

УДК 612.273.2:612.82:577.352.38:577.175.823

**І.І.Заморський**

Буковинська державна медична академія

**РОЛЬ МОДУЛЯТОРІВ  
СЕРОТОНІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ У ЗМІНІ  
ПРООКСИДАНТНО-  
АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ В  
ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ  
ГІПОКСІЇ**

**Ключові слова:** суматриптан, ондансетрон, гостра гіпобарична гіпоксія, кора головного мозку, малонового альдегід, глутатіонпероксидаза.

**Резюме.** Наведено результати дослідження впливу агоніста серотонінового рецептора 1D-типу суматриптану та антагоніста серотонінового рецептора 3-типу ондансетрону на прооксидантно-антиоксидантний баланс у корі головного мозку щурів за умов гострої гіпобаричної гіпоксії. Встановлено, що введення обох модуляторів серотонінергічної системи нормоксичним тваринам активує вільнорадикальне окиснення ліпідів. За умов гострої гіпоксії введення агоніста серотонінових рецепторів суматриптану помітно не змінює стану прооксидантно-антиоксидантного балансу, а застосування блокатора серотонінових рецепторів ондансетрону суттєво збільшує утворення малонового альдегіду та пригнічує активність глутатіонпероксидази

**Вступ**

Серотонін вважають універсальним антигіпоксантом, який володіє високою захисною дією за гіпоксії всіх типів [2]. Одночасно серотонінергічну систему головного мозку відносять до стрес-лімітуючих систем [4], які обмежують розвиток стресових реакцій та сприяють виживанню клітин за виникнення критичних станів. Нашими дослідженнями було показано, що зростання рівня серотоніну в структурах головного мозку зменшує пошкодження нейронів за гострої гіпобаричної гіпоксії [1]. Крім того, застосування мелатоніну, близького за структурою до серотоніну, стимулює вивільнення серотоніну серотонінергічними волокнами [6], сприяє захисту нейронів при гіпоксії критичного рівня [1].

За останнє десятиліття [3] знайшли широке клінічне застосування модулятори серотонінергічної системи головного мозку — серотоніно-тропні лікарські засоби. Так, агоністи серотонінових рецепторів типу 1D (5 HT<sub>1D</sub>), наприклад суматриптан, застосовують для зняття нападу мігрені; антагоністи серотонінових рецепторів типу 3 (5 HT<sub>3</sub>), наприклад ондансетрон, проявляють виражений периферичний протиблювотний ефект й помірну центральну антипсихотичну, нейролептичну дію [5]. Водночас дія серотонінергічних модуляторів на чутливість нервових клітин до кисневого голодування залишається маловивченою, незважаючи на досить часті порушення мозкового кровообігу як причину багатьох неврологічних захворювань.

© І.І.Заморський, 2004

**Мета дослідження**

Встановити зміни стану прооксидантно-антиоксидантного балансу в корі великих півкуль головного мозку після введення окремих серотоніно-тропних речовин (суматриптан і ондансетрон) за умов гострої гіпобаричної гіпоксії.

**Матеріал і методи**

Експерименти проведені на 57 статевозрілих самцях безпородних білих щурів масою 65–75 г ювенільного віку 5,5–6,0 тижнів середньостійких до гіпоксії. За 30 хв до моделювання гострої гіпоксії внутрішньочеревно вводили суматриптан (імітрекс, “Glaxo”, Великобританія) у дозі 1 мг на кг маси тіла або ондансетрон (зофран, “GlaxoWellcome”, Італія) у дозі 0,1 мг на кг маси тіла [7]. Контрольним тваринам вводили еквівалентну кількість розчинника. Гостру гіпоксичну гіпобаричну гіпоксію моделювали згідно раніше описаної методики [1]. Декапітацію щурів виконували через 30 хв після припинення дії гострої гіпоксії та швидко забирали головний мозок, який зберігали в рідкому азоті до проведення подальших досліджень. Стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги оцінювали за вмістом продукту пероксидного окиснення ліпідів (малонового альдегіду, МА) та активністю основного детоксикаційного антиоксидантного ферменту нейронів глутатіонпероксидази (ГПО) [КФ 1.11.1.9]. Вміст МА та активність ГПО досліджували у супернатанті, який отримували після центрифугування при 900 г упродовж 15 хв

гомогенатів наважок тканин кори головного мозку. Наважки гомогенізували в охолодженому до 2–4°C 0,25 М трис-НCl ("Sigma", США) буфері (рН 7,4). Вміст МА та активність ГПО [1] виражали відповідно у мкмоль на г тканини мозку та нмоль окисненого глутатіону, що утворився за хв на мг білка. Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою пакету програм "STATISTICA 5.0".

### Обговорення результатів дослідження

У контрольних тварин гостра гіпобарична гіпоксія призводила, як і очікувалося, до інтенсифікації утворення вторинного продукту пероксидного окиснення ліпідів (МА) з одночасним зниженням активності ГПО у корі головного мозку шурів. Це вказує на виражений зсув прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в нервових клітинах у бік посилення вільнорадикального окиснення макромолекул навіть після короткочасного впливу гострої гіпоксії термінального рівня.

Введення як агоніста, так і блокатора серотонінових рецепторів нормоксичним тваринам призводило також до підвищення пероксидного окиснення ліпідів. Такі результати можна пояснити тим, що в структурах головного мозку за дії модуляторів серотонінових рецепторів імовірно змінюються рівні серотоніну, який володіє антиоксидантною і нейропротекторною діями [1,2,5]. Водночас за дії гострої гіпоксії введення агоніста серотонінових рецепторів суматриптану помітно не змінювало стану прооксидантно-антиоксидантного балансу порівняно з даними після застосування препарату у нормоксичних тварин. Разом з тим, застосування блокатора серотонінових рецепторів ондансетрону до модуляції гострої гіпоксії суттєво сприяло утворенню малонового альдегіду та пригнічувало активність глутатіонпероксидази. Отже, блокада 5-HT<sub>3</sub>-серотонінових рецепторів істотно порушує прооксидантно-антиоксидантний баланс у корі головного мозку тварин за гострої гіпоксії.

Таблиця

**Вміст малонового діальдегуду та активність глутатіонпероксидази в корі головного мозку ювенільних шурів після введення суматриптану або ондансетрону за умов гострої гіпобаричної гіпоксії (M±m, N = 7)**

Характер впливу	Малоновий альдегід (мкмоль на г тканини)	Глутатіонпероксидаза (нмоль окисненого глутатіону за хв на мг білка)
Контроль	45,9±3,35	172,6±9,71
Суматриптан	59,4±2,10 *	143,1±16,92
Ондансетрон	62,6±2,89 *	145,3±12,01
Гіпоксія	62,9±6,09 *	109,4±5,65 *
Суматриптан і гіпоксія	64,8±6,12 *	140,8±15,46
Ондансетрон і гіпоксія	80,0±4,18 * ** ***	92,5±9,98 * ** ***

**Примітки.** \* Зміни вірогідні щодо даних у контрольних тварин (p<0,05); \*\* зміни вірогідні щодо даних у тварин за гіпоксії без введення суматриптану або ондансетрону (p<0,05); \*\*\* зміни вірогідні щодо даних у тварин з введенням суматриптану або ондансетрону (p<0,05).

### Висновки

1. Модулятори серотонінергічної системи порушують прооксидантно-антиоксидантну рівновагу в корі головного мозку тварин, активуючи вільнорадикальне окиснення ліпідів.

2. Введення блокатора серотонінового рецептора типу 3 (5-HT<sub>3</sub>) ондансетрону суттєво збільшує утворення малонового альдегіду та пригнічує активність глутатіонпероксидази у корі головного мозку на фоні гострої гіпоксії.

### Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження в даному напрямку дозволять розкрити інтимні механізми участі серотонінергічної системи в прооксидантно-

антиоксидантному балансі головного мозку за умов гострої гіпоксії.

**Література.** 1. *Заморський І.І.* Фотоперіодичний компонент механізмів адаптації до гострої гіпоксії: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - К., 2000. - 35 с. 2. *Кулинский В.И., Ольховский И.А.* Две адаптационные стратегии в неблагоприятных условиях - резистентная и толерантная. Роль гормонов и рецепторов // *Успехи соврем. биол.* - 1992. - Т. 112, вып. 5-6. - С. 697-714. 3. *Машковский М.И.* Лекарства XX века. - М.: Новая Волна, 1998. - 320 с. 4. *Meerson Ф.З.* Защитные эффекты адаптации и некоторые перспективы развития адаптационной медицины // *Успехи физиол. наук.* - 1991. - Т. 22, № 2. - С. 52-89. 5. *Chojnacka-Wojcik E.* 5-Hydroxytryptamine in the central nervous system // *Pol. J. Pharmacol.* - 1995. - Vol. 47, N 3. - P. 219-235. 6. *Miguez J. M., Martin F. J., Aldegunde M.* Effects of pinealectomy and melatonin treatments on serotonin uptake and serotonergic synaptosomes of rat hypothalamic regions // *Neurochem. Res.* - 1995. - Vol. 20, N 10. - P. 1127-1132. 7. *Vaglenova J., Petkov V. D.* Effects of altered status of the 5-HT system on memory in rats // *Pharmacol. Res.* - 1995. - Vol. 31, Suppl. - P. 274.

**РОЛЬ МОДУЛЯТОРОВ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ИЗМЕНЕНИИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПРИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ**

*И.И.Заморский*

**Резюме.** Приведены результаты исследования влияния агониста серотонинового рецептора 1D-типа суматриптана и антагониста серотонинового рецептора 3-типа ондансетрона на прооксидантно-антиоксидантный баланс в коре головного мозга крыс при острой гипобарической гипоксии. Установлено, что введение обоих модуляторов серотонинергической системы нормоксическим животным активирует свободнорадикальное окисление липидов. При острой гипоксии введение агониста серотониновых рецепторов суматриптана заметно не изменяет состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса, а применение блокатора серотониновых рецепторов ондансетрона существенно увеличивает образование малонового альдегида и угнетает активность глутатион-пероксидазы.

**Ключевые слова:** суматриптан, ондансетрон, острая гипобарическая гипоксия, кора головного мозга, малоновый альдегид, глутатионпероксидаза.

**ROLE OF THE MODULATORS OF SEROTONINERGIC SYSTEM IN CHANGE OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN A BRAIN UNDER ACUTE HYPOXIA**

*I.I.Zamorsky*

**Abstract.** This paper presents the results of influence of the 5 HT<sub>1D</sub> serotonin receptor agonist sumatriptan and the 5 HT<sub>3</sub> serotonin receptor antagonist ondansetron on the prooxidant-antioxidant balance in rats' cerebral cortex under acute hypobaric hypoxia. It was determined that the administration of both modulators of serotonergic system activates the lipide peroxidation in normoxic animal. Serotonin receptor agonist sumatriptan administration under acute hypoxia did not change a condition of prooxidant-antioxidant balance, but serotonin receptor antagonist ondansetron under acute hypoxia essentially increases the malonic aldehyde formation and depresses the activity of glutathione peroxidase.

**Key words:** sumatriptan, ondansetron, acute hypobaric hypoxia, cerebral cortex, malonic aldehyde, glutathione peroxidase.

**Bukovinian State Medical Academy, Chernivtsy**

*Clin. and experim. pathol.— 2004.— Vol.3, №2.— P.82–84.*

*Надійшла до редакції 06.04.2004*