

**ГЕПАТОСПЕЦИФІЧНІ ПРОЯВИ ПОРУШЕНЬ У СИСТЕМІ
ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНЕ ОКИСНЕННЯ-АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ
У ЩУРІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ, УСКЛАДНЕНИМ ІШЕМІЄЮ-
РЕПЕРФУЗІЄЮ ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

М. А. Повар

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»,
м. Чернівці, Україна

Ключові слова:

цукровий діабет,
ішемія-реперфузія
головного мозку,
печінка, оксидативний
стрес.

Буковинський медич-
ний вісник. Т.21, № 4
(84). С. 99-106

DOI:

10.24061/2413-0737.
XXI.4.84.2017.129

E-mail:

[poavar.miroslava@bsmu.
edu.ua](mailto:poavar.miroslava@bsmu.edu.ua)

Резюме. Гіпоксія головного мозку призводить до суттєвих пато-гістологічних змін у печінці, які стають причиною порушення її функціонального стану. Метаболічні порушення при цукровому діабеті також спричиняють пошкодження печінки, тому логічно очікувати, що ускладнення діабету ішемією-реперфузією головного мозку мають поглибити морфофункціональні зміни в цьому органі. Однак ми не знайшли в літературі досліджень подібного спрямування.

Мета роботи — дослідити прояви оксидативного та нітрозативного стресу в печінці щурів із цукровим діабетом, ускладненим ішемією-реперфузією головного мозку.

Матеріал і методи. У гомогенатах печінки щурів із цукровим діабетом вивчали вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, метаболітів оксиду азоту та активність антиоксидантних ферментів. Цукровий діабет моделювали однократним внутрішньочеревним введенням стрептозотоцину (Sigma, США, 60 мг /кг). Результати оцінювали після 20-хвилинної каротидної ішемії з одногодинною реперфузією та на 12-ту добу постішемичного періоду.

Результати. У печінці щурів без ЦД 20-хвилинна каротидна ішемія з одногодинною реперфузією за змінами вмісту продуктів ліпопероксидації та активності антиоксидантних ферментів призводить до депресії системи ліпопероксидація-антиоксидантний захист. На 12-ту добу спостереження в цьому органі зростання вмісту дієнових кон'югатів відбувається на фоні підвищення активності супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази, що в цілому свідчить про компенсаторний характер реакції системи ліпопероксидація-антиоксидантний захист. У печінці тварин цієї групи показники окиснювальної модифікації білків та метаболізму оксиду азоту в ранньому постішемичному періоді залишаються без змін, а на 12-ту добу спостереження — зростають, що підтверджує наявність у цей період оксидативного та нітрозативного стресу. У печінці тварин із цукровим діабетом реакція всіх зазначених вище біохімічних показників відсутня як у ранньому, так і в пізньому постішемичних періодах.

Висновок. Відсутність у печінці тварин із цукровим діабетом реакції показників ліпопероксидації, окиснювальної модифікації білків, метаболізму оксиду азоту та активності ферментів антиоксидантного захисту як у ранньому, так і в пізньому постішемичних періодах характеризує ареаактивність цих біохімічних

Оригінальні дослідження

показників відносно ішемії-реперфузії головного мозку.

Ключевые

слова: сахарный диабет, ишемия-реперфузия головного мозга, печень, оксидативный стресс.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 4 (84). С. 99-106

ГЕПАТОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ-АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА У КРЫС С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ИШЕМИЕЙ-РЕПЕРФУЗИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М.А. Повар

Резюме. Гипоксия головного мозга приводит к существенным патогистологическим изменениям в печени с нарушением ее функционального состояния. Метаболические нарушения при сахарном диабете тоже вызывают повреждения печени, поэтому логично ожидать, что осложнение диабета ишемией-реперфузией головного мозга должны усугубить морфофункциональные изменения в этом органе. Однако мы не нашли в литературе исследований подобного направления.

Цель работы — исследовать проявления оксидативного и нитрозативного стресса в печени крыс с сахарным диабетом, осложненным ишемией-реперфузией головного мозга.

Материал и методы. В гомогенатах печени крыс с сахарным диабетом изучали содержание продуктов перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков, метаболитов оксида азота и активность антиоксидантных ферментов. Сахарный диабет моделировали однократным внутрибрюшным введением стрептозотоцина (Sigma, США, 60 мг/кг). Результаты оценивали после 20-минутной каротидной ишемии с одночасовой реперфузией и на 12-е сутки постишемического периода.

Результаты. В печени крыс без сахарного диабета 20-минутная каротидная ишемия с одночасовой реперфузией, судя по изменениям содержания продуктов липопероксидации, и активности антиоксидантных ферментов приводит к депрессии системы липопероксидация-антиоксидантная защита. На 12-е сутки наблюдения в этом органе увеличение содержания диеновых конъюгатов происходит на фоне повышения активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, что в целом свидетельствует о компенсаторном характере реакции системы липопероксидация-антиоксидантная защита. В печени животных этой группы показатели окислительной модификации белков и метаболизма оксида азота в раннем постишемическом периоде остаются без изменений, а на 12-е сутки наблюдения — повышаются, что подтверждает наличие в этот период оксидативного и нитрозативного стресса. В печени животных с сахарным диабетом реакция всех указанных выше биохимических показателей отсутствует как в раннем, так и в позднем постишемическом периодах.

Вывод. Отсутствие в печени животных с сахарным диабетом реакции показателей липопероксидации, окислительной модификации белков, метаболизма оксида азота и активности ферментов антиоксидантной защиты как в раннем, так и в позднем постишемическом периодах характеризует ареактивность этих

биохимических показателей относительно ишемии-реперфузии головного мозга.

Key words: *diabetes mellitus, cerebral ischemia-reperfusion, liver, oxidative stress.*

Bukovinian Medical Herald. V.21, № 4 (84). P. 99-106

HEPATOSPECIFIC SIGNS OF DISORDERS IN THE FREE RADICAL OXIDATION-ANTIOXIDATION DEFENSE SYSTEM IN RATS WITH DIABETES MELLITUS AGGRAVATED BY CEREBRAL ISCHEMIA-REPERFUSION

M.A. Povar

Abstract. *Cerebral hypoxia results in considerable pathological-histological changes in the internal organs with disorders of their functional state. In case of diabetes mellitus metabolic disorders cause liver damage as well, therefore diabetes aggravated by cerebral ischemia-reperfusion should logically make morphofunctional changes in this organ worse.*

Objective of the study: *to examine the signs of oxidative and nitrosative stress in the liver of rats with diabetes mellitus aggravated by cerebral ischemia-reperfusion.*

Material and methods. *The content of the products of lipid peroxide oxidation, oxidative protein modification, metabolites of nitrogen oxide and activity of antioxidant enzymes were investigated in the liver homogenates of rats. Diabetes mellitus was simulated by means of a single intraperitoneal injection of streptozotocin (Sigma, USA, 60 mg/kg). The results were assessed after 20-minute carotid ischemia with one hour reperfusion and on the 12th day of post-ischemic period.*

Results. *According to the changes in the content of lipid peroxidation products and activity of antioxidant enzymes 20-minute carotid ischemia with one hour reperfusion results in the depression in the lipoperoxidation-antioxidation defense system. On the 12th day of the experiment the content of diene conjugates in this organ increases against the background of an increased activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase which, in general, is indicative of a compensatory character of the reaction of the lipid peroxidation-antioxidant defense system. The indices of oxidation protein modification and nitrogen oxide metabolism during the early post-ischemic period remain without changes in the liver of animals from this group, and they increase on the 12th day of the experiment, which is indicative of the availability of oxidative and nitrosative stress during this period. In the liver of animals with diabetes mellitus the reaction of all the mentioned indices is absent both during early and late post-ischemic periods.*

Conclusion. *The lack of the signs of lipid peroxidation, protein oxidative modification, nitrogen oxide metabolism and activity of antioxidant defense in the liver of animals with diabetes mellitus both during early and late post-ischemic periods is indicative of areactivity of these biochemical indices concerning cerebral ischemia-reperfusion.*

Вступ. Згідно з оцінкою експертів ВООЗ до 2030 року цукровий діабет (ЦД) посяде сьоме місце серед провідних причин смерті [1]. До найбільш небезпечних ускладнень ЦД, що ста-

ють причиною глибокої інвалідизації або смерті хворих, відносять гострі порушення мозкового кровообігу ішемічного генезу [2, 3], які за наявності цієї патології трапляються в декілька

Оригінальні дослідження

разів частіше, ніж за її відсутності [4, 5]. Причини обтяженого перебігу ішемії-реперфузії головного мозку на тлі ЦД продовжують активно вивчатися, і цілком закономірно, що найбільш дослідженим при такій поєднаній патології є патогенез ушкодження головного мозку, однак поза увагою дослідників цієї проблеми залишаються механізми порушення морфофункціонального стану паренхіматозних органів, вивченню яких присвячено лише поодинокі роботи [6, 7]. Однак відомо, що навіть нетривалі гіпоксичні стани головного мозку призводять до суттєвих патогістологічних змін у внутрішніх органах, які стають причиною порушення їх функціонального стану і потребують корекції [7, 8]. Найбільш постійні і тривалі зміни відбуваються в печінці, аж до загибелі окремих клітин або їх груп [9-11]. Ініціацію цих змін відносять на рахунок перерозподілу при ішемії мозку кровотоку та кисню в організмі на користь головного мозку, за рахунок чого знижується парціальний тиск кисню в органах черевної порожнини, зокрема, в печінці [10].

З іншого боку, загальновідомим є факт, що метаболічні порушення при цукровому діабеті спричиняють пошкодження печінки [12-14], тому логічно очікувати, що ускладнення діабету ішемією-реперфузією головного мозку мають поглибити морфофункціональні зміни в цьому органі. Однак ми не знайшли в літературі досліджень подібного спрямування.

Мета роботи — дослідити прояви оксидативного та нітрозативного стресу в печінці щурів із цукровим діабетом, ускладненим ішемією-реперфузією головного мозку.

Матеріал і методи. У дослідях використано нелінійних білих лабораторних самців-щурів. Цукровий діабет моделювали однократним внутрішньочеревним введенням стрептозотоцину (Sigma, США, 60 мг на 1 кг маси тіла) [6]. Рівень глікемії визначали глюкозооксидазним методом. Тривалість діабету становила чотири місяці. У частини контрольних щурів моделювали неповну глобальну ішемію мозку шляхом двобічного кліпсування загальних сонних артерій протягом 20 хв. Результати оцінювали після 20-хвилинної каротидної ішемії з одноденною реперфузією та на 12-ту добу постішемичного періоду.

Контролем слугували несправжньооперовані щури без та із цукровим діабетом, у котрих здійснювали всі маніпуляції до етапу припинення кровотоку по сонних артеріях. Евтаназію тварин виконували декапітацією під наркозом.

У гомогенатах печінки визначали вміст дієнових кон'югатів (ДК), малонового альдегіду (МА), продуктів окиснювальної модифікації біл-

ків (ОМБ) нейтрального й основного характеру, вміст метаболітів оксиду азоту [7]. Стан антиоксидантного захисту оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ) та глутатіонпероксидази (ГПО) [15].

Результати досліджень опрацьовано за допомогою пакета прикладних програм "Statistica ("Statsoft", США). За тестом Шапіро-Уїлка групи порівняння мали нормальний розподіл. Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних виборок. Відмінності вважали достовірними при вірогідності нульової гіпотези менше 5% ($p < 0,05$).

Усі експериментальні дослідження та евтаназія тварин проводилися з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985).

Результати дослідження та їх обговорення. Як свідчать дані табл. 1, у печінці тварин без цукрового діабету 20-хвилинна ішемія з одноденною реперфузією спричинила зниження вмісту ДК, МА та КТ порівняно з цими показниками в щурів групи контролю на 21, 27% та 18% відповідно. На 12-ту добу ішемічно-реперфузійного періоду в цьому органі за відсутності діабету відбулося зростання вмісту ДК на 39% стосовно показника у тварин контрольної групи та на 76% — стосовно раннього постішемичного періоду. Крім того, у цей період стосовно показників у групі контролю зросла активність СОД та ГПО на 21 та 33% і знизилася активність КТ на 14%; активність перших двох зазначених антиоксидантних ферментів зросла також стосовно раннього постішемичного періоду на 27 та 49%. Отже, можна зазначити, що вже після 20-хвилинної ішемії головного мозку з одноденною реперфузією наявна реакція системи ліпопероксидація-антиоксидантний захист печінки з ознаками зниження рівня її функціональної активності, який на 12-ту добу спостереження змінюється активацією компонентів цієї системи. Паралельне зростання як вмісту ДК, так і активності антиоксидантних ферментів свідчить про компенсаторний характер цієї реакції.

У печінці щурів із ЦД встановлено нижчі, ніж у тварин групи контролю, рівні ДК, МА, активність СОД, КТ та ГПО на 26, 31, 27, 31% та 27% відповідно. Такі зміни можуть свідчити про виснаження в цей термін діабету проокисно-антиоксидантних резервів печінки. Ця точка зору підтверджується при моделюванні в щурів із ЦД ішемії-реперфузії головного мозку — як у ранньому, так і в пізньому ішемічно-реперфу-

Таблиця 1

Показники інтенсивності ліпопероксидації та активності ферментів антиоксидантного захисту в печінці щурів з експериментальним цукровим діабетом у динаміці неповної глобальної ішемії-реперфузії головного мозку ($M \pm m$, $n=11$)

Група спостереження	ДК (нмоль/мг білка)	МА (нмоль/мг білка)	СОД (од/хв мг білка)	КТ (мкмоль/мг білка)	ГПО (нмольG-SH хв мг білка)
Контроль	2,14±0,13	0,810±0,039	13,18±0,85	46,81±2,41	0,571±0,027
Ішемія 20 хв / реперфузія 1 год	1,69±0,16 $p < 0,05$	0,674±0,043 $p < 0,05$	12,55±1,26	38,49±2,38 $p < 0,05$	0,511±0,040
12-та доба постішемичного періоду	2,98±0,21 $p < 0,01$ $p_1 < 0,005$	0,759±0,037	15,98±0,86 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	40,47±1,38 $p < 0,05$	0,762±0,037 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Діабет	1,58±0,15 $p < 0,05$	0,561±0,051 $p < 0,005$	9,57±0,75 $p < 0,01$	32,36±2,18 $p < 0,001$	0,416±0,040 $p < 0,01$
Діабет та ішемія 20 хв реперфузія / 1 год	1,78±0,29	0,644±0,046	10,67±1,25	36,51±3,52	0,448±0,039
Діабет та ішемія-реперфузія 12 діб	1,86±0,16	0,598±0,036	8,75±1,55	29,98±1,38	0,337±0,045

Примітка. Тут та в наступній таблиці: вірогідність різниці порівняно з: p – контролем; p_1 – ішемією-реперфузією (20 хв / 1 год) у контрольних тварин

Таблиця 2

Уміст продуктів окиснювальної модифікації білків у печінці щурів із цукровим діабетом, ускладненим неповною глобальною ішемією-реперфузією головного мозку ($M \pm m$, $n=11$)

Група спостереження	Уміст метаболітів NO (NOx, мкмоль/л)	Уміст альдегідо- та кетоніохідних	
		нейтрального характеру (о.о.г/г білка, 370 нм)	основного характеру (о.о.г/г білка, 420 нм)
Контроль	81,88±3,78	35,39±1,51	17,83±0,54
Ішемія-реперфузія головного мозку (20 хв/ 1 год)	80,18±4,23	35,09±2,83	16,95±0,82
Ішемія-реперфузія головного мозку (12 діб)	92,12±2,16 $p < 0,05$ $p_1 < 0,01$	39,52±0,98 $p < 0,05$	19,81±0,31 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$
Діабет	93,89±2,29 $p < 0,01$	29,92±2,31	15,47±0,81 $p < 0,05$
Діабет та ішемія-реперфузія головного мозку (20 хв/1 год)	93,27±6,89	32,57±6,23	17,47±2,78
Діабет та ішемія-реперфузія головного мозку (12 діб)	89,65±1,87	28,45±0,71	16,44±1,48

Оригінальні дослідження

зійних періодах не виявлено достовірних змін досліджених показників ліпопероксидації та антиоксидантного захисту щодо таких у тварин із діабетом, неускладненим ішемією-реперфузією мозку.

Результати дослідження вмісту продуктів ОМБ та метаболітів оксиду азоту в печінці тварин різних експериментальних груп наведені в таблиці 2.

Показано, що в печінці тварин без ЦД після 20-хвилинної ішемії з одногодинною реперфузією достовірних змін зазначених показників не виявлено. На 12-ту добу ішемічно-реперфузійного періоду стосовно показників у тварин групи контролю в цьому органі зріс вміст продуктів ОМБ нейтрального та основного характеру на 12% та 11% відповідно, а також вміст метаболітів монооксиду нітрогену на 12%, що є свідченням оксидативного та нітрозативного стресу. Динаміки вмісту продуктів ОМБ нейтрального характеру не виявлено, а вміст продуктів основного характеру та метаболітів оксиду азоту виявився вищим на 17% та 15% стосовно раннього терміну спостереження.

У печінці щурів із діабетом виявлено нижчий, ніж у тварин групи контролю, вміст продуктів ОМБ нейтрального та основного характеру (на 23% та 15%) та вищий вміст метаболітів оксиду азоту (на 15%).

Достовірної реакції зазначених показників у щурів із діабетом за умов раннього та пізнього ішемічно-реперфузійних періодів не виявлено.

У сукупності ці результати свідчать, що цукровий діабет усуває реакцію всіх досліджених показників печінки на ішемію-реперфузію головного мозку. Причини такої «біохімічної ареактивності» потребують дослідження, але можна припустити, що в її основі лежить виснаження метаболічних резервів основним захворюванням.

Висновки

1. У печінці щурів без цукрового діабету 20-хвилинна каротидна ішемія з одногодинною реперфузією за змінами вмісту продуктів ліпопероксидації та активності антиоксидантних ферментів призводить до депресії системи ліпопероксидація-антиоксидантний захист. На 12-ту добу спостереження в цьому органі зростання вмісту дієнових кон'югатів відбувається підвищення активності супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази, що в цілому свідчить про компенсаторний характер реакції цієї системи.

2. Показники окиснювальної модифікації білків та метаболізму оксиду азоту в печінці тварин без діабету в ранньому постішемічному періоді залишаються без змін, а на 12-ту добу спостереження — зростають, що підтверджує наявність

у цей період оксидативного та нітрозативного стресу.

3. За наявності цукрового діабету реакція всіх зазначених вище показників у печінці відсутня як у ранньому, так і в пізньому постішемічних періодах, що характеризує ареактивність цих біохімічних параметрів відносно ішемії-реперфузії головного мозку.

Перспективи подальших досліджень

Планується вивчення показників функціонального стану печінки у тварин зазначених експериментальних груп.

Список літератури

1. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. [Internet]. Brussels; 2015 [cited 2017 Jul 9]. 144 p. Available from: http://www.oedg.at/pdf/1606_IDF_Atlas_2015_UK.pdf.
2. Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, Singhal AB. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. *JAMA Neurol.* 2013 Jan;70(1):51-7. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.575.
3. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, et al. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014 Jan;45(1):315-53. doi: 10.1161/01.str.0000437068.30550.cf.
4. Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, Yamashiro K, Tanaka Y, Shimura H, et al. Impact of diabetes and prediabetes on the short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2013 Sep 15;332(1-2):45-50. doi: 10.1016/j.jns.2013.06.010.
5. Lindley RI, Wardlaw JM, Whiteley WN, Cohen G, Blackwell L, Murray GD, et al. Alteplase for acute ischemic stroke: outcomes by clinically important subgroups in the Third International Stroke Trial. *Stroke.* 2015 Mar;46(3):746-56. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006573.
6. Ткачук СС, Гавалешко ВП. Вплив неповної глобальної ішемії головного мозку на динаміку вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків та метаболітів монооксиду нітрогену в нирках і міокарді щурів зі стрептозототин-індукованим діабетом. Клінічна та експериментальна патологія. 2012; XI(3):117-20.
7. Гавалешко ВП. Гістологічні зміни в нирках при експериментальному цукровому діабеті, ускладненому неповною глобальною ішемією-реперфузією головного мозку. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2012;11(3):62-5.
8. Ткачук ОВ, Ткачук СС, Гавалешко ВП. Структурна реакція міокарда у щурів зі стрептозототин-індукованим діабетом, ускладненим неповною глобальною ішемією-реперфузією головного мозку. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2013;12(2):48-53.
9. Рузиев АШУ, Муротов ОУ, Ибрагимов УК. Антиоксидантная система субклеточных фракций печени при экспериментальном инсульте. Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. 2013;5(15):122-26.
10. Muscari A, Collini A, Fabbri E, Giovagnoli M, Napoli C, Rossi V, et al. Changes of liver enzymes and bilirubin during ischemic stroke: mechanisms and possible

- significance. *BMC Neurol.* 2014 Jun 6;14:122. doi: 10.1186/1471-2377-14-122.
11. Сайфиева ХД, Ибрагимов УК. Морфологические изменения в печени при экспериментальном инсульте. *Вестник РГМУ. Журнал Всероссийского Государственного медицинского университета.* 2009;3:65-6.
 12. Sharma P, Bodhankar SL, Thakurdesai PA. Protective effect of aqueous extract of *Feronia elephantum correa* leaves on thioacetamide induced liver necrosis in diabetic rats. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012 Sep;2(9):691-5. doi: 10.1016/S2221-1691(12)60211-1.
 13. Kohl T, Gehrke N, Schad A, Nagel M, Wörns MA, Sprinzl MF, et al. Diabetic liver injury from streptozotocin is regulated through the caspase-8 homolog cFLIP involving activation of JNK2 and intrahepatic immunocompetent cells. *Cell Death Dis.* 2013 Jul; 4(7): e712. doi: 10.1038/cddis.2013.228.
 14. Simões C, Domingues P, Ferreira R, Amado F, Duarte JA, Vitorino R, et al. Remodeling of liver phospholipidomic profile in streptozotocin-induced diabetic rats. *Arch Biochem Biophys.* 2013 Oct 15;538(2):95-102. doi: 10.1016/j.abb.2013.07.029.
 15. Магальяс ВМ, Міхеев АО, Роговий ЮЄ. Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. Чернівці; 2001. 42 с.
- References:**
1. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. [Internet]. Brussels; 2015 [cited 2017 Jul 9]. 144 p. Available from: http://www.oedg.at/pdf/1606_IDF_Atlas_2015_UK.pdf
 2. Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, Singhal AB. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. *JAMA Neurol.* 2013 Jan;70(1):51-7. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.575.
 3. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, et al. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014 Jan;45(1):315-53. doi: 10.1161/01.str.0000437068.30550.cf.
 4. Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, Yamashiro K, Tanaka Y, Shimura H, et al. Impact of diabetes and prediabetes on the short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2013 Sep 15;332(1-2):45-50. doi: 10.1016/j.jns.2013.06.010.
 5. Lindley RI, Wardlaw JM, Whiteley WN, Cohen G, Blackwell L, Murray GD, et al. Alteplase for acute ischemic stroke: outcomes by clinically important subgroups in the Third International Stroke Trial. *Stroke.* 2015 Mar;46(3):746-56. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006573.
 6. Tkachuk SS, Havaleshko VP. Vplyv nepovnoyi hlobal'noyi ishemiyi holovnoho mozku na dynamiku vmistu produktiv oksyenuval'noyi modyfikatsiyi bilkiv ta metabolitiv monooksydu nitrohenu v nyrkakh i miokardi shchuriv zi streptozototsyn-indukovanyim diabetom [Impact of incomplete global cerebral ischemia on dynamics of products oxidative modification of proteins and nitric oxide metabolites contents in the kidneys and myocardium of rats with streptozotocin-induced diabetes]. *Klinichna ta eksperymental'na patolohiya.* 2012; XI(3):117-20. (in Ukrainian).
 7. Havaleshko VP. Histolohichni zminy v nyrkakh pry eksperymental'nomu tsukrovomu diabeti, uskladnenomu nepovnoyu hlobal'noyu ishemiyeyu-reperfuziyeyu holovnoho mozku [Histologic changes in the kidneys in experimental diabetes mellitus complicated by incomplete global ischemia-reperfusion of the brain]. *Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya.* 2012;11(3):62-5. (in Ukrainian).
 8. Tkachuk OV, Tkachuk SS, Havaleshko VP. Strukturna reaktsiya miokarda u shchuriv zi streptozototsyn-indukovanyim diabetom, uskladnenym nepovnoyu hlobal'noyu ishemiyeyu-reperfuziyeyu holovnoho mozku [Structural myocardial response in streptozotocin-induced diabetes rats obstructed by incomplete global ischemia-reperfusion of the brain]. *Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya.* 2013;12(2):48-53. (in Ukrainian).
 9. Ruziev ASH, Murotov OU, Ibragimov UK. Antioksidantnaya sistema subkletochnykh fraktsiy pecheni pri jeksperimental'nom insul'te [Antioxidant system of subcellular fraction of hepatocytes after experimental stroke]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta.* 2013;5(15):122-26. (in Russian).
 10. Muscari A, Collini A, Fabbri E, Giovagnoli M, Napoli C, Rossi V, et al. Changes of liver enzymes and bilirubin during ischemic stroke: mechanisms and possible significance. *BMC Neurol.* 2014 Jun 6;14:122. doi: 10.1186/1471-2377-14-122.
 11. Sajfиеva HD, Ibragimov UK. Morfologicheskie izmeneniya v pecheni pri jeksperimental'nom insul'te [Morphological changes in the liver during experimental stroke]. *Vestnik RGMU. Zhurnal Vserossijskogo Gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2009;3:65-6. (in Russian).
 12. Sharma P, Bodhankar SL, Thakurdesai PA. Protective effect of aqueous extract of *Feronia elephantum correa* leaves on thioacetamide induced liver necrosis in diabetic rats. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012 Sep;2(9):691-5. doi: 10.1016/S2221-1691(12)60211-1.
 13. Kohl T, Gehrke N, Schad A, Nagel M, Wörns MA, Sprinzl MF, et al. Diabetic liver injury from streptozotocin is regulated through the caspase-8 homolog cFLIP involving activation of JNK2 and intrahepatic immunocompetent cells. *Cell Death Dis.* 2013 Jul;4(7): e712. doi: 10.1038/cddis.2013.228.
 14. Simões C, Domingues P, Ferreira R, Amado F, Duarte JA, Vitorino R, et al. Remodeling of liver phospholipidomic profile in streptozotocin-induced diabetic rats. *Arch Biochem Biophys.* 2013 Oct 15;538(2):95-102. doi: 10.1016/j.abb.2013.07.029.
 15. Mahalyas VM, Mikhyeyev AO, Rohovyy YuYe. Suchasni metody eksperymental'nykh ta klinichnykh doslidzhen' tsentral'noyi naukovu-doslidnoyi laboratoriyi Bukovyns'koyi derzhavnoyi medychnoyi akademiyi [Modern methods of experimental and clinical research of the central research laboratory of the Bukovinian State Medical Academy]. Chernivtsi; 2001. 42 s. (in Ukrainian).

Оригінальні дослідження

Відомості про автора:

Повар Мирослава Анатоліївна – асистент кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторе:

Повар Мирослава Анатольевна – асистент кафедры физиологии им. Я.Д. Киршенבלата Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the author:

Povar Myroslava Anatoliivna – assistant professor of Y.D. Kirshenblat Department of Physiology Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 15.11.2017
Рецензент – проф. Мислицький В.Ф.
© М.А. Повар, 2017
