

УДК 577.15+577.112]: 577.121.7

О. Д. ШимківБуковинська державна медична академія
м. Чернівці**ДЕЯКІ БІОХІМІЧНІ КОРЕЛЯТИ ВПЛИВУ
ЕМОКСИПІНУ НА ВІДСТРОЧЕНІ НАСЛІДКИ
НЕПОВНОЇ ГЛОБАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ**

Ключові слова: каротидна ішемія, гіпокамі, вільнорадикальне окиснення ліпідів, білків, тканинний фібриноліз, протеоліз, емоксипін.

Резюме. Досліджено вплив емоксипіну на відстрочені наслідки ішемічно-реперфузійного пошкодження мозку в одно- та трьох-місячних щурів за показниками вільнорадикального окиснення ліпідів та білків, тканинної фібрино- та протеолітичної активності, активності антиоксидантних ферментів. Встановлено, що нейропротекторний ефект препарату має виражену вікову та структурну залежність.

Вступ

Неухильне зростання кількості судинних захворювань зумовило збільшення частоти гострих порушень мозкового кровообігу [1, 8, 11], що вимагає патогенетично обґрунтованих засобів корекції.

Обраний нами для корекції ішемічних ушкоджень препарат емоксипін знаходиться в стадії вивчення його властивостей [2, 9]. Пілотні дослідження проведені на обмеженому контингенті хворих продемонстрували його сприятливу дію в плані регресу неврологічних порушень [7, 20], а моделювання ішемії у тварин – деякі позитивні ефекти щодо показників енергетичного метаболізму [23] та стосовно відсотка виживання щурів [2]. Проте ці дослідження проведено в більш короткі терміни спостереження, без урахування вікової належності та селективної чутливості структур мозку до ішемії. Тому необхідність вивчення вікових особливостей впливу препарату на основні патогенетичні ланки ішемічно-реперфузійних пошкоджень мозку очевидна.

Мета дослідження

Дослідити вікові та структурні аспекти впливу емоксипіну на відстрочені наслідки ішемії-реперфузії за станом процесів ліпопероксидації (ПОЛ), антиоксидантної активності, окиснювальної модифікації білків (ОМБ) та тканинного фібринолізу й протеолізу.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

У гомогенатах полів гіпокаміна СА1, СА2, СА3 самців білих лабораторних щурів віком один та три міс. на шосту добу після 20-хвилинної каротидної ішемії мозку [18] та після несправжньої операції (виділення судин без їх перетиснення) визначали вміст дієнових кон'югатів (ДК), мало-

нового альдегіду (МА) [12,19], продуктів окиснювальної модифікації білків [17], активність супероксиддисмутази (СОД) [22], глутатіонпероксидази (ГПО) [6], каталази (КТ) [16], показники тканинної фібрино- та протеолітичної активності [4,13]. Досліджувані структури забирали за методом [25], згідно атласу стереотаксичних координат [26].

Щоденно внутрішньочеревино дослідним тваринам вводили емоксипін (5 мг/кг) [5, 23], а контрольним — розчинник у тому ж об'ємі.

Статистичну обробку проводили за t-критерієм Стьюдента.

Всі 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).

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На показники ПОЛ емоксипін мав неоднозначний ефект з виразною залежністю від структури та віку тварин (табл.1).

У полях СА1 та СА2 вплив препарату зводився до зниження інтенсивності ліпопероксидації та активності антиоксидантних ферментів. Зниження препаратом вмісту продуктів ПОЛ відбулося незважаючи на те, що в полі СА1 ішемія не впливала на їх вміст, а в полі СА2 навіть зменшувала його. Цілком ймовірно, що в такий спосіб емоксипін приводив у відповідність окисно-відновний гомеостаз у даних структурах. В полі СА3 ефект емоксипіну обмежувався підвищенням активності СОД.

У тримісячних тварин у полі СА1 препарат спричиняв посилення ліпопероксидації (за рахунок накопичення ДК) з одночасним під-

Таблиця 1

Вплив емоксипіну на вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів у полях гіпокампа одномісячних щурів ($M \pm m$, $n=8$)

Група спостереження	Вміст		Активність ферментів		
	Дієнових кон'югатів (нмоль/мг білка)	Малонового альдегіду (нмоль/мг білка)	Супероксид-дисмутази (од/хв·мг білка)	Каталази (мкмоль/хв·мг білка)	Глутатіонпероксидази (нмоль G-SH/ хв·мг білка)
поле CA1					
Контроль	10,83 ± 1,43	5,59 ± 0,23	6,31 ± 0,12	39,71 ± 1,91	8,57 ± 0,43
Ішемія	11,52 ± 0,61	4,95 ± 0,34	4,96 ± 0,44 $p_k < 0,01$	33,84 ± 2,21 $p_k < 0,05$	8,12 ± 0,62
Корекція	7,39 ± 0,69 $p_k < 0,05$ $p_i < 0,005$	3,62 ± 0,33 $p_k < 0,05$ $p_i < 0,005$	4,49 ± 0,39 $p_k < 0,005$	24,09 ± 2,18 $p_k < 0,005$ $p_i < 0,01$	5,38 ± 0,50 $p_k < 0,005$ $p_i < 0,01$
поле CA2					
Контроль	19,89 ± 1,23	5,83 ± 0,37	5,49 ± 0,56	25,12 ± 2,00	5,00 ± 0,28
Ішемія	16,11 ± 1,17 $p_k < 0,05$	5,5 ± 0,50	2,67 ± 0,23 $p_k < 0,005$	21,61 ± 2,19	4,76 ± 0,40
Корекція	21,77 ± 2,17 $p_k < 0,05$	6,57 ± 0,58 $p_k < 0,05$	5,09 ± 0,48 $p_i < 0,05$	21,70 ± 1,52 $p_k < 0,05$	4,62 ± 0,26 $p_k < 0,01$
поле CA3					
Контроль	31,38 ± 2,25	8,66 ± 0,78	4,20 ± 0,33	30,22 ± 2,34	7,22 ± 0,31
Ішемія	24,72 ± 1,81 $p_k < 0,05$	6,49 ± 0,52 $p_k < 0,05$	3,82 ± 0,35	20,12 ± 1,31 $p_k < 0,005$	5,35 ± 0,44 $p_k < 0,005$
Корекція	21,77 ± 2,17 $p_k < 0,05$	6,57 ± 0,58 $p_k < 0,05$	5,09 ± 0,48 $p_i < 0,05$	21,70 ± 1,52 $p_k < 0,05$	4,62 ± 0,26 $p_k < 0,01$

Примітки. Тут та в наступній таблиці вірогідність змін у порівнянні з: p_k – контролем; p_i – ішемією відповідного поля. У решті випадків зміни невірогідні.

Таблиця 2

Вплив емоксипіну на вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів у полях гіпокампа трьохмісячних щурів ($M \pm m$, $n=8$)

Група спостереження	Вміст		Активність ферментів		
	Дієнових кон'югатів (нмоль/мг білка)	Малонового альдегіду (нмоль/мг білка)	Супероксид-дисмутази (од/хв·мг білка)	Каталази (мкмоль/хв·мг білка)	Глутатіонпероксидази (нмоль G-SH/ хв·мг білка)
поле CA1					
Контроль	15,64 ± 0,92	4,57 ± 0,43	5,88 ± 0,49	29,23 ± 1,98	9,42 ± 0,82
Ішемія	13,12 ± 1,35	4,48 ± 0,31	4,95 ± 0,41	14,74 ± 1,28 $p_{k1} < 0,005$	7,31 ± 0,47 $p_{k1} < 0,05$
Корекція	22,13 ± 1,91 $p_k < 0,05$ $p_i < 0,05$	4,73 ± 0,42	5,52 ± 1,12	26,22 ± 2,17 $p_i < 0,05$	8,60 ± 0,51 $p_i < 0,05$
поле CA2					
Контроль	11,69 ± 1,20	6,53 ± 0,52	5,08 ± 0,45	42,04 ± 3,17	8,83 ± 0,72
Ішемія	15,96 ± 0,95 $p_k < 0,0125$	5,24 ± 0,50	3,12 ± 0,32 $p_k < 0,005$	21,56 ± 1,22 $p_k < 0,005$	4,33 ± 0,32 $p_k < 0,005$
Корекція	14,34 ± 1,25	5,08 ± 0,50 $p_k < 0,05$	3,59 ± 0,30 $p_k < 0,05$	27,50 ± 2,46 $p_k < 0,01$ $p_i < 0,05$	4,91 ± 0,29 $p_k < 0,005$
поле CA3					
Контроль	23,25 ± 2,41	5,38 ± 0,41	4,31 ± 0,40	13,55 ± 1,09	5,10 ± 0,46
Ішемія	22,39 ± 1,09	5,59 ± 0,34	4,74 ± 0,35	13,95 ± 1,12	4,11 ± 0,34
Корекція	31,37 ± 2,9 $p_k < 0,05$ $p_i < 0,05$	5,79 ± 0,46	4,96 ± 0,29	10,51 ± 0,74 $p_k < 0,05$ $p_i < 0,05$	6,45 ± 0,58 $p_i < 0,01$

Таблиця 3

Вплив емоксипіну на вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у полі гіпокампа CA1 тварин різних вікових груп ($M \pm m$, $n=8$)

Вік тварин	Група спостереження	Вміст альдегідо- та кетонпохідних	
		нейтрального характеру (о.о.г./г білка, 370 нм)	основного характеру (о.о.г./г білка, 420 нм)
поле CA1			
1 місяць	Контроль	40,32 ± 2,32	5,63 ± 0,38
	Ішемія	38,60 ± 1,96	4,05 ± 0,22 $p_1 < 0,05$
	Корекція	32,77 ± 0,70 $p_{k1} < 0,01$ $p_1^* < 0,05$	3,16 ± 0,20 $p_{k1} < 0,01$ $p_1^* < 0,01$
3 місяці	Контроль	31,01 ± 0,94	3,01 ± 0,15
	Ішемія	38,88 ± 1,61 $p_2 < 0,05$	4,15 ± 0,32 $p_2 < 0,01$
	Корекція	32,78 ± 1,86 $p_2^* < 0,05$	3,70 ± 0,39
поле CA2			
1 місяць	Контроль	34,79 ± 0,95	3,73 ± 0,33
	Ішемія	27,38 ± 1,81 $p_1 < 0,05$	1,91 ± 0,37 $p_1 < 0,05$
	Корекція	33,19 ± 2,25 $p_1^* < 0,05$	3,47 ± 0,31 $p_1^* < 0,01$
3 місяці	Контроль	19,22 ± 0,39	1,71 ± 0,22
	Ішемія	22,91 ± 0,49 $p_2 < 0,05$	1,96 ± 0,22
	Корекція	20,18 ± 0,73 $p_2^* < 0,01$	1,48 ± 0,24
поле CA3			
1 місяць	Контроль	22,90 ± 1,39	2,17 ± 0,22
	Ішемія	19,59 ± 1,96	1,97 ± 0,07
	Корекція	21,05 ± 0,67	1,76 ± 0,16
3 місяці	Контроль	15,81 ± 0,54	0,89 ± 0,10
	Ішемія	23,12 ± 1,70 $p_2 < 0,05$	1,72 ± 0,29 $p_2 < 0,05$
	Корекція	16,58 ± 0,76 $p_2^* < 0,05$	1,22 ± 0,15 $p_2 < 0,05$

Примітки. Вірогідність змін у порівнянні з: p_1 — p_2 — контрольними показниками в одно- та тримісячних тварин відповідно; p_1^* — p_2^* — з показниками за ішемії в одно- та тримісячних тварин відповідно. У решті випадків зміни невірогідні.

вищенням активності антиоксидантних ферментів (табл. 2). Однак, активність антиоксидантних ферментів лише наближалася до контрольних величин, а вміст ДК вірогідно їх перевищував, що дозволяє констатувати посилення вільнорадикальних процесів.

При суттєвому постішемичному прирості ДК та тотальному зниженні антиоксидантної активності, у полі CA2 препарат лише підвищував активність КТ, яка залишалася в півтора раза нижчою контрольного рівня.

Незважаючи на повну відсутність у полі CA3 постішемичних змін, емоксипін суттєво підвищував тут вміст ДК та знижував активність КТ, що правда, за незначного зростання активності ГПО.

Таким чином, при протекторних ефектах препарату щодо інтенсивності ПОЛ та стану

антиоксидантного захисту в інфантильних тварин, у дорослих його вплив є неоднозначним і мало зрозумілим. Складається враження, що в останній групі тварин препарат має деяку здатність посилювати ПОЛ.

Антиоксиданти в організмі виступають у ролі буфера [3,21], тому за гострої ішемії їх ефект оптимальний, якщо вони не встигають викликати пригнічення ендogenous антиоксидантних систем або адаптивної перебудови мембран, що може стати причиною хвороби адаптації [3]. В силу індивідуального біохімічного статусу структур ЦНС, що підтверджено й нашими дослідженнями на прикладі зон гіпокампа, кожен з них по-своєму реагує на одні й ті ж втручання, в тому числі й корегуючі. Ймовірно, що для дорослих тварин оптимальною є більш низька доза емоксипіну.

Таблиця 4

Вплив емоксипіну на відстрочені постішемичні показники стану тканинного фібринолізу та протеолізу в полі СА1 гіпокампа щурів різних вікових груп ($M \pm m$, $n=8$)

Досліджувані показники	Група спостереження		
	Контроль	Ішемія	Корекція
1 місяць			
Сумарна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини/год.)	45,71 ± 3,81	34,63 ± 1,61 $p_k < 0,05$	43,66 ± 2,81 $p_i < 0,0125$
Неферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини/год.)	24,74 ± 1,85	21,00 ± 1,13 $p_k < 0,01$	24,5 ± 1,29 $p_i < 0,05$
Ферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини/год.)	20,98 ± 1,96	13,62 ± 1,07 $p_k < 0,01$	19,15 ± 1,29 $p_k < 0,01$
Лізис низькомолекулярних білків (мкг азоальбуміну/г тканини/год.)	283,9 ± 16,25	341,60 ± 17,88 $p_k < 0,05$	257,1 ± 20,02 $p_i < 0,01$
Лізис високомолекулярних білків (мкг азоказеїну/г тканини/год.)	258,94 ± 6,93	227,21 ± 10,47 $p_k < 0,0125$	219,8 ± 16,27 $p_k < 0,05$
Лізис колагену (мкг азоколу/г тканини/год.)	15,15 ± 1,15	19,42 ± 1,57 $p_k < 0,05$	18,02 ± 1,80
3 місяці			
Сумарна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини/год.)	51,58 ± 4,72	37,01 ± 2,63 $p_k < 0,01$	42,97 ± 1,80
Неферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини/год.)	25,51 ± 2,01	21,19 ± 1,88	22,72 ± 2,14
Ферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини/год.)	26,07 ± 2,13	15,82 ± 0,95 $p_k < 0,005$	20,25 ± 1,73 $p_k < 0,05$ $p_i < 0,05$
Лізис низькомолекулярних білків (мкг азоальбуміну/г тканини/год.)	315,43 ± 14,1	269,33 ± 10,47 $p_k < 0,05$	344,01 ± 14,55 $p_i < 0,005$
Лізис високомолекулярних білків (мкг азоказеїну/г тканини/год.)	213,14 ± 14,3	195,99 ± 15,0	233,4 ± 11,98
Лізис колагену (мкг азоколу/г тканини/год.)	25,78 ± 2,16	13,81 ± 1,08 $p_k < 0,005$	15,61 ± 2,11 $p_k < 0,005$

Примітки. Тут та в наступних таблицях вірогідність змін у порівнянні з: p_k — контролем; p_i — ішемією. У решті випадків зміни невірогідні.

При виборі антиоксидантних препаратів для корекції ішемічно-реперфузійних ушкоджень слід керуватися тим, що за ішемії дуже важливо захистити від окисних ушкоджень ДНК та білки нейронів [14,15], враховуючи, що полем дії вільних радикалів є гідрофільний простір клітин [24]. Проте в проаналізованій нами літературі ми не знайшли жодної інформації відносно протекторної здатності емоксипіну стосовно ОМБ.

За нашими даними, ефект препарату на процеси ОМБ на рівні всіх досліджених структур у тварин обох вікових груп є однозначно протекторним (табл.3). Цікаво, що ця дія препарату проявляється незалежно від напрямку змін, спричинених ішемією, та впливу препарату на ПОЛ.

Існуючі дані про позитивний вплив емоксипіну на показники гемостазу та покращання мікроциркуляції за рахунок зменшення вмісту фібриногену та споживання антитромбіну ІІІ й фібриногену в судинному руслі [20] спонукав нас дослідити ефект препарату на показники тканинної фібрино- та протеолітичної активності.

В одномісячних щурів ефект препарату в полі СА1 полягав у нормалізації всіх показників фібринолітичної активності та лізису низькомолекулярних білків, змінених ішемією (табл. 4). У полях СА2 та СА3 (табл. 5, 6) вплив на постішемичні зміни фібринолітичної активності був відсутнім, а вплив на протеолітичну активність — неоднозначним і не залежним від характеру постішемичних змін.

У дорослих щурів у полі СА1 емоксипін зменшував постішемичні зміни сумарної та ферментативної фібринолітичної активності, не повертаючи їх до контрольного рівня. Нормалізації зазнав лише лізис низькомолекулярних білків. У полі СА2 препарат значно наближав до норми колагенолітичну активність, знижену ішемією. Таким чином, препарат має вибірково тропність саме до порушених констант. Це дістає підтвердження при аналізі дії препарату в полі СА3, де не було постішемичних порушень фібринолізу, не було й ефектів препарату, а порушений лізис низькомолекулярних білків емоксипін, знову ж таки, повертав до норми.

Таблиця 5

Вплив емоксипіну на відстрочені постішемні показники стану тканинного фібринолізу та протеолізу в полі СА2 гіпокампа щурів різних вікових груп ($M \pm m$, $n=8$)

Досліджувані показники	Група спостереження		
	Контроль	Ішемія	Корекція
1 місяць			
Сумарна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини/год.)	64,93 ± 3,91	50,61 ± 4,09 $p_k < 0,0125$	56,61 ± 3,51
Неферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини/год.)	34,1 ± 2,95	26,63 ± 2,00 $p_k < 0,05$	31,33 ± 2,29
Ферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини/год.)	30,84 ± 2,53	23,98 ± 1,45 $p_k < 0,05$	25,28 ± 2,29
Лізис низькомолекулярних білків (мкг азоальбуміну/г тканини/год.)	142,5 ± 6,2	160,63 ± 7,00 $p_k < 0,05$	119,2 ± 7,19 $p_k < 0,01$ $p < 0,005$
Лізис високомолекулярних білків (мкг азоказеїну/г тканини/год.)	171,16 ± 12,9	181,4 ± 7,52	130,56 ± 7,0 $p_k < 0,0125$ $p < 0,005$
Лізис колагену (мкг азоколу/г тканини/год.)	10,04 ± 1,10	10,05 ± 1,02	11,59 ± 1,09
3 місяці			
Сумарна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини/год.)	75,28 ± 5,21	75,21 ± 5,67	67,74 ± 5,59
Неферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини/год.)	43,73 ± 2,19	42,48 ± 2,91	38,69 ± 2,29
Ферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини/год.)	31,56 ± 3,24	32,73 ± 3,51	29,05 ± 2,53
Лізис низькомолекулярних білків (мкг азоальбуміну/г тканини/год.)	175,85 ± 16,25	156,06 ± 11,09	166,57 ± 13,06
Лізис високомолекулярних білків (мкг азоказеїну/г тканини/год.)	177,33 ± 11,52	179,77 ± 12,34	183,22 ± 13,88
Лізис колагену (мкг азоколу/г тканини/год.)	18,19 ± 0,59	10,17 ± 1,05 $p_k < 0,005$	15,59 ± 1,18 $p_k < 0,005$ $p < 0,05$

Таблиця 6

Вплив емоксипіну на відстрочені постішемні показники стану тканинного фібринолізу та протеолізу в полі СА3 гіпокампа щурів різних вікових груп ($M \pm m$, $n=8$)

Досліджувані показники	Група спостереження		
	Контроль	Ішемія	Корекція
1 місяць			
Сумарна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини/год.)	82,21 ± 3,79	61,07 ± 4,57 $p_k < 0,005$	58,47 ± 4,51 $p_k < 0,005$
Неферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини/год.)	47,6 ± 2,71	33,19 ± 2,96 $p_k < 0,05$	31,23 ± 3,06 $p_k < 0,005$
Ферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини/год.)	34,6 ± 1,77	27,88 ± 1,98 $p_k < 0,05$	27,25 ± 2,05 $p_k < 0,05$
Лізис низькомолекулярних білків (мкг азоальбуміну/г тканини/год.)	172,96 ± 6,96	153,44 ± 8,26 $p_k < 0,005$	140,27 ± 10,64 $p_k < 0,05$
Лізис високомолекулярних білків (мкг азоказеїну/г тканини/год.)	158,03 ± 11,31	163,24 ± 8,69	143,24 ± 11,94
Лізис колагену (мкг азоколу/г тканини/год.)	7,211 ± 0,37	9,92 ± 0,75 $p_k < 0,01$	6,14 ± 0,39 $p_k < 0,05$ $p < 0,005$
3 місяці			
Сумарна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини/год.)	72,12 ± 5,47	78,81 ± 6,23	69,76 ± 5,67
Неферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини/год.)	40,99 ± 3,70	43,8 ± 4,17	39,99 ± 3,91
Ферментативна фібринолітична активність (мкг азофібрину/г тканини/год.)	31,12 ± 2,62	35,01 ± 2,69	29,77 ± 2,17
Лізис низькомолекулярних білків (мкг азоальбуміну/г тканини/год.)	139,55 ± 6,72	164,61 ± 6,26 $p_k < 0,05$	138,66 ± 10,11 $p < 0,05$
Лізис високомолекулярних білків (мкг азоказеїну/г тканини/год.)	152,08 ± 8,58	165,01 ± 10,15	149,79 ± 9,45
Лізис колагену (мкг азоколу/г тканини/год.)	5,74 ± 0,38	6,84 ± 0,50	5,04 ± 0,43 $p_k < 0,05$

Висновки

1. В одномісячних тварин емокси́пін має вибірково тропність до показників ПОЛ, які зазнали найбільших змін, та чітко визначений корегуючий вплив. У тварин трьохмісячного віку емокси́пін приводить до зміщення проокисно-антиоксидантної рівноваги в бік посилення вільнорадикальних процесів.

2. Емокси́пін справляє виражений корегуючий вплив на порушені ішемією процеси окиснювальної модифікації білків, незалежно від віку тварин, поля та напрямку змін, спричинених ішемією.

3. Протекторний ефект емокси́піну щодо показників тканинного фібринолізу та протеолізу характеризується вираженою структурною та віковою селективністю. В одномісячних тварин препарат має однозначно позитивні ефекти, з найвиразнішою корегуючою дією в полі гіпокампа СА1.

Отримані результати щодо вікових особливостей патогенезу ішемічно-реперфузійних пошкоджень мозку та їх корекції свідчать про перспективність подальшої розробки даної проблеми.

Література. 1. Бархатова В.П., Суслина З.А. Основные направления нейропротекции при ишемии мозга // *Неврол. ж.* – 2002. – № 4. – С. 42-50. 2. Бибиц О.Ю. Поиск способов медикаментозной профилактики острой ишемии головного мозга // *Ліки.* 1999. – №2. – С. 83–86. 3. Болдырев А.А. Двойственная роль свободнорадикальных форм кислорода в ишемическом мозге // *Нейрохимия.* – 1995. – Т.12, Вып.3. – С. 3-13. 4. Веремеенко К.Б., Голобородько О.П., Кизим А.А. Протеолиз в норме и патологии. – К.: Здоров'я. 1988. – 20 с. 5. Лавовий М.Д., Погорельий В.Е., Озеров А.А. и др. Поиск и изучение новых церебропротекторов // *Тез. докл. V Росс. нац. конгр. "Человек и лекарство"*. – Москва. - 1998. – С. 554. 6. Геруш І.В., Мецишен І.Ф. Стан глутатионової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настоянки ехінацеї пурпурової // *Вісник проблем біол. і мед.* – 1998. – №7. – С. 10-15. 7. Дромова В.П., Шаповал І.С., Миронюк І.Е. та ін. Деякі особливості дослідження антиоксидантної дії 6-метил-2-етил-піридин-3-олу гідрохлориду (емокси́піну) // *Фізіологічно активні речовини.* – 2002. – Т.33, №1. – С. 87-90. 8. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 328 с. 9. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротекторная терапия ишемического инсульта. II. Вторичная нейропротекция // *Ж. неврол. и психиатри.* – 2002. – Вып.6. – Прил.: Инсульт. – С.3-18. 10. Дарій В.І., Козьолкін А.О. Взаємозв'язок продуктів пероксидної окисації ліпідів і антиоксидантної системи у хворих на ускладнений мозковий інсульт // *Експерим. та клін. фізіол. та біохім.* – 2001. – № 2 (14). – С. 41-43. 11. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Суткової Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. – М.: Знание, 2002. – 344 с. 12. Костюк В.А., Потапович А.И., Лунец Е.Ф. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов // *Вопр. мед. химии.* – 1984. – №4. – С.125-127. 13. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.03.05 // *Одеський мед. ін-т.* – Одеса, 1996. – 37 с. 14. Левіцький Е.Л., Губський Ю.И. Свободнорадикальные повреждения ядерного генетического аппарата клетки // *Укр. биохим. ж.* – 1994. – Т.66, №4. – С. 18-30. 15. Мазура І. С. Мозкова ішемія-гіпоксія та біофізичні механізми нейродегенеративних і нейропротекторних впливів //

Фізіол. ж. – 2003. – Т.49, №2. 16. Метод определения активности каталазы / Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. // *Лабор. дело.* 1988. – №1. – С. 16-18. 17. Мецишен І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // *Бук. мед. вісник.* – 1998. – Т. 2, №2. – С. 156-158. 18. Скібов Г.Г., Коваленко Т.М., Осадченко І.О., Гірник О.В. Залежність ступеню пошкодження нейронів гіпокампу від тривалості ішемії мозку та постішемічного періоду // *Запорозький мед. ж.* – 2002. – Т.13, № 3. – С.21-22. 19. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Современные методы в биохимии.* – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68. 20. Столярова В.В. Влияние эмоксицина на электрическую нестабильность миокарда и показатели гомеостаза у больных с острым нарушением мозгового кровообращения // *Эксперим. и клин. фармакол.* – 2002. – Т. 65, № 3. – С. 13-15. 21. Федорова Т.Н., Болдырев А.А., Ганушикина И.В. Перекисное окисление липидов при экспериментальной ишемии мозга // *Биохимия.* – 1999. – Т. 64, Вып. 1. – С. 94-98. 22. 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. 23. Юшкова В.В., Степанюк Г.І., Пентюк О.О. Порівняльна оцінка впливу похідних 1,4-нафтохінону та емокси́піну на гемодинаміку та енергетичний метаболізм мозку кішок // *Ліки.* – 1998. – №4. – С. 43-46. 24. Facchinetti F., Dawson V.L., Dawson T.M. Free radicals as mediators of neuronal injury // *Cell. Mol. Neurobiol.* – 1998. – Vol. 18, № 6. – P. 667-682. 25. Palkovits M. Isolated removal of hypothalamic or other brain nuclei of the rat // *Brain. Res.* – 1973. – Vol.59, N1. – P. 449-450. 26. Sherwood N.M., Timiras P.S. A stereotaxis atlas of the developing rat brain. – Berkely - Los Angeles – London: University of California Press, 1970. – 208 p.

НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ВЛИЯНИЯ ЭМОКСИПИНА НА ОТСТРОЧЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ НЕПОЛНОЙ ГЛОБАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

О. Д. Шимкив

Резюме. Исследовано влияние эмоксицина на отсроченные последствия неполной глобальной ишемии мозга в одно- и трехмесячных крыс по показателям свободнорадикального окисления липидов и белков, тканевой фибрино- и протеолитической активности, активности антиоксидантных ферментов. Установлено, что нейропротекторный эффект препарата имеет выраженную возрастную и структурную зависимость.

Ключевые слова: каротидная ишемия, гиппокамп, свободнорадикальное окисление липидов, белков, тканевой фибринолиз, протеолиз, эмокси́пин.

SOME BIOCHEMICAL CORRELATES OF THE INFLUENCE OF EMOXIPIN ON DELAYED AFTER-EFFECTS OF INCOMPLETE GLOBAL ISCHEMIA OF THE BRAIN

O. D. Shymkiv

Abstract. The author has studied the effect of Emoxipin on the delayed consequences of incomplete global ischemia of the brain in one- and three-month old rats based on the indices of free radical oxidation of lipids and proteins, tissue fibrino- and proteolytic activity of the antioxidant enzymes. It has been established that the neuroprotective effect of the agent has a marked age-specific and structural dependence.

Key words: carotid ischemia, hippocamp, lipid and protein free radical oxidation, tissue fibrinolysis, proteolysis, emoxipin.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. 2003. – Vol.2, №2. P.34-39.

Надійшло до редакції 13.07.2003