УДК 616.831-092:577.121.7

О.В. Злотар,
П.В. Донченко,
А.М. Окопна

Буковинська державна
медична академія, м.Чернівці

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ МЕКСИДОЛУ НА ПОКАЗНИКИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ОКРЕМИХ СТРУКТУРАХ МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ ІШЕМІЇ

Ключові слова: *ішемія мозку, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантні ферменти, мексидол.*

Резюме. *Досліджено вплив мексидолу на показники ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в структурах мозку щурів при ішемії. Показано, що застосування мексидолу в ранньому реперфузійному періоді значно зменшує порушення окисного гомеостазу мозку.*

Вступ

Своєчасна діагностика та корекція первинних і профілактика вторинних ішемічно-реперфузійних пошкоджень органів і тканин залишається актуальною проблемою сучасної реаніматології. Відомо, що тригерним механізмом розвитку постреанімаційної патології є надмірна активація вільнорадикальних процесів та послаблення антиоксидантного захисту, що може стати причиною пошкодження практично всіх систем життєзабезпечення й навіть їх загибелі [8].

Саме тому загальноприйнятим та патогенетично доцільним вважається введення до комплексу терапевтичних заходів при виведенні з термінальних станів інгібіторів пероксидного окиснення ліпідів. Водночас відомо, що їх застосування може стати причиною порушення рівноваги в системі ліпопероксидація-антиоксидантний захист [1,2,5], нормальне функціонування якої лежить в основі регуляції фізико-хімічних властивостей мембран.

Незважаючи на багаторічні дослідження в галузі даної проблеми однозначної оцінки ефективності лікування та профілактики ішемічно-реперфузійних змін в головному мозку за допомогою тих фармакологічних засобів, які викликають пригнічення інтенсивності вільнорадикальних процесів, немає.

Одну з причин цього ми вбачаємо у відсутності інформації про зміни, які виникають безпосередньо в структурах ЦНС, адже оцінка стану вільнорадикального окиснення за системними показниками або станом ліквору, яка зазвичай проводиться у хворих, не завжди є адекватним відображенням процесів у самому мозку.

Мета дослідження

Дослідити вплив мексидолу на показники інтенсивності ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в окремих зонах кори великих півкуль та стовбурі мозку самців щурів.

© *О.В. Злотар, П.В. Донченко, А.М. Окопна, 2004*

Матеріал і методи

Дослідження проведено на статевозрілих самцях щурів. Зниження інтенсивності мозкового кровотоку здійснювали моделюванням неповної глобальної ішемії мозку шляхом двосторонньої перев'язки загальних сонних артерій тривалістю 15 хв, [9, 12], що дозволяє знизити напругу кисню в судинах мозку до критичних величин (4-8 мм рт.ст.), при яких ініціюються порушення енергетичного метаболізму та інтенсифікація процесів ліпопероксидації [1,5]. Через 24 год після відновлення кровотоку тварин декапітували, швидко виймали мозок і зберігали його в рідкому азоті.

Користуючись атласом стереотаксичних координат [11] забирали лобну, тім'яну, потиличну кору, стовбур мозку. У гомогенатах зазначених структур визначали вміст дієнових кон'югатів [4], малонового альдегіду [7], активність супероксиддисмутази [10], глутатіонпероксидази [3], каталази [6].

Внутрішньоочеревинне введення мексидолу в дозі 20 мг/кг [2] (контрольним тваринам – розчинника) здійснювали на 5-й хв реперфузійного періоду.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням критерію Стьюдента (t).

Обговорення результатів дослідження

Аналіз постішемічних показників окисного гомеостазу показав тотальне посилення інтенсивності ліпопероксидації та зниження активності антиоксидантних ферментів у всіх структурах кори (табл.).

Значно менші зміни мали місце в стовбурі, де ішемія спричинила накопичення дієнових кон'югатів, але не вплинула на вміст малонового альдегіду. Зниження антиоксидантного захисту відбулося лише за рахунок змін активності супероксид-

Таблиця

Вплив мексидолу на вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів у структурах кори та стовбура мозку щурів (M±m)

Структура	Характер впливу	Дієнові кон'югати (нмоль/мг білка)	Малоновий альдегід (нмоль/мг білка)	Супероксид-дисмутаза (од/хв· мг білка)	Каталаза (мкмоль/мг білка)	Глутатіон-пероксидаза (нмольG-SH· хв·мг білка)
Лобна кора	Контроль	7,5±0,49	6,4±0,56	9,1±0,81	4,9±0,37	5,7±0,62
	Ішемія	14,3±1,04*	8,9±0,86*	6,7±0,66*	2,0±0,75*	2,8±0,36*
	Корекція	6,9±0,47**	5,6±0,71**	8,9±0,78**	2,8±0,78	4,6±0,58**
Потилична кора	Контроль	5,7±0,57	2,59±0,36	6,4±0,69	1,9±0,12	5,7±0,86
	Ішемія	15,4±2,36*	4,9±0,42*	2,4±0,83*	0,6±0,57*	3,1±0,43*
	Корекція	5,8±0,82**	4,4±0,51	5,9±0,72**	1,8±0,50**	3,4±0,43
Тім'яна кора	Контроль	7,5±0,63	4,9±0,52	5,1±0,47	2,5±0,30	4,7±0,42
	Ішемія	16,8±1,61*	7,2±0,92*	3,8±0,49*	0,9±0,58*	2,5±0,57*
	Корекція	6,2±0,74**	3,6±0,17**	4,5±0,52	2,9±0,63**	3,8±0,33**
Стовбур	Контроль	4,7±0,33	2,5±0,25	7,7±0,60	2,7±0,30	5,6±0,64
	Ішемія	8,5±0,72*	3,2±0,47	3,4±0,44*	2,9±0,25	5,40±0,76
	Корекція	5,6±0,54**	3,4±0,37	5,0±0,46**	2,3±0,27	5,06±0,38

Примітки: *- вірогідність змін у порівнянні з показниками в контрольних тварин;
** – з показниками у тварин після ішемії.

дисмутази. Отримані дані знаходяться у відповідності з літературними, які свідчать, що кора, як найбільш васкуляризована та молода у філогенетичному відношенні структура, вразливіша до ішемічних впливів [5].

Мексидол значно зменшує прояви оксидативного стресу в усіх досліджених структурах, проте з певними регіонарними особливостями. Так, у лобній корі препарат не впливав на постішемічні показники активності каталази, у потиличній – на вміст малонового альдегіду та активність глутатіонпероксидази, у тім'яній – на активність супероксиддисмутази.

Оцінюючи отримані дані, можна стверджувати, що введення мексидолу в ранньому реперфузійному періоді значно зменшує порушення окисного гомеостазу мозку.

Висновки

1. Неповна глобальна ішемія мозку з наступною реперфузією значно порушує окисний гомеостаз мозку за рахунок посилення вільнорадикальних процесів та виснаження ферментативного антиоксидантного захисту.

2. Застосування мексидолу в ранньому реперфузійному періоді значно зменшує порушення окисного гомеостазу мозку.

Отримані результати свідчать про перспективність дослідження біохімічних корелятів корегуючої дії антиоксидантів при ішемії.

Література. 1.Влияние триметазидина на метаболизм мозга при острой ишемии, осложненной гипоксией / *А.В. Смирнов, И.В. Зарубина, Б.И. Криворучко, О.П. Миронова* //Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2000. – Т.129, №2. – С.142-144. 2.*Гаєвий М.Д., Погорелый В.Е., Арльт А.В. и др.* Производные 3-оксипиридина в качестве корректоров постишемических нарушений ауторегуляции мозгового кровотока // Тез. докл. IV Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство".– Москва.- 1997.– С.252. 3.*Геруш І.В., Мещишен І.Ф.* Стан глутатіонової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настоянки ехінацеї пурпурової // Вісн. пробл. біол. та мед.– 1998.–№7.– С.10-15. 4.*Костюк В.А., Потапович А.И., Лунец Е.Ф.* Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов//Вопр. мед. химии.–1984.–№4.– С.125-127. 5.*Лук'янчук В.Д., Савченкова Л.В., Бібік О.Ю.* Окисний гомеостаз мозку при ішемії і досвід експериментальної фармакотерапії (огляд літератури і власних досліджень)//Ж. Акад. мед. наук України.– 2001.– Т.7. №4.– С.647-659. 6. Метод определения активности каталазы / *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е.* //Лаб. дело.– 1988.–№1.– С. 16-18. 7. *Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии.– М.: Медицина, 1977.– С. 66-68. 8. *Разумов А.С., Евтушенко А.Я., Неганова Ю. А и др.* Влияние ограничения гиперперфузии на постреанимационные изменения перекисного окисления липидов // Анестезиол. и реаниматол. – 2000. - №6. - С. 49-51. 9. *Фадюкова О.Е., Алексеев А.А., Башкатова В.Г. и др.* Семакс предупреждает повышение генерации оксида азота в мозге крыс, обусловленное неполной глобальной ишемией // Эксперим. и клин. фармакол. – 2001.– Т.64, №2.– С. 31-34. 10. *Чевари С., Чаба И., Секей И.* Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах //Лаб. дело.– 1985.– №11.– С. 678-681. 11.*Kupig J.F., Klippel P.A.* The rat brain. A stereotaxis atlas of forebrain and lower part of the brain stem.– Baltimora: The Williams and Wilkins Company, 1963.– 162p. 12.*Smith R., Burt T.* Hyperperfusion after carotic endarterectomy. Managed by a removable clamp // J.Neuroimag. – 1993.–№3.– P.16-19.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МЕКСИДОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ОТДЕЛЬНЫХ СТРУКТУРАХ МОЗГА КРЫС ПРИ ИШЕМИИ

О.В.Злотар, П.В.Донченко, А.М.Окопная

Резюме. Исследовано влияние мексидола на показатели липопероксидации и антиоксидантной защиты в структурах мозга крыс при ишемии. Показано, что применение мексидо-

ла в раннем реперфузионном периоде значительно уменьшает нарушения окислительного гомеостаза мозга.

Ключевые слова: ишемия мозга, перекисное окисление липидов, антиоксидантные ферменты, мексидол.

EXPERIMENTAL CONFIRMATION OF MEXIDOL INFLUENCE ON THE FREE RADICAL OXIDATION OF LIPIDS AND ANTIOXIDANT DEFENCE PARAMETERS IN DISCRETE STRUCTURES OF THE RAT BRAIN IN ISCHEMIA

O.V.Zlotar, P.V.Donchenko, A.M.Okopnaia

Abstract. The author has studied the effect of mexidol on the lipid peroxidation indices and the activity of the antioxidant enzymes in the structures of the rat brain. It has been established that the emoxipin employment in early postischemic period significantly reduced brain oxidative homeostasis disturbances.

Key words: brain ischemia, lipid peroxidation, antioxidant enzymes, emoxipin.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2004.- Vol. 3, N 2. - P.522-524.

Надійшла до редакції 03.03.2004