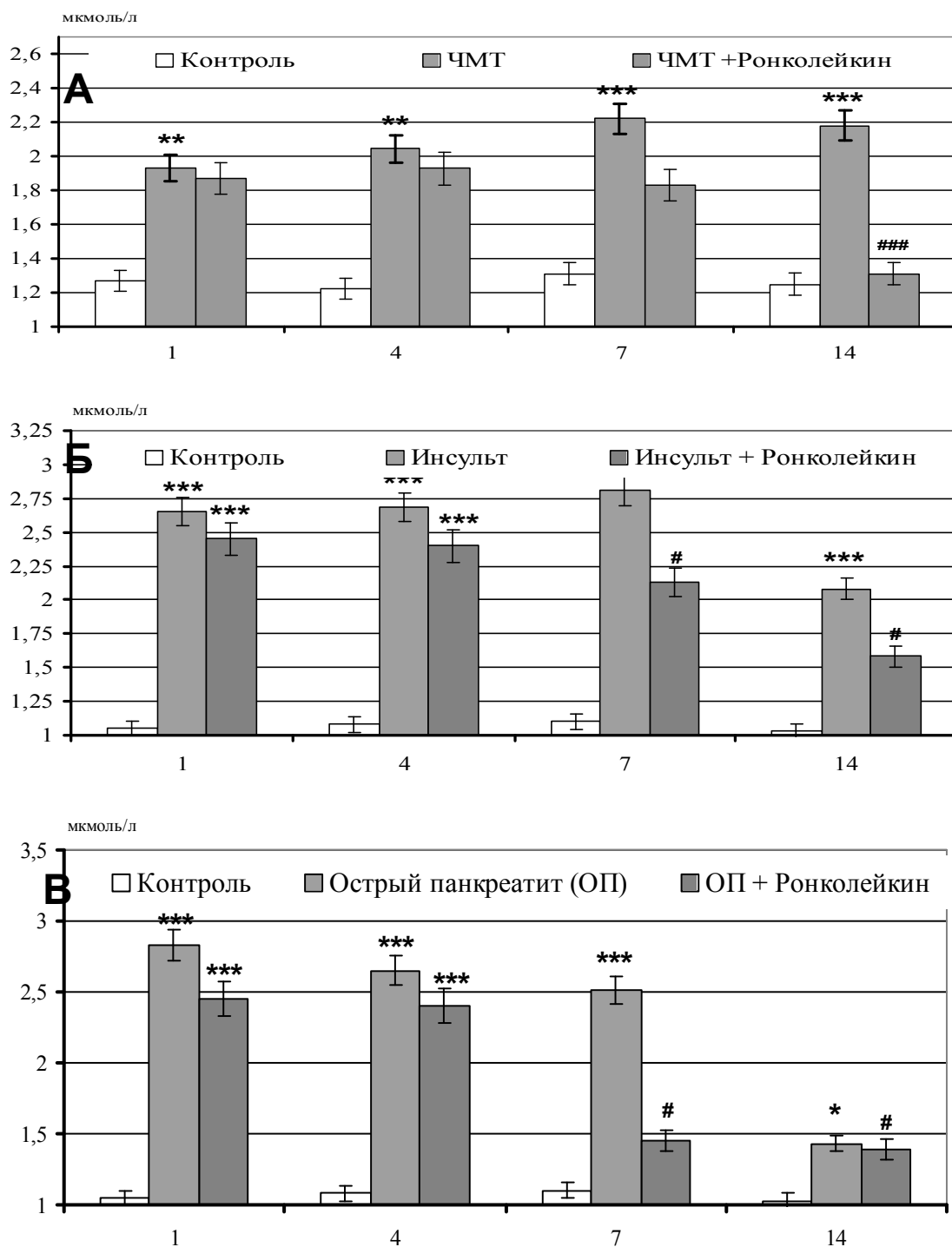


Рис. 2. Динамика изменения концентрации МДА в сыворотке крови крыс в эксперименте при воспроизведении ЧМТ (фрагмент А), инсульта (фрагмент Б) и острого панкреатита (фрагмент В).

По оси ординат - концентрация МДА, мкмоль/л

По оси абсцисс – дни с момента воспроизведения патологического состояния

Примечания (в этом рисунке и далее): ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс контрольной группы;

- $P < 0,05$, ### - $P < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс с ЧМТ (инсультом или ОП) без лечения (здесь и далее были использованы статистические критерии ANOVA и Neuman-Keuls).

У крыс с ИИ концентрация МДА в сыворотке крови существенно превышала аналогичные показатели в контрольных наблюдениях в течение всего времени эксперимента (в среднем – в 2.0-2.5 раза; $P < 0.001$; рис. 2, Б). Применение ронколейкина не влияло существенно на концентрацию МДА в крови в течение первых 4 дней наблюдения. На 7-й день опыта концентрация МДА в сыворотке крови крыс с ИИ, которым вводили ронколейкин, составила 2.15 ± 0.17 мкмоль/л, что было на 28% меньше по сравнению с аналогичными показателями у крыс с ИИ без лечения ($P < 0.05$). Аналогичные изменения исследуемых показателей были зарегистрированы на 14-й день исследования: концентрация МДА в крови крыс, которым после ИИ вводили ронколейкин, была на 18% меньше, чем у крыс с ИИ без лечения ($P < 0.05$; рис. 2, Б).

Через 24 часа после воспроизведения ОП концентрация МДА в крови животных резко (в 2.8 раза, $P < 0,001$, Рис. 1, В) возросла и оставалась существенно превышающей нормальные показатели в течение всего времени опыта. Применение ронколейкина в этих условиях оказалось эффективным на 7-е сутки опыта – при этом концентрация МДА оказалась на 39% меньше относительно аналогичного показателя у крыс с ОП без введения данного препарата ($P < 0,05$).

В крови крыс с ЧМТ отмечалось прогрессивное увеличение концентрации ДК по сравнению с аналогичными данными в контрольных наблюдениях. Так, к 7 и 14 дням с момента нанесения травмы величина исследуемого показателя превысила соответствующие контрольные показатели на 30% и 41% ($P < 0.001$; рис. 3, А).

Введение в этих условиях ронколейкина было неэффективным в течение первых четырех дней. На 7-й день после ЧМТ препарат способствовал снижению концентрации ДК в сыворотке крови травмированных крыс на 18% ($P < 0.001$) по сравнению с аналогичными данными в крови крыс с ЧМТ, которым препарат не вводили. На 14-й день концентрация ДК у травмированных крыс, которым вводили ронколейкин, оказалась на 23% ($P < 0.05$) меньше аналогичных контрольных величин.

Аналогичную динамику роста концентрации ДК в сыворотке крови крыс с ИИ и ОП по сравнению с контрольными животными мы наблюдали в течение 14 дней наблюдения ($P < 0.001$; Рис. 3, Б, В).

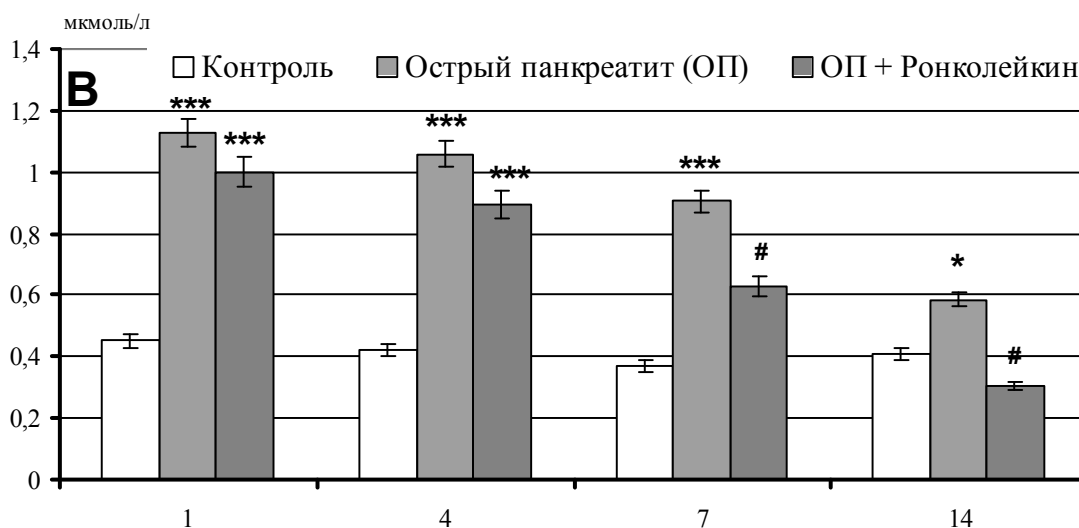
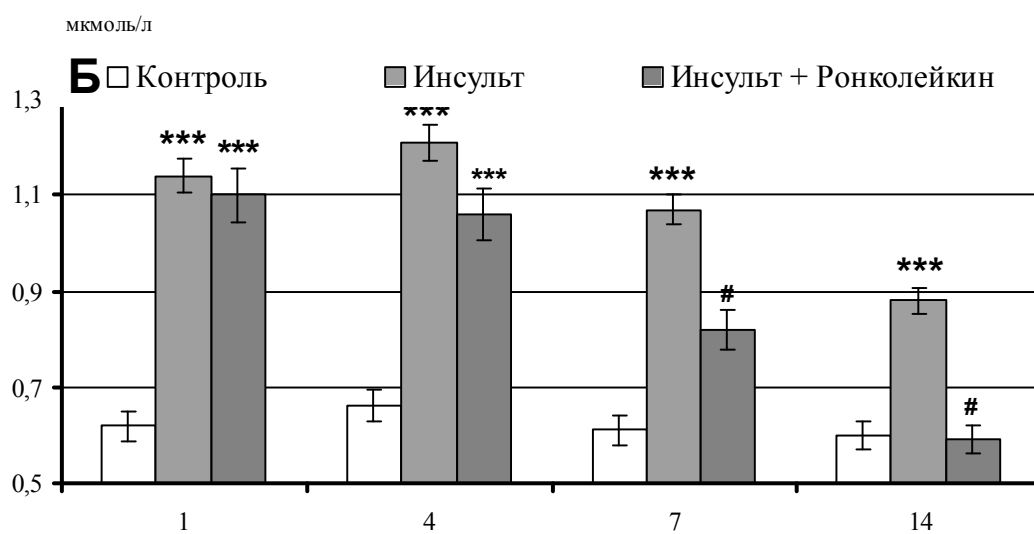
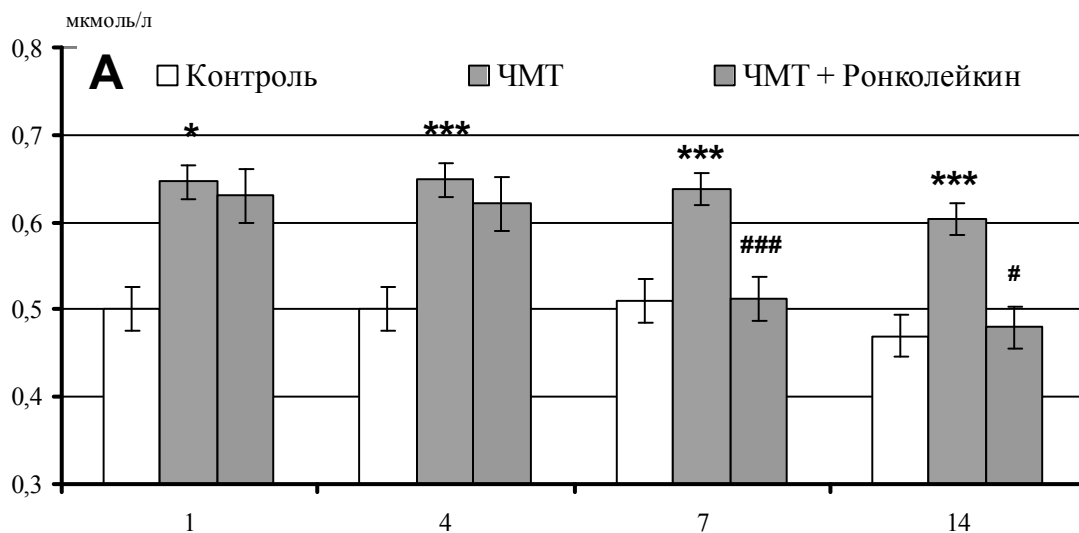
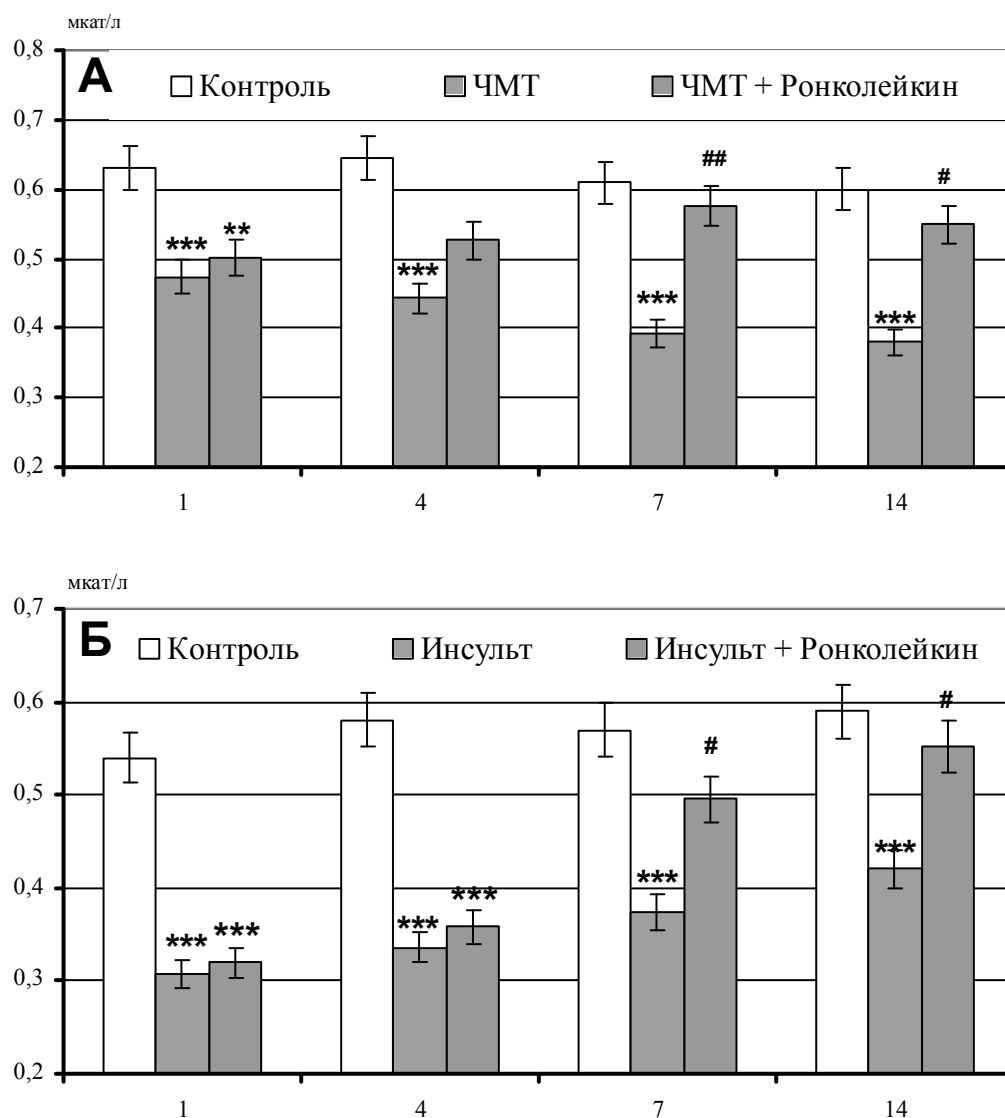


Рис. 3. Динамика изменения концентрации ДК в сыворотке крови крыс в эксперименте при воспроизведении ЧМТ (фрагмент А), инсульта (фрагмент Б) и острого панкреатита (фрагмент В).

Обозначения – такие же, как и на рис. 2.

Через 7 и 14 дней с момента воспроизведения ИИ и ОП концентрация ДК в крови крыс, которым вводили ронколейкин, была существенно меньше по сравнению с аналогичными показателями у животных, которым ронколейкин не вводили ($P < 0.05$).

Через 24 ч с момента индукции ЧМТ активность каталазы в крови крыс была равна 0.47 ± 0.03 мкат/л, что было на 30% меньше по сравнению с аналогичным показателем в контрольных наблюдениях ($P < 0.001$; рис. 4, А). Подобная динамика величины исследуемого показателя сохранялась в течение всего времени наблюдения. Введение ронколейкина крысам этой группы через 7 дней после нанесения ЧМТ способствовало тому, что концентрация исследуемого показателя в сыворотке крови составила 0.57 ± 0.05 мкат/л, что на 61% превысило исследуемый показатель в группе травмированных животных без лечения ($P < 0.001$). На 14 день лечения ронколейкином отмечалась подобная динамика изменения исследуемого показателя ($P < 0.05$; рис. 4, А).



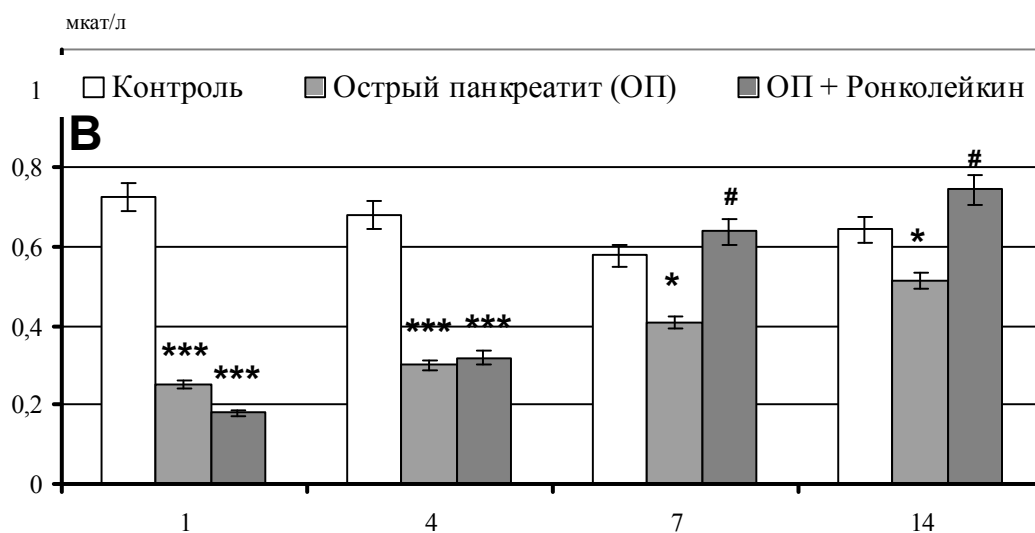
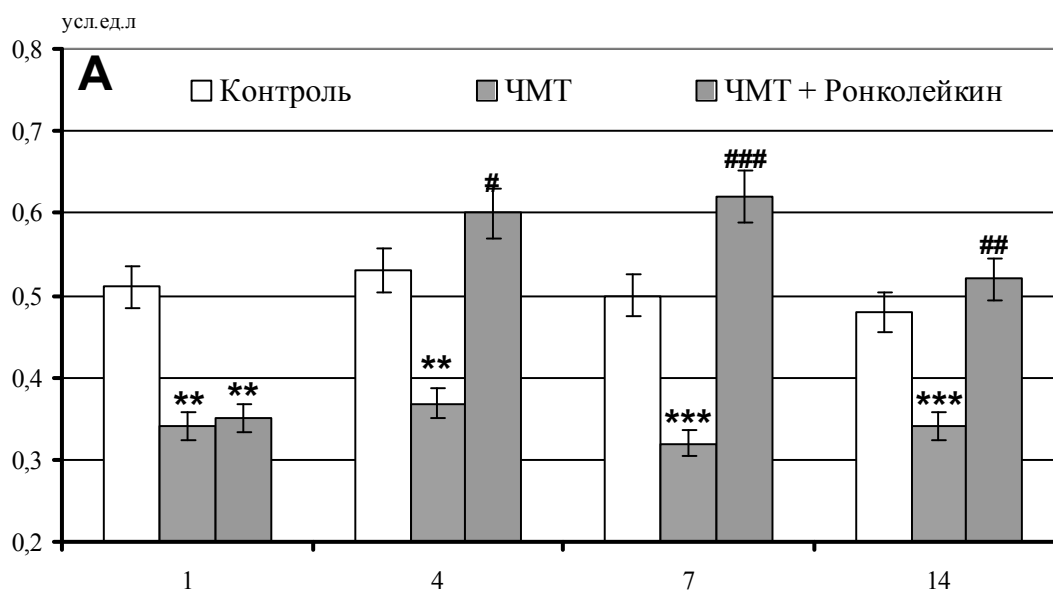


Рис. 4. Динамика изменения активности каталазы в сыворотке крови крыс в эксперименте при воспроизведении ЧМТ (фрагмент А), инсульта (фрагмент Б) и острого панкреатита (фрагмент В).

У крыс с ИИ и ОП активность каталазы в сыворотке крови была существенно сниженной в течение 14 дней наблюдения ($P < 0.001$; рис. 4, Б, В). В этих условиях под влиянием ронколейкина исследуемые показатели на 7 и 14 дни с момента воспроизведения ИИ и ОП 21-33% превышали соответствующие показатели у крыс с ИИ и ОП без лечения ($P < 0.05$).

У крыс с ЧМТ отмечалось выраженное снижение активности СОД в течение 14 дней наблюдения ($P < 0.001$; рис. 5, А). Через 7 и 14 дней после ЧМТ величины исследуемого показателя в сыворотке крови травмированных крыс под влиянием ронколейкина существенно превышали аналогичные показатели в крови травмированных крыс без лечения на ($P < 0.01$; рис. 5, А).



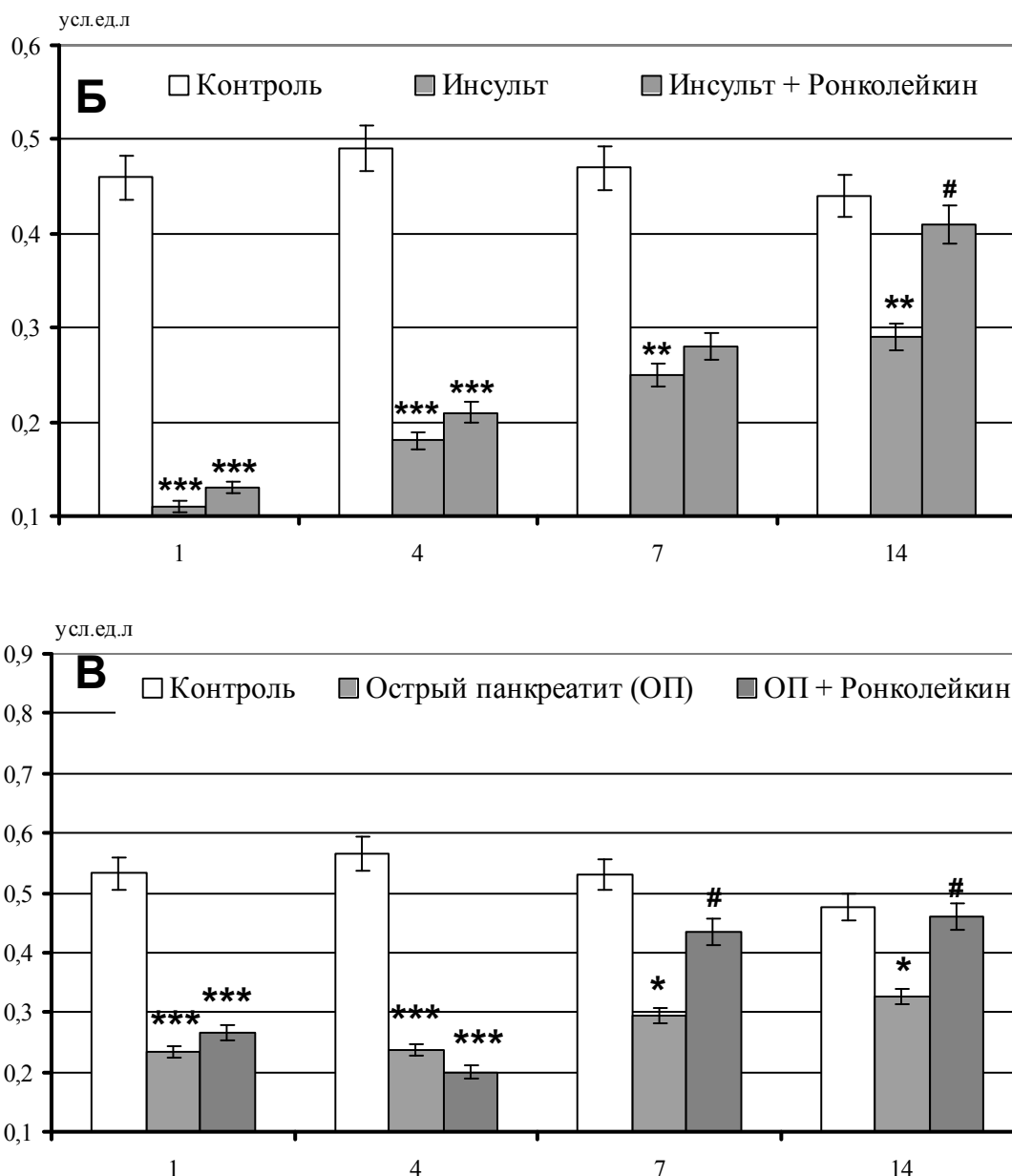


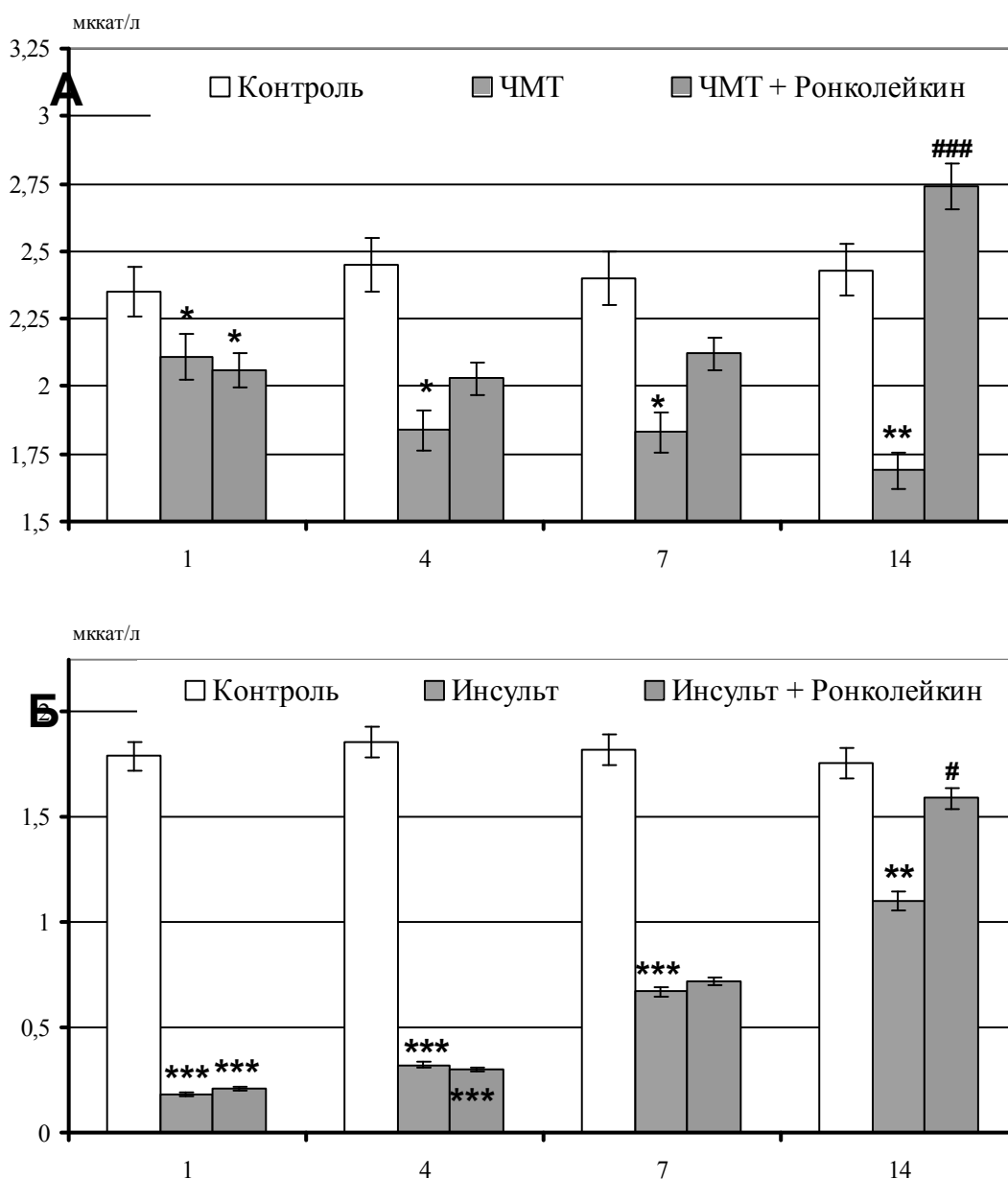
Рис. 5. Динамика изменения активности СОД в сыворотке крови крыс в эксперименте при воспроизведении ЧМТ (фрагмент А), инсульта (фрагмент Б) и острого панкреатита (фрагмент В).

Активность СОД в сыворотке крови крыс с ИИ и ОП также была существенно сниженной в течение всего времени наблюдения ($P < 0.01$; рис. 5, Б и В), однако, прослеживалась тенденция к возрастанию активности данного фермента, начиная с 7 дня опыта. Введение крысам этих групп ронколейкина оказалось эффективным при определении активности СОД, начиная с 7 дня опыта (у крыс с ОП, Рис. 5, В) и на 14-й день опыта (у крыс с ИИ и ОП, Рис. 5, Б и В), когда исследуемые величины существенно (на 37-43%) превышали аналогичные данные в опытных группах крыс, которым не вводили ронколейкин ($P < 0.05$).

Динамика изменения активности ГП в сыворотке крови крыс в эксперименте при воспроизведении ЧМТ, ИИ и ОП представлена на рис. 6. Активность данного фермента была

значительно меньшей в течение всего времени наблюдения у крыс всех групп ($P < 0.05$ - $P < 0.01$). В условиях экспериментальных моделей ТГПВО ронколейкин оказался эффективным в плане нормализации активности ГП на 7-й (в случае ОП) и на 14-й день опыта (у крыс с ЧМТ и ИИ).

Таким образом, полученные результаты показали, что в условиях патологических состояний, в которых ведущая патогенетическая роль отводится травматическим и гипоксическим альтерирующим воздействиям, отмечается активация высвобождения цитокинов «немедленного ответа» - ФНО и ИЛ-1. Подобные состояния характеризуются также выраженной активацией синтеза оксида азота, который, как известно, опосредует значительную часть ишемически-гипоксических патологических состояний в организме.



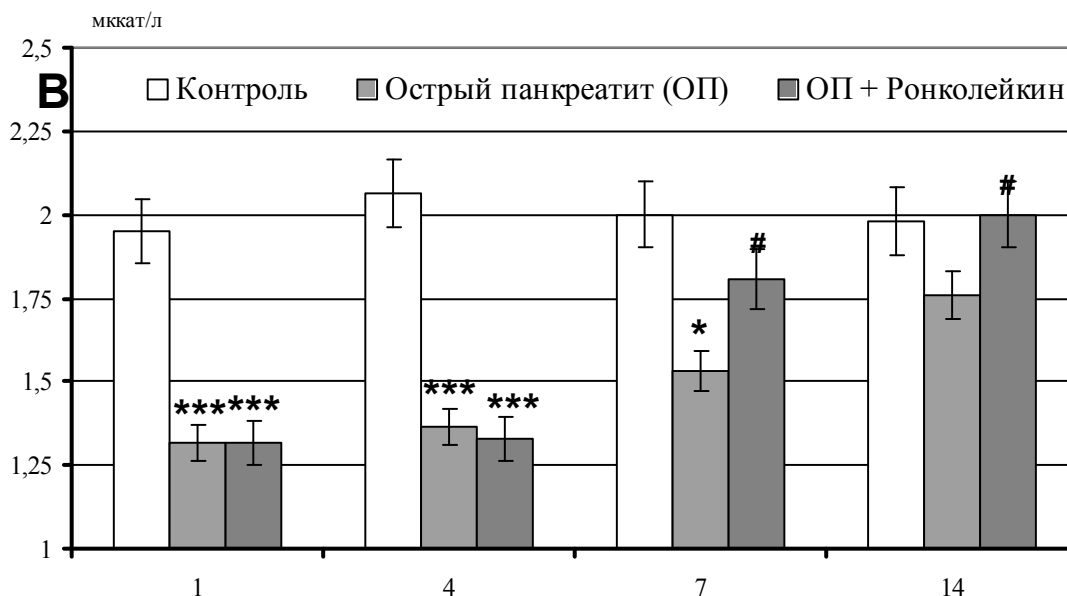


Рис. 6. Динамика изменения активности ГП в сыворотке крови крыс в эксперименте при воспроизведении ЧМТ (фрагмент А), инсульта (фрагмент Б) и острого панкреатита (фрагмент В).

Следовательно, различные по патоморфологическим признакам патологические состояния, воспроизведенные нами у крыс при ЧМТ, ИИ и ОП, выявили схожий уровень иммунного ответа, что соответствует результатам экспериментальных и клинических исследований многих авторов об активации цитокиновой провоспалительной системы при воспалительных и прочих патологических процессах, в том числе и при нейропатологических состояниях [4, 16, 21, 22].

Наши данные выявили одинаковый профиль усиления выраженности процессов ПОЛ и снижения антирадикальной защиты в условиях использовавшихся моделей ТГП. В течение 14 дней опыта мы отмечали повышение концентрации промежуточных продуктов ПОЛ – МДА и ДК - и снижение активности антиоксидантных ферментов - каталазы, СОД и ГП. Полученные результаты вполне логично встраиваются в общее понимание о патофизиологических механизмах повреждения клеточных структур, которые возникают в результате гипоксии клеток либо при нанесении травматического воздействия [3]. Аналогичные процессы показаны при нейродегенеративных заболеваниях [21, 23, 24].

Усиление процессов ПОЛ и сопряженное с этим процессом снижение активности системы антиоксидантной защиты являются причиной развития каскадных патобиологических изменений - тканевых, сосудистых и функциональных - в посттравматическом и в послеишемических периодах. Важно представлять, что ишемическое повреждение мозга при ЧМТ либо при ИИ в первые часы заболевания не означает полную гибель нейронов, равно как первоначальная ишемия паренхимы поджелудочной железы не повреждает критическую массу

клеток островковой части железы, что впоследствии оставляет шансы на терапевтические мероприятия. Задача врачей при ранней и адекватной диагностике заключается в том, чтобы сохранить функциональную активность нейронов, располагающихся в зоне поражения [8]. Аналогичная ситуация с перспективой ранней диагностики ОП позволяет назначить эффективное панкреатотропное лечение.

Принимая во внимание показанные позитивные, в том числе антиоксидантные эффекты агониста противовоспалительного цитокина – ИЛ-2 – ронколейкина, можем заключить, что данный препарат при его комплексном и раннем введении при ТГП в состоянии предупреждать необратимые травматические и гипоксические транзиторные состояния, снижая выраженность процессов липопероксидации и усиливая активность ферментативного звена антиоксидантной защиты.

Интересно, что антиоксидантная активность препарата в условиях ОП развивалась, начиная с 7 дня опыта, у крыс с ЧМТ и ИИ – на 14 сутки. Эти данные позволяют надеяться на дальнейшую экспериментальную проверку полученных результатов и являются экспериментальным доказательством целесообразности клинического тестирования ронколейкина в качестве составного компонента комплексного патогенетически ориентированного лечения пациентов с ЧМТ, ИИ и ОП.

Наши результаты важны и с фундаментальной точки зрения в том плане, что они подтверждают сформулированную академиком Г. Н. Крыжановским концепцию о формировании патологической дезинтеграции органов и систем при патологических состояниях [13]. В этой работе разные по клиническим признакам модели экспериментальных состояний как ЧМТ, ИИ и ОП выявили схожие признаки наличия нейро-гуморально-иммунного дисбаланса, что позволяет нам трактовать их патофизиологические механизмы как формирование нового типа взаимодействия, усиливающего течение патологического процесса, с участием системы цитокинов.

Таким образом, в условиях экспериментального ТГПВО развивается комплекс патобиохимических реакций, которые характеризуются усилением синтеза провоспалительных цитокинов, активацией нитратергических механизмов. Эти процессы сопровождаются также интенсификацией липопероксидации в крови и снижением антирадикальной защиты, что является общим патогенетическим звеном ЧМТ, ИИ и ОП. При этом альтерация клеток органов подвергшихся травматическому и/или гипоксическому воздействию, равно как и функциональная активность этих органов быть предотвращена вследствие назначения патогенетически ориентированного лечения, основными направлениями которого должны быть патогенетическая адекватность, торможение синтеза цитокинов и активности системы,

реализующей синтез оксида азота, антиоксидантный механизм реализации действия и высокая эффективность.

Можно заключить, что одним из механизмов реализации защитных эффектов ронколейкина в условиях экспериментального ТПВО является антиоксидантное действие препарата, что является экспериментальным обоснованием возможности его клинического применения при травматических и гипоксических повреждениях органов.

Список литературы

1. Никифоров А.С. Клиническая неврология / А.С. Никифоров, А.Н. Коновалов, Е.И. Гусев. - М. : Медицина, 2002. - 792 с.
2. Bramlett Н.М. Патофизиология ишемического и травматического поражения мозга: сходство и различия / Н.М. Bramlett, W.D. Dietrich // Медицина неотложных состояний. - 2006. - № 4 (5). - С. 32-34.
3. Doyle К.Р. Mechanisms of ischemic brain damage / К.Р. Doyle, R.P. Simon, M.P. Stenzel-Poore // Neuropharmacol. - 2008. - Vol. 55, N 3. - P. 310-318.
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. 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. N 1. - P. 36-43.
6. Dirnagl U. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view / U. Dirnagl, C. Iadecola, M.A. Moskowitz // Trends Neurosci. - 1999. - Vol. 22, N9. - P. 391-397.
7. 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, N 1. - P. 2-12.
8. Віничук С.М. Гострий ішемічний інсульт / С.М. Віничук, М.М. Прокопів. – К. : Наукова думка, 2006. - 286 с.
9. Ельский В.Н. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме / В.Н. Ельский, С.В. Зяблицев. – Донецк : Изд-во «Новый мир», 2008. - 240 с.
10. 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. - S. 133-138.
11. Болдырев А.А. Свободные радикалы в нормальном и ишемическом мозге / А.А. Болдырев, М.Л. Куклей // Нейрохимия. - 1996. - Т.13. - С. 25-29.

12. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-d-aspartate or nitric oxide / superoxide in cortical cell cultures / Bonfoco E., Krainc D., Ankarcona M. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1995. - Vol. 92. - P. 7162–7166.
13. Дизрегуляционная патология нервной системы / под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. - 512 с.
14. Шандра А.А. Киндлинг и эпилептическая активность / А.А. Шандра, Л.С. Годлевский, А.И. Брусенцов. - Одесса : Астропринт, 1999. - 191 с.
15. Слесарчук В.Ю. Нейропротекторні ефекти препаратів кверцетину при гострому порушенні мозкового кровообігу в експерименті / В.Ю. Слесарчук, В.Й. Мамчур // Одеський медичний журнал. - 2008. - № 4 (108). - С. 3-6.
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. Стальная И.Д. Современные методы в биохимии / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили. - М. : Медицина, 1977. - С. 63, 66-68.
18. Метод определения активности каталазы / Карольок М.А., Иванова Л.И., Майорова Н.Т., Токарев К.Е. // Лаб. дело. - 1988. - № 1. - С. 16-18.
19. Чевари С. Способ определения активности супероксиддисмутазы в биологических тканях / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лабор. дело. - 1985. - № 11. - С. 678-681.
20. Пахомова В. А. Способ определения активности глутатионпероксидазы в биологических тканях / В.А. Пахомова, Г.Н. Крюкова, Н.П. Козлянина. - А.С. 922637 СССР, МКИ в G 01. - Оpubл. 23.04.1982. Биол. ИиО №15. - 2 с.
21. Вастьянов Р.С. Вплив фактора некрозу пухлини-альфа та інтерлейкіну-1-бета на експериментальний судомний синдром / Р.С. Вастьянов, О.А. Шандра // Вісник психіатр. психофармакол. - 2007. - № 2 (12). - С. 30-38.
22. Олейник А.А. Рецепторы и механизмы реализации нейротропных эффектов цитокинов и факторов роста / А.А. Олейник, Р.С. Вастьянов // Успехи физиологических наук. - 2008. - Т. 39, № 2. - С. 47 - 57.
23. Модельные коразоловые судороги сопровождаются усилением генерации окиси азота и устраняются мексидолом и альфа-токоферолом / Вицкова Г.Ю., Наркевич В.Б., Микоян В.Д., Башкатова В.Г. // Эксп. клин. фармакология. - 2003. - № 4. - С. 13-17.
24. 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.

References

1. Nikiforov A.S. Clinical Neurology / A.S. Nikiforov, A.N. Konovalov, Ye.I.Gusev. - M. : Medicine, 2002. - 792 p (In Russian).
2. Bramlett H.M. The pathophysiology of ischemic and traumatic brain injury: similarities and differences / H.M. Bramlett, W.D. Dietrich // *Med. Emerg. Cond.* - 2006. - N 4 (5). - P. 32-34 (In Russian).
3. Doyle K.P. Mechanisms of ischemic brain damage / K.P. Doyle, R.P. Simon, M.P. Stenzel-Poore // *Neuropharmacol.* - 2008. - Vol. 55, N 3. - P. 310-318.
4. Demidov V.M. Clinical and theoretical substantiation of methodological aspects of early diagnosis of acute pancreatitis / V.M. Demidov, S.M. Demidov // *Surgery of Donbass.* - 2012. - Vol.1, N1. - P. 24–33 (In Ukrainian).
5. 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. N 1. - P. 36-43.
6. Dirnagl U. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view / U. Dirnagl, C. Iadecola, M.A. Moskowitz // *Trends Neurosci.* - 1999. - Vol. 22, N9. - P. 391-397.
7. 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, N 1. - P. 2-12.
8. Vynychuk S.M. Acute ischemic stroke / S.M. Vynychuk, M.M. Prokopiv. – K. : Naukova dumka, 2006. - 286 p (In Ukrainian).
9. Yelsky V.N. Neurohumoral regulatory mechanisms in traumatic brain injury / V.N. Yelsky, S.V. Zyablitsev. – Donetsk : “New World” Publ., 2008. - 240 p (In Russian).
10. 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. - S. 133-138.
11. Boldyrev A.A. Free Radicals in normal and ischemic brain / A.A. Boldyrev, M.L. Kukley // *Neurochem.* - 1996. - Vol.13. - P. 25-29 (In Russian).
12. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-d-aspartate or nitric oxide / superoxide in cortical cell cultures / Bonfoco E., Krainc D., Ankarcona M. [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1995. - Vol. 92. - P. 7162–7166.
13. Disregulative pathology of nervous system / Ed. by Ye.I. Gusev, G.N. Kryzhanovsky. – M. : OOO “Med. Inform. Agency”, 2009. - 512 p (In Russian).
14. Shandra A.A. Kindling and epileptic activity / A.A. Shandra, L.S. Godlevsky, A.I. Brusentsov. - Odessa : Astroprint, 1999. - 191 p (In Russian).

15. Slesarchuk V.Yu. Neuroprotective effects of quercetin drugs for acute violation of cerebral circulation in the experiment / V.Yu. Slesarchuk, V.Yo. Mamchur // *Odessa Med. J.* - 2008. - N 4 (108). - P. 3-6 (In Ukrainian).
16. Synovets O.A. The modulation of cytokine cascade as one of the pathogenetic mechanisms of acute experimental pancreatitis / O.A. Synovets // *Rus J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol.* - 2000. – Vol. 10, N 6. – P. 37-43 (In Russian).
17. Stalnaya I.D. Modern methods in biochemistry / I.D. Stalnaya, T.G. Garishvili. - M. : Medicine, 1977. - P. 63, 66-68 (In Russian).
18. The method of determining the catalase activity / Karolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova N.T., Tokarev K.E. // *Lab. Case* - 1988. - N 1. - P. 16-18 (In Russian).
19. Chevare S. A method for determining the activity of superoxide dismutase in biological tissues / S. Chevare, I. Chaba, I. Sekei // *Lab. Case* - 1985. - N 11. - P. 678-681 (In Russian).
20. Pahomova V.A. A method for determining the glutathione peroxidase activity in biological tissues / V.A. Pahomova, G.N. Kryukova, N.P. Kozlyanina. – USSR Patent N. 922637. Publ. 23.04.1982. *Biol. liO* N15. - 2 p (In Russian).
21. Vastyanov R.S. The influence of tumor necrosis factor-alpha and IL-1 beta on experimental convulsions / R.S. Vastyanov, O.A. Shandra // *Iss. Psychiatry Psychopharmacol.* - 2007. - N 2 (12). - P. 30-38 (In Ukrainian).
22. Oleynik A.A. Receptors and mechanisms of neurotropic effects of cytokines and growth factors / A.A. Oleynik, R.S. Vastyanov // *Adv. Physiol. Sci.* - 2008. – Vol. 39, N 2. - P. 47 - 57 (In Russian).
23. Model corazol seizures accompanied by increased generation of nitric oxide and eliminated by mexidol and alpha-tocopherol / Vitskova G.Yu., Narkevich V.B., Mikoyan V.D., Bashkatova V.G. // *Exp. Clin. Pharmacol.* - 2003. - N 4. - P. 13-17 (In Russian).
24. Gulyayeva N.V. Free radical processes role in neurodegenerative diseases development (Parkinson and Alzheimer diseases) / N.V. Gulyayeva, A.N. Yerin // *Neurochem.* - 1995. - Vol. 12, N. 2. - P. 3-15 (In Russian).