

УДК 616.831.31-005.4-092.913:618.33
DOI 10.34014/2227-1848-2022-3-97-105

ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА У КРЫС С ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Е.И. Бонь, Н.Е. Максимович, И.К. Дремза, М.А. Носович, К.А. Храповицкая

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Избыток активных форм кислорода может приводить к повреждению мембран, накоплению продуктов окисления липидов, белков и нуклеиновых кислот, дефициту восстановленных пиридин-нуклеотидов и фосфолипидов митохондриальных мембран, а затем – к электролитному дисбалансу, набуханию митохондрий, разобщению процессов окисления и фосфорилирования и гибели нейронов при ишемии. В связи с этим изучение окислительного стресса и активности антиоксидантной системы имеет большое значение.

Цель. Изучить изменения прооксидантно-антиоксидантного баланса у крыс с ишемическим повреждением головного мозга различной степени тяжести с субтотальной и тотальной ишемией головного мозга.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 30 самцах беспородных белых крыс массой 260±20 г с соблюдением требований Директивы Европейского парламента и Совета Европейского союза № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей.

Результаты. В условиях 1-суточной СИГМ отмечено более значительное, чем при 1-часовой СИГМ, уменьшение содержания общих SH-групп белков и глутатиона – на 58 (51; 64) % ($p<0,05$), концентрации GSH – на 29 (19; 35) % ($p<0,05$). Изменения активности глутатионпероксидазы были разнонаправленными: при 1-часовой СИГМ она повышалась на 12 (9; 18) % ($p<0,05$) по отношению к уровню контроля, а при 1-суточной – снижалась на 74 (67; 81) % ($p<0,05$). По сравнению с показателями 1-часовой ТИГМ при 1-часовой СИГМ содержание общих SH-групп белков и глутатиона было больше на 60 (54; 65) % ($p<0,05$), концентрация GSH выше на 42 (39; 56) % ($p<0,05$). Повысилось содержание ТБКРС на 59 (51; 63) % ($p<0,05$). По сравнению с 1-суточной ТИГМ при 1-суточной СИГМ содержание общих SH-групп белков и глутатиона было больше на 36 (29; 45) % ($p<0,05$), концентрация GSH выше на 63 (59; 75) % ($p<0,05$). Возросло содержание ТБКРС на 83 (78; 91) % ($p<0,05$). Активность глутатионпероксидазы при ТИГМ была равна нулю.

Выводы. Наиболее выраженные нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса наблюдались при тотальной ишемии головного мозга продолжительностью 1 сут. Схожие, однако менее выраженные нарушения выявлены при суточной субтотальной ишемии.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, прооксидантно-антиоксидантный баланс, окислительный стресс.

Введение. Острые нарушения мозгового кровообращения – одна из наиболее актуальных проблем современной медицины. Частота инсультов колеблется в различных регионах мира от 1 до 4 случаев на 1000 населения в год, значительно увеличиваясь с возрастом. Цереброваскулярные заболевания ишемического генеза имеют тенденцию к росту, омоложению, сопряжены с тяжелым клиническим течением, высокими показателями инвалидности и смертности. Проблема нарушения мозгового кровообращения требует концентрации усилий специалистов разных профилей [2].

При ишемии головного мозга (ИГМ) в его структурах развивается цепь патогенетических нарушений, среди которых одним из ведущих является энергодефицит, что приводит к развитию клеточной патологии из-за нарушений гомеостаза, активности ферментов, целостности мембран. В условиях ИГМ избирательно нарушаются механизмы синаптической передачи, что способствует нарушению ауторегуляции местного кровотока, развитию вазоспазма, усилению агрегации тромбоцитов и развитию внутрисосудистого стаза, углубляя гипоксию и усиливая энергодефицит.

Нарушается работа ферментов, в т.ч. натрий-калиевой АТФазы, что приводит к дисбалансу ионов и отеку головного мозга [1–3].

Образование активных форм кислорода (АФК) имеет большое значение в жизнедеятельности клеток всего организма, в т.ч. головного мозга. В небольших количествах кислородные радикалы играют роль мессенджера, отвечая за нейрональную активность, регулируют мозговой кровоток, апоптоз и другие процессы функционирования головного мозга [4].

Однако избыток активных форм кислорода может приводить к повреждению мембран, накоплению продуктов окисления липидов, белков и нуклеиновых кислот (альдегидов, кетонов), дефициту восстановленных пиридиннуклеотидов и фосфолипидов митохондриальных мембран, а затем – к электролитному дисбалансу, набуханию митохондрий, разобщению процессов окисления и фосфорилирования и гибели нейронов при ишемии. Повреждение АФК незащищенной гистонами митохондриальной ДНК приводит к ингибированию синтеза белков – переносчиков электронов [5, 6].

Цель исследования. Изучение изменения прооксидантно-антиоксидантного баланса у крыс с ишемическим повреждением головного мозга различной степени тяжести с субтотальной и тотальной ИГМ.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 30 самцах беспородных белых крыс массой 260 ± 20 г с соблюдением требований Директивы Европейского парламента и Совета Европейского союза № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, использующихся для научных целей.

Моделирование ИГМ осуществляли в условиях внутривенного тиопенталового наркоза ($40\text{--}50$ мг/кг) [7].

Тотальную ишемию головного мозга (ТИГМ) моделировали путем декапитации животных, субтотальную ишемию головного мозга (СИГМ) – путем одномоментной перевязки обеих общих сонных артерий (ОСА). Забор головного мозга осуществляли спустя 1 и 24 ч после декапитации. В предыдущих морфологических исследованиях головного мозга крыс при церебральной ИГМ были установ-

лены наиболее значимые различия именно в эти временные сроки [2].

Контрольную группу составили ложно оперированные крысы, аналогичные по полу и весу.

Для определения прооксидантно-антиоксидантного состояния головного мозга в его гомогенатах (20 % разведение в PBS (pH 7,2)) определяли активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) по содержанию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС), концентрации восстановленного глутатиона (GSH), общих тиоловых групп (SH) и активности глутатионпероксидазы (ГП).

ТБКРС возникают в организме при деградации полиненасыщенных жиров активными формами кислорода, служат маркерами активности ПОЛ и окислительного стресса.

Для определения содержания ТБКРС к исследуемому образцу 10 % гомогената головного мозга (0,3 мл) последовательно добавляли 2,4 мл 0,07 N раствора серной кислоты и 0,3 мл 10 % раствора фосфорновольфрамовой кислоты. К дважды отмытому, растворенному в 3,0 мл бидистиллированной воды осадку добавляли 1 мл 0,85 % водного раствора тиобарбитуровой кислоты (ТБК), растворенной в 25 мл уксусной кислоты с добавлением 5 мл H_2O . Цветная реакция протекала в герметично закрытых пробирках при температуре 96°C в течение 60 мин. После их охлаждения в воде в течение 5 мин определяли оптическую плотность отцентрифугированного супернатанта на спектрофотометре PV 1251C («Солар», Беларусь) при длинах волн 532 и 580 нм.

Концентрацию ТБКРС рассчитывали по формуле $\text{ТБКРС} = (E_{532} - E_{580}) / 0,156 \times K$, где E – экстинкция при соответствующих длинах волн, K – коэффициент разведения образца головного мозга (147,7).

Расчет концентрации ТБКРС осуществляли с использованием коэффициента поглощения для образующегося продукта $\epsilon_{532} = 1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ и выражали в наномоль на грамм белка (грамм ткани).

При измерении концентрации GSH к 1 мл 15 % гомогената головного мозга добавляли 0,2 мл 25 % трихлоруксусной кислоты, встряхивали и центрифугировали при 5000 об/мин

в течение 5 мин. К полученному супернатанту (0,2 мл) добавляли 1,2 мл 0,5 М фосфатного буфера (рН 7,8) и 50 мкл реактива Элмана. Концентрацию GSH рассчитывали с учетом коэффициента молярной экстинкции ($\epsilon_{412}=13600 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) путем определения оптической плотности исследуемых образцов при $\lambda=412 \text{ nm}$ на спектрофотометре PV 1251C.

Определение концентрации TSH осуществляли следующим образом. Добавляли 30 мкл 3 % раствора натриевой соли додецилсульфата к 60 мкл гомогената головного мозга, отбирали 25 мкл полученной смеси и соединяли с 1,2 мл 0,5 М фосфатного буфера (рН 7,8) и 50 мкл реактива Элмана, через 10 мин инкубации при комнатной температуре определяли оптическую плотность на спектрофотометре PV 1251C при $\lambda=412 \text{ nm}$ с учетом коэффициента молярной экстинкции. Коэффициент молярной экстинкции при определении содержания TSH составляет $13600 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Для измерения активности глутатионпероксидазы к 0,8 мл буфера Трис-НСI (рН 7,25), содержащего 0,012 М азида натрия, 0,001 М этилендиаминтетрауксусной кислоты и 4,8 мМ GSH, добавляли 0,1 мл гомогената головного мозга и 20 мМ трет-бутилгидропероксида, инкубировали 10 мин при температуре 37°C .

Реакцию останавливали путем добавления 0,02 мл раствора 25 % трихлоруксусной кислоты; для получения нулевой точки аналогичную процедуру проводили сразу после введения трет-бутилгидропероксида. Пробы центрифугировали (5000 об/мин, 5 мин), к 1 мл фосфатного буфера (рН 7,8) добавляли 30 мкл полученного супернатанта и 30 мкл реактива Элмана, измеряли оптическую плотность при $\lambda=412 \text{ nm}$ и $\lambda=700 \text{ nm}$.

В результате исследований получены количественные непрерывные данные. Так как в эксперименте использованы малые выборки, которые имели ненормальное распределение, анализ проводили методами непараметрической статистики с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Различия между группами считали достоверными при $p<0,05$ (тест Крускала – Уоллиса с поправкой Бонферони) [8–10].

Базовый прооксидантно-антиоксидантный статус коры головного мозга характеризовался параметрами, установленными в контрольной группе (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Показатели прооксидантно-антиоксидантного баланса головного мозга крыс с тотальной церебральной ишемией, Me (LQ; UQ)

Indicators of pro-oxidant-antioxidant balance in the brain of rats with total cerebral ischemia, Me (LQ; UQ)

Группа Group	SH, ммоль/л SH, mmol/L	GSH, ммоль/л GSH, mmol/L	ГП, ммоль/мин×л GP, mmol/min×L	ТБКРС, ммоль/л PRTBA, mmol/L
Контроль Control	5,5 (5,4; 5,6)	4,6 (4,4; 4,8)	70 (70; 72)	19,9 (13,8; 22,7)
ТИГМ 1 ч 1-hour TCI	1,0 (1,0; 1,1)*	1,1 (1,0; 1,2)*	0 (0; 0)*	12,3 (11,7; 14,1)
ТИГМ 1 сут 24-hour TCI	0,7 (0,6; 0,7)* +	0,5 (0,2; 0,7)* +	0 (0; 0)*	5,9 (2,1; 10,9)*

Примечание. * – различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с группой контроля, + – различия достоверны ($p<0,05$) по сравнению с 1-часовой ТИГМ.

Note. * – the differences are significant compared with the control group ($p<0.05$), + – the differences are significant compared with 1-hour TCI ($p<0,05$); GSH – reduced glutathione, GP – glutathione peroxidase, PRTBA – products that react with thiobarbituric acid, TCI – total cerebral ischemia.

По сравнению с уровнем группы контроля в группе 1-часовой ТИГМ отмечали статистически значимое уменьшение показателей неферментативных механизмов защиты: содержания общих SH-групп белков и глутатиона – на 82 (79; 87) % ($p < 0,05$), концентрации GSH – на 75 (71; 81) % ($p < 0,05$), а также нулевую активность глутатионпероксидазы, что указывает на несостоятельность антиоксидантных механизмов. Содержание ТБКРС не изменялось ($p > 0,05$), так как для его наработки необходим определенный уровень оксигенации.

При 1-суточной ТИГМ, по сравнению с группой контроля, произошло уменьшение содержания общих SH-групп белков и глутатиона на 88 (81; 91) % ($p < 0,05$), концентрации GSH на 87 (79; 92) % ($p < 0,05$). Активность глутатионпероксидазы была нулевой, как и в группе 1-часовой ТИГМ, что, возможно, связано с повреждением и инактивацией фермента активными формами кислорода. Содержание ТБКРС уменьшилось на 70 (65; 75) % ($p > 0,05$).

В условиях 1-суточной ТИГМ отмечено более значительное, чем при 1-часовой ТИГМ, уменьшение содержания общих SH-групп белков и глутатиона – на 34 (29; 38) % ($p < 0,05$), концентрации GSH – на 55 (48; 61) % ($p < 0,05$) и ТБКРС – на 53 (47; 59) % ($p < 0,05$).

Таким образом, по мере удлинения ишемического периода у крыс с ТИГМ происходит

усугубление нарушений показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса – уменьшение содержания общих SH-групп белков и глутатиона, концентрации GSH и активности ГП. Снижение содержания ТБКРС связано с отсутствием притока кислорода при тотальной ишемии головного мозга [11, 12].

Низкий уровень неферментативных и ферментативных механизмов защиты указывает на общее снижение функциональной активности нейронов и невозможность запуска компенсаторных механизмов при ТИГМ [13–15].

При изучении показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса головного мозга в группе 1-часовой СИГМ по сравнению с группой контроля отмечали уменьшение показателей неферментативных механизмов защиты: содержания общих SH-групп белков и глутатиона – на 56 (49; 61) % ($p < 0,05$), концентрации GSH – на 57 (51; 63) % ($p < 0,05$), повышение активности ГП – на 12 (9; 18) % ($p < 0,05$), увеличение содержания ТБКРС – на 32 (27; 38) % ($p < 0,05$), что отражало высокую напряженность ферментативных механизмов и являлось маркером окислительного стресса (табл. 2). Выбранные параметры позволяют оценить степень напряженности антиоксидантных систем головного мозга, а также активность окислительного стресса.

Таблица 2
Table 2

Показатели прооксидантно-антиоксидантного баланса головного мозга крыс с субтотальной церебральной ишемией, Me (LQ; UQ)

Indicators of pro-oxidant-antioxidant balance in the brain of rats with subtotal cerebral ischemia, Me (LQ; UQ)

Группа Group	SH, ммоль/л SH, mmol/L	GSH, ммоль/л GSH, mmol/L	ГП, ммоль/мин×л GP, mmol/min×L	ТБКРС, ммоль/л PRTBA, mmol/L
Контроль Control	5,5 (5,4; 5,6)	4,6 (4,4; 4,8)	70 (70; 72)	19,9 (13,8; 22,7)
СИГМ 1 ч 1-hour SCI	2,4 (2,3; 2,4)*	1,94 (1,7; 2,0)*	80 (80; 82)*	29,4 (28,7; 30,5)*
СИГМ 1 сут 24-hour SCI	1,0 (0,9; 1,1)* +	1,4 (1,3; 1,5)* +	18 (12; 18)* +	35,1 (34,3; 35,8)* +

Примечание. * – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля, + – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с 1-часовой СИГМ.

Note. * – the differences are significant compared with the control group ($p < 0,05$), + – the differences are significant compared with 1-hour SCI ($p < 0,05$); GSH – reduced glutathione, GP – glutathione peroxidase, PRTBA – products that react with thiobarbituric acid, SCI – subtotal cerebral ischemia.

При 1-суточной СИГМ по сравнению с группой контроля произошло уменьшение содержания общих SH-групп белков и глутатиона на 82 (77; 90) % ($p < 0,05$), концентрации GSH на 70 (68; 79) % ($p < 0,05$). Активность глутатионпероксидазы была ниже на 74 (67; 81) % ($p < 0,05$), а содержание ТБКРС – выше на 43 (37; 51) % ($p < 0,05$). Данные изменения свидетельствуют о выраженных оксидативных процессах, причем механизмы антиоксидантной защиты (снижение содержания SH, GSH, активности ГП) выражены слабо.

В условиях 1-суточной СИГМ отмечено более значительное, чем при 1-часовой СИГМ, уменьшение содержания общих SH-групп белков и глутатиона – на 58 (51; 64) % ($p < 0,05$), концентрации GSH – на 29 (19; 35) % ($p < 0,05$). Повысилось содержание ТБКРС на 17 (11; 23) % ($p < 0,05$), что указывает на большую активность окислительного стресса при 1-суточной СИГМ.

Изменения активности ГП были разнонаправленными: при 1-часовой СИГМ она повышалась на 12 (9; 18) % ($p < 0,05$) по отношению к уровню контроля, а при 1-суточной – снижалась на 74 (67; 81) % ($p < 0,05$).

По сравнению с показателями 1-часовой ТИГМ при 1-часовой СИГМ содержание общих SH-групп белков и глутатиона было больше на 60 (54; 65) % ($p < 0,05$), концентрация GSH выше на 42 (39; 56) % ($p < 0,05$). Повысилось содержание ТБКРС на 59 (51; 63) % ($p < 0,05$). По сравнению с показателями 1-суточной ТИГМ при 1-суточной СИГМ содержание общих SH-групп белков и глутатиона было больше на 36 (29; 45) % ($p < 0,05$), концентрация GSH выше на 63 (59; 75) % ($p < 0,05$). Возросло содержание ТБКРС на 83 (78; 91) % ($p < 0,05$). Активность ГП при ТИГМ была равна нулю.

Данные изменения свидетельствуют о меньшей выраженности окислительного стресса при СИГМ, чем при ТИГМ.

Таким образом, у крыс с СИГМ при продолжительности ишемического периода 1 сут отмечались более выраженные нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса (уменьшение содержания общих SH-групп белков и глутатиона, концентрации GSH и увеличение содержания ТБКРС), чем при 1-часовой СИГМ. Изменения активности глутатионпероксидазы были разнонаправленными: при 1-часовой СИГМ ее активность повышалась, а при 1-суточной – снижалась, что отражает усугубление дефицита антиоксидантных механизмов при данном способе моделирования церебральной ишемии.

Заключение. Полученные результаты соответствуют данным литературы, согласно которым окислительный стресс развивается вследствие дисбаланса между прооксидантами и антиоксидантами и избыточной продукции активных форм кислорода, которые вовлечены в патогенез ишемического повреждения головного мозга [16–18]. Из-за накопления недоокисленных продуктов углеводного, липидного и белкового обменов происходит избыточное образование ионов H^+ , возникает метаболический ацидоз. Ацидоз и дефицит макроэргов угнетают метаболические процессы и нарушают ионный транспорт, что приводит к пассивному оттоку ионов K^+ из клеток и притоку в нейроны ионов Na^+ , Ca^{++} и водорода. Вследствие накопления свободных ионов Ca^{++} запускается глутамат-кальциевый каскад, развивается отек клетки (глутаматная эксайтоксичность) с изменением физико-химических свойств мембран нейронов и сосудистого эндотелия [8, 9, 11, 19–22].

Таким образом, было установлено, что наиболее выраженные нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса наблюдаются при тотальной ишемии головного мозга продолжительностью 1 сут. Схожие, однако менее выраженные нарушения отмечаются при суточной субтотальной ишемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Chen H., Sun D. The role of Na-K-Cl co-transporter in cerebral ischemia. *Neurol. Res.* 2005; 27 (3): 280–286.

2. Максимович Н.Е., Бонь Е.И., Зиматкин С.М. Головной мозг крысы и его реакция на ишемию: монография. Гродно: ГрГМУ; 2020.
3. Clemens J.A. Cerebral ischemia: gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants. *Free Radic. Biol. Med.* 2000; 28: 1526–1531.
4. Réus G.Z. Relationship of Oxidative Stress as a Link between Diabetes Mellitus and Major Depressive Disorder. *Oxid Med Cell Longev.* URL: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/8637970/> (дата обращения: 20.01.2022). DOI: 10.1155/2019/8637970.
5. Su H. Oxidative Stress and Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1165: 585–604.
6. Taysi S. Oxidative/Nitrosative Stress and Preeclampsia. *Mini Rev Med Chem.* 2019; 19 (3): 178–193.
7. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Способы моделирования и морфофункциональные маркеры ишемии головного мозга. *Биомедицина.* 2018; 2.
8. Romano A.D. Oxidative stress and aging. *J. Nephrol.* 2010; 15: 29–33.
9. Saldmann F. The Naked Mole Rat: A Unique Example of Positive Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 2019: 5258–5265.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Москва: Медиа Сфера; 2003.
11. Guo M.F., Yu J.Z., Ma C.G. Mechanisms related to neuron injury and death in cerebral hypoxic ischaemia. *Folia Neuropathol.* 2011; 49 (2): 78–87.
12. Hauck A.K. Adipose oxidative stress and protein carbonylation. *J. Biol Chem.* 2019; 294 (4): 1083–1088.
13. Kaliannan K., Li X.Y., Wang B. Multiomic analysis in transgenic mice implicates omega-6/omega-3 fatty acid imbalance as a risk factor for chronic disease. *Commun Biology.* 2019; 2 (1): 276–280.
14. Khunt D., Shrivastava M., Polaka S. Role of Omega-3 Fatty Acids and Butter Oil in Targeting Delivery of Donepezil Hydrochloride Microemulsion to Brain via the Intranasal Route: a Comparative Study. *Pharmacology Scientific Technology.* 2020; 21 (2): 45–50.
15. Gao Q. Oxidative Stress and Autophagy. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1206: 179–198.
16. Bissinger R. Oxidative stress, eryptosis and anemia: a pivotal mechanistic nexus in systemic diseases. *FEBS J.* 2019; 286 (5): 826–854.
17. Stevens J.L., Feelisch M., Martin D.S. Perioperative Oxidative Stress: The Unseen Enemy. *Anesth Analg.* 2019; 129 (6): 1749–1760.
18. Бутин А.А. Закономерности изменений сосудисто-капиллярной сети коры большого мозга в ответ на острую церебральную ишемию. *Омский научный вестник.* 2004; 26: 46–57.
19. Барковский Е.В. Современные проблемы биохимии: методы исследований. Минск: Вышэйшая школа; 2013.
20. Sofia Orellana-Urzuu, Ignacio Rojas, Lucas Libano, Ramon Rodrigo. Pathophysiology of Ischemic Stroke: Role of Oxidative Stress. *Curr Pharm Des.* 2020; 26 (34): 4246–4260.
21. Allen C.L., Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int J Stroke.* 2009; 4 (6): 461–470.
22. Ramon Rodrigo, Rodrigo Fernandez-Gajardo, Rodrigo Gutiérrez, Jose Manuel Matamala, Rodrigo Carrasco, Andres Miranda-Merchak, Walter Feuerhake. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013; 12 (5): 698–714.

Поступила в редакцию 11.04.2022; принята 14.08.2022.

Авторский коллектив

Бонь Елизавета Игоревна – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: asphodela@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-0838>.

Максимович Наталия Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: mne@grsmu.by, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-9513>.

Дремза Иосиф Карлович – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: idremza@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2971-0167>.

Носович Мирослав Алексеевич – студент, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: miroslavnosovich@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0090-7254>.

Храповицкая Ксения Александровна – студентка, УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80; e-mail: ksenia1999pq@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-7915>.

Образец цитирования

Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Дремза И.К., Носович М.А., Храповицкая К.А. Характеристика нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса у крыс с ишемией головного мозга. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 3: 97–105. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-3-97-105.

DISTURBANCE OF PRO-OXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN RATS WITH CEREBRAL ISCHEMIA

E.I. Bon', N.Ye. Maksimovich, I.K. Dremza, M.A. Nosovich, K.A. Khrapovitskaya

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Excess of reactive oxygen can lead to membrane damage, accumulation of lipid, protein, and nucleic acid oxidation products, deficiency of reduced pyridine nucleotides and phospholipids of mitochondrial membranes, and then to electrolyte imbalance, mitochondrial swelling, uncoupling of oxidation and phosphorylation processes, and ischemic neuronal death. Thus, the study of oxidative stress and antioxidant system activity is relevant.

The aim of the study is to examine the changes in the pro-oxidant-antioxidant balance in rats with ischemic brain damage of different degrees of severity (subtotal and total cerebral ischemia).

Materials and Methods. The experiments were performed on 30 male outbred white rats weighing 260±20 g in compliance with the requirements of the Directive of the European Parliament and the Council of the European Union No. 2010/63/EU of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

Results. A more significant decrease in the content of total SH-groups of proteins and glutathione (by 58 (51; 64) % ($p<0.05$)), and GSH concentration (by 29 (19; 35) % ($p<0.05$)) was observed under 24-hour subtotal brain ischemia (SBI) compared with 1-hour SBI. Changes in the glutathione peroxidase activity were multidirectional: in 1-hour SBI, the activity increased by 12 (9; 18) % ($p<0.05$) compared to the control level, and in 24-hour SBI, it decreased by 74 (67; 81) % ($p<0.05$). In 1-hour SBI, the content of total SH-groups of proteins and glutathione was higher by 60 (54; 65) % ($p<0.05$), and GSH concentration was higher by 42 (39; 56) % ($p<0.05$) compared with 1-hour total brain ischemia (TBI). The content of products that react with thiobarbituric acid increased by 59 (51; 63) % ($p<0.05$). In 24-hour SBI, the content of total SH-groups of proteins and glutathione was higher by 36 (29; 45) % ($p<0.05$), and GSH concentration was higher by 63 (59; 75) % ($p<0.05$) compared with 24-hour TBI. The content of products that react with thiobarbituric acid increased by 83 (78; 91) % ($p<0.05$). The glutathione peroxidase activity in TBI was equal to zero.

Conclusions. Thus, the most pronounced disturbances in the pro-oxidant-antioxidant balance were observed in 24-hour TBI. Similar, but less pronounced disturbances were observed in 24-hour SBI.

Key words: cerebral ischemia, pro-oxidant-antioxidant balance, oxidative stress.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Chen H., Sun D. The role of Na-K-Cl co-transporter in cerebral ischemia. *Neurol. Res.* 2005; 27 (3): 280–286.

2. Maksimovich N.Ye., Bon' E.I., Zimatkin S.M. *Golovnoy mozg krysy i ego reaktsiya na ishemiyu*: monografiya [Rat brain and its response to ischemia: Monograph]. Grodno: GrGMU; 2020 (in Russian).
3. Clemens J.A. Cerebral ischemia: gene activation, neuronal injury, and the protective role of antioxidants. *Free Radic. Biol. Med.* 2000; 28: 1526–1531.
4. Réus G.Z. Relationship of Oxidative Stress as a Link between Diabetes Mellitus and Major Depressive Disorder. *Oxid Med Cell Longev.* Available at: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/8637970/> (accessed: January 20, 2022). DOI: 10.1155/2019/8637970.
5. Su H. Oxidative Stress and Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1165: 585–604.
6. Taysi S. Oxidative/Nitrosative Stress and Preeclampsia. *Mini Rev Med Chem.* 2019; 19 (3): 178–193.
7. Bon' E.I., Maksimovich N.Ye. Sposoby modelirovaniya i morfofunktsional'nye markery ishemii golovnogo mozga [Methods of modeling and morphofunctional markers of cerebral ischemia]. *Biomeditsina.* 2018; 2 (in Russian).
8. Romano A.D. Oxidative stress and aging. *J. Nephrol.* 2010; 15: 29–33.
9. Saldmann F. The Naked Mole Rat: A Unique Example of Positive Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 2019: 5258–5265.
10. Rebrova O.Yu. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm Statistica* [Statistical analysis of medical data. Application of the package Statistica]. Moscow: Media Sfera; 2003 (in Russian).
11. Guo M.F., Yu J.Z., Ma C.G. Mechanisms related to neuron injury and death in cerebral hypoxic ischaemia. *Folia Neuropathol.* 2011; 49 (2): 78–87.
12. Hauck A.K. Adipose oxidative stress and protein carbonylation. *J. Biol Chem.* 2019; 294 (4): 1083–1088.
13. Kaliannan K., Li X.Y., Wang B. Multiomic analysis in transgenic mice implicates omega-6/omega-3 fatty acid imbalance as a risk factor for chronic disease. *Commun Biology.* 2019; 2 (1): 276–280.
14. Khunt D., Shrivastava M., Polaka S. Role of Omega-3 Fatty Acids and Butter Oil in Targeting Delivery of Donepezil Hydrochloride Microemulsion to Brain via the Intranasal Route: a Comparative Study. *Pharmacology Scientific Technology.* 2020; 21 (2): 45–50.
15. Gao Q. Oxidative Stress and Autophagy. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1206: 179–198.
16. Bissinger R. Oxidative stress, eryptosis and anemia: a pivotal mechanistic nexus in systemic diseases. *FEBS J.* 2019; 286 (5): 826–854.
17. Stevens J.L., Feelisch M., Martin D.S. Perioperative Oxidative Stress: The Unseen Enemy. *Anesth Analg.* 2019; 129 (6): 1749–1760.
18. Butin A.A. Zakonomernosti izmeneniy sosudisto-kapillyarnoy seti kory bol'shogo mozga v otvet na ostruyu tserebral'nuyu ishemiyu [Patterns of changes in the vascular-capillary network of the cerebral cortex in response to acute cerebral ischemia]. *Omskiy nauchnyy vestnik.* 2004; 26: 46–57 (in Russian).
19. Barkovskiy E.V. *Sovremennye problemy biokhimii: metody issledovaniy* [Modern problems of biochemistry: Research methods]. Minsk: Vysheyshaya shkola; 2013 (in Russian).
20. Sofia Orellana-Urzuza, Ignacio Rojas, Lucas Libano, Ramon Rodrigo. Pathophysiology of Ischemic Stroke: Role of Oxidative Stress. *Curr Pharm Des.* 2020; 26 (34): 4246–4260.
21. Allen C.L., Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke. *Int. J. Stroke.* 2009; 4 (6): 461–470.
22. Ramon Rodrigo, Rodrigo Fernandez-Gajardo, Rodrigo Gutiérrez, Jose Manuel Matamala, Rodrigo Carasco, Andres Miranda-Merchak, Walter Feuerhake. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013; 12 (5): 698–714.

Received 11 April 2022; accepted 14 August 2022.

Information about the authors

Bon' Elizaveta Igorevna, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: asphodela@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-0838>.

Maksimovich Nataliya Evgen'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: mne@grsmu.by, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-9513>.

Dremza Iosif Karlovich, Candidate of Sciences (Biology), Associate Professor, Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: idremza@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2971-0167>.

Nosovich Miroslav Alekseevich, Student, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: miroslavnosovich@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0090-7254>.

Khrapovitskaya Kseniya Aleksandrovna, Student, Grodno State Medical University. 230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorky St., 80; e-mail: ksenia1999pq@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7580-7915>.

For citation

Bon' E.I., Maksimovich N.Ye., Dremza I.K., Nosovich M.A., Khrapovitskaya K.A. Kharakteristika narusheniy prooksidantno-antioksidantnogo balansa u kryss s ishemiey golovnogo mozga [Disturbance of prooxidant-antioxidant balance in rats with cerebral ischemia]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022; 3: 97–105. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-3-97-105 (in Russian).