



В. Н. Мерецкий

## НАРУШЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА ВО ВНУТРЕННИХ ОРГАНАХ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского

**Ключевые слова:** черепно-мозговая травма, сахарный диабет, энергетический метаболизм.

Целью работы было изучение влияния черепно-мозговой травмы на состояние энергообеспечивающих процессов в печени и почках крыс со стрептозотоциновым диабетом, а также установление взаимосвязи между нарушениями митохондриального окисления и интенсивностью оксидативного стресса. Установлено, что в печени и почках экспериментальных животных с травмой происходит угнетение активности ферментов дыхательной цепи сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы, увеличение активности протонной АТФ-азы и уменьшение концентрации АТФ, что коррелирует с интенсивностью процессов липопероксидации и окислительной модификации белков в изучаемых органах. При моделировании травмы на фоне сопутствующего диабета показатели энергообеспечивающего окисления в митохондриях, содержания макроэргов и интенсивности оксидативного стресса достоверно ухудшаются по сравнению с таковыми у нормогликемических травмированных животных.

### Порушення енергетичного метаболізму у внутрішніх органах при черепно-мозковій травмі на тлі цукрового діабету

В. М. Мерецкий

Мета роботи полягала у вивченні впливу черепно-мозкової травми на стан енергозабезпечувальних процесів у печінці та нирках щурів зі стрептозотоциновим діабетом, а також встановлення взаємозв'язку між порушеннями митохондриального окислення й інтенсивністю оксидативного стресу. Встановили, що в печінці та нирках експериментальних тварин із травмою відбувається пригнічення активності ферментів дихального ланцюга сукцинатдегідрогенази і цитохромоксидази, збільшення активності протонної АТФ-ази та зменшення концентрації аденозинтрифосфату, що корелює з інтенсивністю процесів ліпопероксидації та окисної модифікації білків у досліджуваних органах. При моделюванні травми на тлі супутнього діабету показники енергозабезпечувального окислення в митохондріях, вмісту макроергів та інтенсивності оксидативного стресу достовірно погіршуються у порівнянні з такими у нормоглікемічних травмованих тварин.

**Ключові слова:** черепно-мозкова травма, цукровий діабет, енергетичний метаболізм.

### Disturbances of energy metabolism in the internal organs in traumatic cranial injury on the background of diabetes

V. M. Meretskyi

The aim of this work was to study the effect of traumatic cranial injury on the energy supplying processes in the liver and kidneys of rats with streptozotocin diabetes, as well as establishing a link between impaired mitochondrial oxidation and the intensity of oxidative stress. It has been established that there are inhibition of the respiratory chain enzymes activity (succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase), increase in the proton ATPase activity and decrease in the concentration of ATP in the liver and kidneys of experimental animals with cranial trauma. The degree of mitochondrial oxidation impairment and adenosine triphosphate synthesis processes positively correlates with the intensity of oxidative stress in the organs. In the event of cranial trauma on the background of concomitant diabetes mellitus, indicators of the mitochondrial energy supplying oxidation, the level of macroergic compounds and the intensity of oxidative stress were significantly worse compared to analogical indicators in the normoglycemic injured animals.

**Key words:** traumatic cranial injury, diabetes mellitus, energy-supplying metabolism.

Современная мировая статистика травматизма неутешительна. Травмы и заболевания опорно-двигательной системы занимают одно из первых мест среди причин нетрудоспособности и смертности. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) составляет, по данным специализированной литературы, около 40% от общего травматизма и является ведущей причиной инвалидизации пострадавших [1,2].

Одним из повреждающих факторов при травме является гипоксия смешанного характера, которая формирует субклинические нарушения метаболизма и преодолевает защитные механизмы [3]. В ходе исследований установлено также, что в течение первых часов после ЧМТ происходит выраженное иницирование свободнорадикальных реакций [4]. Считается, что в условиях оксидативного стресса атаке подвергаются как липиды, так и белки плазматических и цитоплазматических мембран, что носит название окислительной модификации белков (ОМБ). Окисленно-модифицированные белки активируют протеолиз, повреждают ДНК, изменяют активность АТФ-азы, вызывают нарушения реакций дыхательной цепи [5]. Активация процессов липопероксидации является одной из причин поражения мембран митохондрий и их гибели и, как следствие, прогрессирования нарушения энергетического обмена, вызванного травмой [2].

В современной научной литературе опубликовано множество данных о так называемом энергетическом кризисе при травме, в условиях которого поздние метаболические сдвиги расценивают как результат ферментативных нарушений в дыхательной системе клетки или как следствие недостаточного поступления кислорода [1].

Одним из наиболее распространенных заболеваний современности является сахарный диабет (СД). Повышение концентрации глюкозы в крови и тканях при СД становится причиной постоянной генерации свободных радикалов,



которые повреждают липидные и белковые компоненты клеток, способствуют образованию и накоплению высокотоксичных липоперекисных соединений, усиливающих процессы дестабилизации клеточных мембран. Это приводит к нарушению функционирования цикла трикарбоновых кислот в митохондриях, частичному разобщению тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования и, как следствие, к недостаточному синтезу АТФ в клетках. Прогрессирующий дефицит энергии нарушает структурную целостность и функциональную активность жизненно важных органов и систем [6].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение взаимосвязи между интенсивностью окислительной модификации белков, реакций липопероксидации и состоянием энергетических процессов в митохондриях печени и почек животных с ЧМТ, СД и сочетанием этих патологий.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на 100 белых нелинейных крысах-самцах массой 180–220 г, поделенных на экспериментальные группы: I – интактные животные (контроль) (n=10), II – крысы, которым моделировали черепно-мозговую травму (n=40), III – крысы с экспериментальным сахарным диабетом (n=10), IV – животные, которым моделировали ЧМТ на фоне СД (n=40). Животных содержали в стандартных условиях вивария в соответствии с санитарно-гигиеническими нормами и требованиями GLP [7]. Все этапы эксперимента выполнены согласно международным требованиям о гуманном обращении с животными в соответствии с «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, которых используют в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986).

Экспериментальный СД моделировали однократным введением раствора стрептозотоцина («Sigma», США) в брюшную полость в дозе 60 мг/кг [8]. Стрептозотин

растворяли непосредственно перед введением в цитратном буфере. Животных брали в эксперимент с уровнем глюкозы более 14 ммоль/л. Закрытую ЧМТ моделировали с помощью разработанной нами методики [9] на 30-е сутки после введения стрептозотоцина. Животных выводили из эксперимента через 3 и 24 часа, 5 и 14 суток после травмы [4] в условиях тиопентал-натриевого наркоза (40 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца.

Состояние энергообеспечения в печени и почках оценивали по активности маркерных ферментов митохондрий – сукцинатдегидрогеназы (СДГ) [10], цитохромоксидазы (ЦО) [11] и протонной АТФ-азы (H<sup>+</sup>-АТФ-азы) [12]. Митохондрии печени и почек выделяли методом дифференциального центрифугирования 10% гомогената, приготовленного в среде из 250 мМ сахарозы, 10 мМ трис-НСI буфера и 10 мМ ЭДТА (рН = 7,4) [13]. Митохондриальную фракцию получали центрифугируя безъядерный супернатант в течение 10 мин при 6500 g. Полученный осадок митохондрий ресуспендировали в изотоническом растворе. В гомогенате ткани печени и почек также определяли показатели содержания адениловых нуклеотидов – АТФ, АДФ, АМФ с помощью стандартных тестов фирмы «Boehringer Mannheim», Германия.

Интенсивность свободнорадикального окисления белков в печени и почках оценивали по содержанию альдегидо- и кетонпроизводных нейтрального (ОМБ<sub>370</sub>) и основного (ОМБ<sub>430</sub>) характера по методу [14]. Интенсивность перекисного окисления липидов оценивали по содержанию в печени и почках ТБК-активных продуктов [15].

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия достоверности Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении процессов энергообеспечения исследовали активность СДГ – фермента цикла трикарбоновых кислот, который размещен на внутренней митохондриальной мембране и окисляет янтарную кислоту, отдавая электроны и

Таблица 1

**Активность сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы и протонной АТФ-азы в печени и почках животных с черепно-мозговой травмой, сахарным диабетом и их сочетанием (M±m; n=10)**

Показатель	Контроль	СД	Группа	Время после травмы			
				3 часа	24 часа	5 сут	14 сут
Печень	СДГ, нМ сукцината / (мг белка за мин)	7,93±0,45*	ЧМТ	7,75±0,63*	7,04±0,48*	7,87±0,54*	8,03±0,40*
			ЧМТ+СД	6,00±0,57	4,31±0,36 §	5,14±0,32 §	6,25±0,53 §
	ЦО, нМ диметил-пфенилендиамин / (мг белка за мин)	6,86±0,55*	ЧМТ	6,87±0,53*	6,56±0,44*	7,12±0,51*	8,68±0,75
			ЧМТ+СД	5,30±0,44  §	5,02±0,46  §	5,25±0,42 §	5,48±0,31 §
	АТФ-аза, мкМ P/(мг белка за мин)	0,37±0,03*	ЧМТ	0,38±0,04*	0,43±0,05*	0,35±0,03 *	0,30±0,03
			ЧМТ+СД	0,54±0,06  §	0,66±0,07  §	0,59±0,05  §	0,49±0,04  §
Почки	СДГ, нМ сукцината / (мг белка за мин)	5,70±0,48*	ЧМТ	5,73±0,38*	5,53±0,45*	5,82±0,40*	7,27±0,66
			ЧМТ+СД	4,23±0,38  §	3,37±0,25  §	4,02±0,33  §	4,45±0,35  §
	ЦО, нМ диметил-пфенилендиамин / (мг белка за мин)	5,59±0,47*	ЧМТ	5,61±0,42*	5,45±0,35*	5,77±0,38 *	7,03±0,62
			ЧМТ+СД	4,30±0,37  §	4,00±0,50  §	4,19±0,45  §	4,34±0,33  §
	АТФ-аза, мкМ P/(мг белка за мин)	0,24±0,02*	ЧМТ	0,25±0,02*	0,28±0,03*	0,23±0,03	0,20±0,02
			ЧМТ+СД	0,33±0,03  §	0,42±0,05  §	0,38±0,04  §	0,31±0,02  §

Примечание: разница показателей достоверна по сравнению с такими у животных: \* – контрольной группы; § – с ЧМТ; | – с СД (p<0,05–0,001).



протоны на коэнзим Q, минуя первый пункт фосфорилирования. Полученные результаты (табл. 1) указывают на снижение активности энзима в печени на 21,4, 28,6, 20,2 и 18,6% соответственно через 3, 24 ч, 5 и 14 дней после ЧМТ. В почках активность данного фермента снижалась только в первые три срока исследования (на 22,6, 25,3, 21,4%) и приближалась к уровню контроля через 14 дней после нанесения животным ЧМТ.

Важное место в энергетическом обеспечении клетки принадлежит цитохромоксидазе – конечному ферменту дыхательной цепи, который обеспечивает перенос электронов от цитохрома С на кислород. У животных с ЧМТ активность этого фермента снижалась и в печени, и в почках больше всего на 1-е сутки эксперимента – на 25 и 24,3% соответственно.

Ферментной системой, ответственной за синтез АТФ за счет энергии электрохимического потенциала и поддержания критического уровня мембранного потенциала за счет распада АТФ, является протонная АТФ-аза. Используя ионы H<sup>+</sup> и OH<sup>-</sup>, находящиеся с обеих сторон мембраны, фермент может работать обратимо, т.е. функционировать и как АТФ-аза, и как АТФ-синтетаза. Установлено, что АТФ-азная активность этого энзима у травмированных животных достоверно возрастала в печени на 40,7, 59,3 и 29,6% через 3, 24 ч и 5 дней после травмы, а в почках – только в два первых срока исследования (на 38,9 и 55,6%). Причиной такого роста АТФ-азной активности может быть значительное снижение продукции АТФ в ранние периоды после травмы (повышение ферментной активности необходимо для обеспечения критического уровня протонного потенциала внутренней митохондриальной мембраны за счет гидролиза макроэргов).

Как известно, состояние энергообеспечения клетки определяется стационарными концентрациями АТФ, АДФ и АМФ. Полученные результаты (табл. 2) указывают: у травмированных животных содержание АТФ снижалось

достоверно только в ранние сроки эксперимента (на 22,6 и 35,1% в печени и на 19,4 и 30,6% в почках через 3 и 24 часа после травмы). Содержание АДФ у крыс с ЧМТ было увеличено в печени на 26,4, 39 и 23,6% в первые три срока наблюдения, а в почках – только через 3 и 24 ч после травмы (на 33,3 и 36,7%). Концентрация АМФ максимально возрастала через 24 ч после ЧМТ (на 36,7% – печени и на 40% – почках).

При оценке интенсивности окислительной модификации белков у крыс с ЧМТ установлено, что в печени показатели ОМБ<sub>370</sub> превышали результаты контроля на 66,2, 78,5, 72,3%, в почках – на 63,3, 75 и 66,7% через 3, 24 ч и 5 дней после травмы (рис. 1). Концентрация производных основного характера превышала соответствующие контрольные показатели на 73, 96,2 и 80,8% в печени и на 68,8, 91,7 и 77% – в почках.

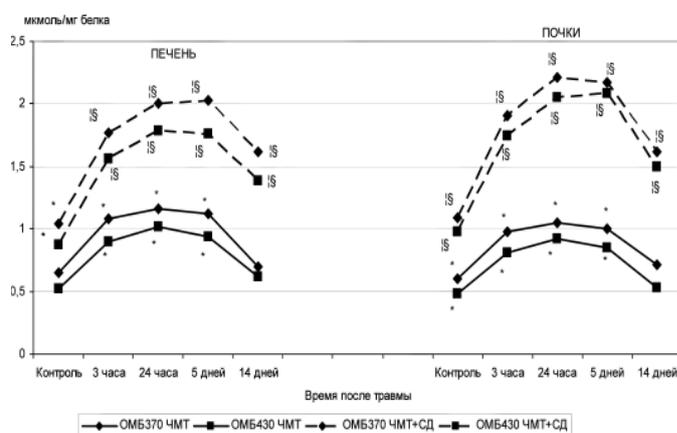


Рис. 1. Концентрация альдегидо- и кетонпроизводных нейтрального (ОМБ<sub>370</sub>) и основного (ОМБ<sub>430</sub>) характера в печени и почках крыс с черепно-мозговой травмой, сахарным диабетом и их сочетанием.

Примечание: разница показателей достоверна по сравнению с такими у животных: \* – контрольной группы; § – с ЧМТ; † – с СД (p<0,05–0,001).

Таблица 2

**Показатели содержания адениловых нуклеотидов (нМ/мг белка) в печени и почках животных с черепно-мозговой травмой, сахарным диабетом и их сочетанием (M±m; n=10)**

Показатель	Контроль	СД	Группа	Время после травмы					
				3 часа	24 часа	5 сут	14 сут		
Печень	АТФ	3,50±0,24	2,67±0,23 *	ЧМТ	2,71±0,20 *	2,27±0,18 *	2,84±0,21	3,41±0,27	
				ЧМТ+СД	2,02±0,18 †§	1,64±0,16 †§	1,86±0,15 †§	2,05±0,13 †§	
				АДФ	ЧМТ	0,91±0,07 *	1,00±0,08 *	0,89±0,06 *	0,75±0,07
					ЧМТ+СД	1,16±0,08 †§	1,29±0,11 †§	1,23±0,12 †§	1,12±0,08 †§
Почки	АТФ	0,30±0,03	0,40±0,03 *	ЧМТ	0,38±0,03	0,41±0,04 *	0,37±0,02	0,28±0,02	
				ЧМТ+СД	0,52±0,04 †§	0,57±0,05 †§	0,55±0,06 †§	0,48±0,04 †§	
				АДФ	ЧМТ	2,37±0,17 *	2,04±0,13 *	2,42±0,16	2,80±0,23
					ЧМТ+СД	1,72±0,13 †§	1,36±0,12 †§	1,67±0,15 †§	1,79±0,11 †§
Почки	0,60±0,04	0,79±0,07 *	0,79±0,07 *	ЧМТ	0,80±0,06 *	0,82±0,07 *	0,73±0,05	0,58±0,03	
				ЧМТ+СД	1,05±0,09 †§	1,12±0,06 †§	1,07±0,08 †§	1,00±0,07 †§	
				АМФ	ЧМТ	0,33±0,03*	0,35±0,04 *	0,32±0,02 *	0,24±0,03
					ЧМТ+СД	0,46±0,03 †§	0,50±0,04 †§	0,47±0,05 †§	0,42±0,02 †§

Примечание: разница показателей достоверна по сравнению с такими у животных: \* – контрольной группы; § – с ЧМТ; † – с СД (p<0,05–0,001).



Что касается процессов липопероксидации в печени (рис. 2), то содержание ТБК-активных продуктов было больше контрольных показателей на 43,4, 50,7 и 47,5% на 3, 24 ч и 5 день эксперимента соответственно. В эти же сроки исследования повышался уровень ТБК-активных продуктов в почках (на 45,6, 65 и 62,2%).

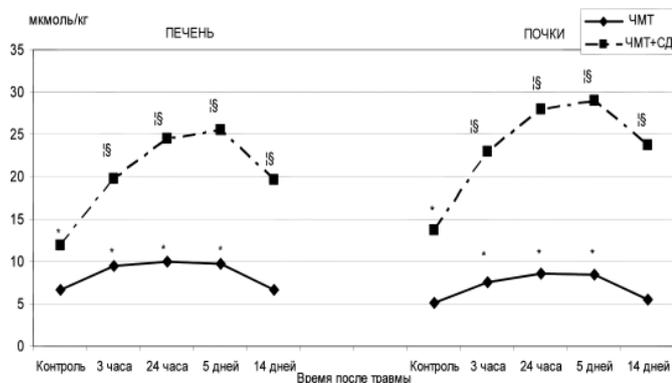


Рис. 2. Динамика содержания ТБК-активных продуктов в печени и почках крыс с черепно-мозговой травмой, сахарным диабетом и их сочетанием.

Примечание: разница показателей достоверна по сравнению с такими у животных: \* – контрольной группы; § – с ЧМТ; | – с СД ( $p < 0,05-0,001$ ).

Результаты изучения активности митохондриальных ферментов в печени крыс при стрептозотоциновом сахарном диабете (табл. 1) обнаружили снижение показателя СДГ на 19,6%, ЦО – на 21,6% и увеличение активности АТФ-азы на 37%. В почках активность энзима СДГ снизилась на 23%, ЦО – на 22,4%, активность протонной АТФ-азы была выше уровня здоровых животных на 33,3%.

Из приведенных в таблице 2 результатов видно, что диабет сопровождался дефицитом содержания АТФ в печени и почках, который составлял соответственно 23,7 и 21,8%. В то же время, у животных этой группы отмечено достоверное увеличение содержания АДФ и АМФ как в печени, так и в почках.

Введение стрептозотоцина приводило к резкому росту процессов перекисного окисления белков и липопероксидации. Так, в печени содержание  $ОМБ_{370}$  возросло на 60%,  $ОМБ_{430}$  – на 67,3%, ТБК-активных продуктов – на 81,2%, в почках – на 81,7, 104,2 и 165,6% соответственно.

При ЧМТ на фоне сахарного диабета все показатели, характеризующие эффективность митохондриального энергообеспечивающего окисления, ухудшились в значительно большей степени, чем у крыс с ЧМТ без соматической патологии (табл. 1 и 2). В частности, у травмированных животных-диабетиков активность СДГ в митохондриях печени достоверно снижалась во все сроки исследования (на 22,6, 38,8, 34,7 и 22,2%) по сравнению с животными II экспериментальной группы (табл. 1). Динамика изменений активности этого энзима в почках имела сходный характер. Установлено также снижение активности цитохромоксидазы у крыс IV группы относительно травмированных животных без диабета (на 23, 23,5, 26,3, 40% в печени и на 23,4, 26,6, 27,4 и 38,3% в почках через 3

и 24 ч, 5 и 14 суток после травмы). Моделирование травмы на фоне диабета сопровождалось повышением активности  $H^+$ -АТФ-азы по сравнению с аналогичным показателем у травмированных нормогликемических животных на 42, 53,5, 68,6, 63,3% в печени и на 32, 50, 65,2 и 55% – в почках в установленные сроки исследования.

ЧМТ у животных-диабетиков приводило к падению уровня АТФ в печени на 25,5, 25,4, 34,5 и 40,0%, в почках – на 27,4, 33,3, 31 и 36% по сравнению с травмированными животными без диабета. Уровень АДФ и АМФ в печени и почках крыс с сочетанной патологией увеличивался достоверно во все сроки исследования по сравнению с аналогичными показателями у животных II группы. Вероятно, усиленный распад АТФ в АТФ-азных реакциях приводит к повышению пула АДФ и АМФ.

Диабет существенно ухудшал проявления оксидативного стресса у крыс с ЧМТ. Так, в печени животных IV группы содержание  $ОМБ_{370}$  возросло на 64, 72,4, 81,3 и 131,4%, а  $ОМБ_{430}$  – на 73,3, 75,5, 87,2 и 124,2% по сравнению с животными II группы. В почках животных с сочетанной патологией интенсивность процессов окислительной модификации белков также была достоверно выше по сравнению с таковой у крыс только с ЧМТ во все сроки эксперимента. Уровень ТБК-активных продуктов в ткани печени животных с ЧМТ и СД был увеличен по сравнению с аналогичным показателем травмированных крыс без соматической патологии в 2,0, 2,5, 2,6 и 2,9 раза, а в почках – в 3,0, 3,3, 3,5 и 4,4 раза на 3, 24 ч, 5 и 14 сутки эксперимента соответственно.

Можем констатировать, что при ЧМТ, СД и особенно при сочетанной патологии на фоне активации оксидативного стресса в печени и почках происходят значительные изменения молекулярной организации мембран митохондрий, что приводит к нарушению функционирования ферментных комплексов дыхательной цепи и, как следствие, биоэнергетических процессов в клетках. Полученные результаты свидетельствуют об угнетении скорости окисления сукцината, которое было особенно существенным при сочетанной патологии и может быть следствием как непосредственно нарушения функционирования сукцинатдегидрогеназы, так и дезорганизации в системе дальнейшего транспорта электронов по дыхательной цепи на уровне цитохромов. На нарушение под влиянием травмы и диабета электронного транспорта в терминальной области дыхательной цепи указывают факты, свидетельствующие о достоверном угнетении активности цитохромоксидазы в митохондриях.

Зафиксированное значительное повышение активности протонной АТФ-азы в митохондриях печени пораженных крыс, очевидно, является следствием уменьшения активности дегидрирования субстратов, снижения скорости транспорта электронов между отдельными дыхательными переносчиками, что приводит к нарушению генерации трансмембранного потенциала ионов водорода – источника электрохимической энергии для работы АТФ-синтетазы. В этих условиях активация  $H^+$ -АТФ-азы происходит в результате обращения АТФ-синтетазной реакции и направлена на



поддержку электрохимического потенциала за счет гидролиза АТФ [5]. Проведенные исследования показали, что в печени и почках животных с ЧМТ, диабетом и особенно с ЧМТ на фоне диабета достоверно снижается содержание АТФ и повышается уровень АДФ и АМФ. Очевидно, что вследствие усиленного распада АТФ в АТФ-азной реакции происходит частичное повышение пула АДФ и АМФ в исследуемых органах.

Таким образом, можем констатировать: в условиях травмы на фоне гипергликемии мощность системы окислительного фосфорилирования митохондрий клеток печени и почек недостаточна для того, чтобы компенсировать затраты АТФ для работы АТФ-потребляющих систем. Учитывая факты, свидетельствующие об активации под влиянием травмы и гипергликемии реакций липопероксидации и окислительной модификации белков, можно предположить, что именно этот фактор привел к угнетению окислительного фосфорилирования и уменьшению количества АТФ в исследуемых органах.

Уменьшение количества АТФ в клетках вызывает целый ряд негативных последствий. Одним из них может быть снижение рН среды вследствие интенсификации процесса гликолиза и накопления молочной и пировиноградной кислот в цитоплазме клеток [16]. Ацидоз, в свою очередь, приводит к активации лизосомальных гидролаз и изменениям физико-химических свойств белков. Перекисная деградация макромолекул белковой природы и усиление протеолитических процессов в клетках создают предпосылки для развития аутоиммунных реакций. Очевидно, что описанные причины обусловили зарегистрированное достоверное повышение в плазме крови крыс с ЧМТ на фоне диабета содержания циркулирующих иммунных комплексов [17]. Кроме того, дефицит АТФ неминуемо приводит к угнетению анаболических процессов в клетках. Синтез белка на рибосомах – в значительной мере энергозависимый процесс. Возможно, что описанное в предыдущей работе [17] понижение количества иммуноглобулинов, которые являются белками, было следствием дефицита макроэргов в тканях животных с ЧМТ на фоне СД.

## ВЫВОДЫ

В печени и почках экспериментальных животных с черепно-мозговой травмой происходят существенные нарушения функционирования ферментов цепи тканевого дыхания и, как следствие, имеет место снижение концентрации АТФ. Степень нарушения митохондриального окисления и процессов синтеза АТФ коррелирует с интенсивностью оксидативного стресса в органах. При возникновении черепно-мозговой травмы на фоне сопутствующего сахарного диабета показатели энергообеспечивающего окисления в митохондриях, содержания макроэргов и интенсивности переокисления липидов и белков достоверно ухудшаются по сравнению с таковыми у нормогликемических травмированных животных.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Котельников Г.П. Травматическая болезнь / Г.П. Котельников, И.Г. Труханова – М.: «Гэотар-Медиа», 2009. – 272 с.
2. Busl K.M. Hypoxic-ischemic brain injury: Pathophysiology, neuropathology, and mechanisms / K.M. Busl, D.M. Greer // *Neurorehab.* – 2010. – №26 (1). – P. 5–13.
3. Беляевский А.Д. Процессы адаптации и патологического воздействия в развитии травматической болезни / А.Д. Беляевский, Е.А. Лебедева, А.А. Куртасов, З.А. Немкова // *Современные проблемы науки и образования.* – 2012. – №3. – URL: [www.science-education.ru/103-6442](http://www.science-education.ru/103-6442)
4. Ельский В.Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В.Н. Ельский, С.В. Зяблицев. – Донецк: Изд-во «Новый мир», 2008. – 140 с.
5. Зозуля Ю.А. Перекисное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга / Ю.А. Зозуля, В.А. Барабой, Д.А. Сутковой. – М.: Знание, 2000. – 344 с.
6. Занозина О.В. Свободнорадикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности / О.В. Занозина, Н.Н. Боровков, Т.Г. Щербатюк // *Современные технологии в медицине.* – 2010. – №3. – С. 104–112.
7. Резников О.Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / О.Г. Резников // *Ендокринологія.* – 2003. – Т. 8, №1. – С. 142–145.
8. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. реком. / за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
9. Пат. 74935 Україна, МПК G 09 B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання черепно-мозкової травми / Мерецький В.М.; заявник і патентовласник Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського. – № u2012 06594; заявл. 30.05.2012; опубл. 12.11.2012, Бюл. № 21.
10. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / под ред. М.И. Прохоровой. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 272 с.
11. Кривченкова Р.С. Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий / Кривченкова Р.С. // *Современные методы в биохимии.* – М.: Медицина, 1977. – С. 47–49.
12. Габибов М.М. Влияние гипербарической оксигенации на активность протонной АТФ-азы митохондрий различных тканей крыс / М.М. Габибов // *Укр. биохим. журнал.* – 1986. – Т. 58, №5. – С. 68–71.
13. Франк Г.М. Руководство по изучению биологического окисления полярографическим методом / Г.М. Франк, Е.И. Кондрашева, Е.И. Мохова – М.: Наука, 1973. – 221 с.
14. Арчаков А.И. Модификация белков активным кислородом и их распад / А.И. Арчаков, И.М. Михосоев // *Биохимия.* – 1998. – Т. 54, №3. – С. 179–186.
15. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // *Лаб. дело.* – 1988. – №11. – С. 41–46.
16. Мерецький В.М. Особливості вуглеводного і білкового обміну за умов черепно-мозкової травми та експериментального цукрового діабету / В.М. Мерецький, М.М. Корда // *Медична хімія.* – 2013. – Т. 15, №1 (54). – С. 45–48.
17. Мерецький В.М. Зміни гуморального імунітету при експериментальній черепно-мозковій травмі у поєднанні з цукровим діабетом / В.М. Мерецький // *Клінічна хірургія.* – 2013. – №5. – С. 80–82.

## Сведения об авторе:

Мерецький В.Н., к. мед. н., доцент каф. фармакологии с клинической фармакологией ТГМУ им. И.Я. Горбачевского.

Поступила в редакцию 29.07.2013 г.