

УДК 616.831-092:577.121.7

© І.Р. Тимофійчук, 2004.

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВІКОВИХ АСПЕКТІВ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕМОКСИПІНУ ПРИ НЕПОВНІЙ ГЛОБАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ МОЗКУ

І.Р. Тимофійчук

Кафедра нормальної фізіології (зав. – проф. Г.І. Ходоровський) Буковинської державної медичної академії, м. Чернівці.

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF AGE-RELATED EMOXIPIN EFFECTS IN INCOMPLETE GLOBAL BRAIN ISCHEMIA

I.R. Timofiihchuk

SUMMARY

The author has studied the effect of emoxipin on the delayed consequences after effects of ischemic-reperfusion damage in one- and three-month old rats based on the indices of free radical oxidation of lipids and activity of the antioxidant enzymes. It has been established that the effects of the agent has age-specific and structural peculiarities.

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВІКОВИХ АСПЕКТІВ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕМОКСИПІНУ ПРИ НЕПОВНІЙ ГЛОБАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ МОЗКУ

І.Р. Тимофійчук

РЕЗЮМЕ

Досліджено вплив емоксипіну на відстрочені наслідки ішемічно-реперфузійного пошкодження лімбіко-гіпоталамічних структур мозку в одно- та тримісячних щурів за показниками вільнорадикального окислення ліпідів та активності антиоксидантних ферментів. Встановлено, що ефекти препарату мають вікові та структурні особливості.

Ключевые слова: неполная глобальная ишемия мозга, лимбико-гипоталамические структуры, липопероксидация, антиоксидантные ферменты, эмоксипин.

Невпинне поширення судинних захворювань протягом останніх десятиліть зумовило збільшення частоти гострих порушень мозкового кровообігу серед юнацької та дитячої частини популяції [5, 6], що потребує вироблення нової стратегії патогенетично обгрунтованого вікового підходу до вибору засобів корекції.

Наявні в літературі дані щодо наслідків використання емоксипіну в якості вторинного нейропротектора стосуються головним чином його ефектів у людей похилого віку [4, 12], а експериментальні дослідження виконані на дорослих тваринах [1, 16]. Між тим добре відомо, що підхід до корекції будь-яких патологічних станів здійснюється з урахуванням вікових особливостей їх патогенезу, що особливо актуально для патології ЦНС у ссавців, які народжуються з незрілим головним мозком [10, 15]. У мозку щурів особливо значні структурно-функціональні зміни мають місце впродовж першого місяця постнатального онтогенезу: зростають розміри нейронів та число гліоцитів, прогресує мієлінізація відростків, активується формування й дозрівання медіаторних систем та їх рецепторного апарату [9, 10], відбувається перебудова мозкового кровоносного русла та змін у ньому гемодинаміки [2, 15]. Всі ці чинники є підґрунтям вікових особливостей чутливості мозку до ішемічно-реперфузійних пошкоджень.

Тому актуальність вивчення вікової ефективності нейропротекторів щодо основних патогенетичних ланок ішемічно-реперфузійних пошкоджень мозку очевидна.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У гомогенатах перегородки мозку, преоптичної ділянки, медіобазального гіпоталамуса та мигдалеподібного комплексу одно- й тримісячних самців білих лабораторних щурів на шосту добу після 20-хвилинної каротидної ішемії мозку та після несправжньої операції (виділення судин без їх перетиснення) [14] визначали вміст дієнових кон'югатів [7], маленового альдегіду [11], активність супероксиддисмутази [13], глутатіонпероксидази [3], каталази [8]. Досліджувані структури забирали за методом [17], згідно атласу стереотаксичних координат [18].

Щоденно внутрішньочеревинно дослідним тваринам вводили емоксипін (5 мг/кг) [16], а контрольним - розчинник у тому ж об'ємі.

Статистичну обробку проводили за t-критерієм Ст'юдента.

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).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як свідчать результати, представлені в таблиці 1 та таблиці 2, відстрочені постішемичні зміни проокисно-антиоксидантного гомеостазу в структурах лімбіко-гіпоталамічного комплексу щурів обох вікових груп характеризуються регіонарними особливостями та значно домінують у тварин старшої вікової групи.

В перегородці мозку одномісячних щурів емоксипін вирівнював знижений ішемією антиоксидантний потенціал, повертаючи до норми активність всіх антиоксидантних ферментів. В преоптичній ділянці дія препарату полягала в нормалізації обох показників, які зазнали постішемичних змін (дієнових кон'югатів та глутатіонпероксидази), що повертало прооксидантно-антиоксидантні взаємовідносини на рівень функціонування, притаманний контрольним тваринам. Цікаво, що в медіобазальному гіпоталамусі тварин молодшої вікової групи, де ішемія не викликала жодних відстрочених змін, емоксипін збільшував активність супероксиддисмутази до рівня, навіть дещо вищого, ніж у контрольних тварин. Така здатність препарату посилювати антиоксидантну активність підтверджується його впли-

вами в мигдалеподібному комплексі – незважаючи на те, що в цій структурі ішемія проявляла свій вплив лише зниженням активності каталази, емоксипін значно підвищував активність не лише каталази, але й супероксиддисмутази, знижуючи при цьому вміст малонового альдегіду.

Таким чином, в структурах лімбіко-гіпоталамічного комплексу одномісячних тварин препарат має виражену здатність до посилення постішемичного антиоксидантного потенціалу.

У тварин старшої вікової групи дія препарату дещо відрізнялася. У перегородці мозку препарат значно посилював постішемичне зниження рівня дієнових кон'югатів, знижував вміст малонового альдегіду та активність глутатіонпероксидази при одночасному підвищенні активності супероксиддисмутази, яка все-таки не досягала контрольних величин. У преоптичній ділянці, де всі показники зазнали постішемичного зниження, емоксипін ще більше пригнічував активність глутатіонпероксидази, не впливаючи на решту параметрів.

Більш позитивним вплив емоксипіну виявився в медіобазальному гіпоталамусі, де препарат нормалізував вміст малонового альдегіду та каталази,

Таблиця 1
Вплив емоксипіну на постішемичний вміст продуктів пероксидного окислення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів у лімбіко-гіпоталамічних структурах одномісячних щурів ($M \pm m$, $n=8$)

Структура	Група спостереження	Дієнові кон'югати (нмоль/мг білка)	Малоновий альдегід (нмоль/мг білка)	Супероксиддисмутаза (од/хв мг білка)	Каталаза (мкмоль/мг білка)	Глутатіонпероксидаза (нмольG-SH хв мг білка)
Перего-родка мозку	Контроль	5,51±0,42	4,24±0,46	8,11±0,80	2,98±0,30	3,77±0,31
	Ішемія	4,23±0,24 $p < 0,025$	3,97±0,19	5,47±0,46 $p < 0,005$	2,09±0,13 $p < 0,025$	2,81±0,16 $p < 0,025$
	Корекція	4,93±0,37	3,61±0,61	8,64±0,28 $p_i < 0,005$	3,63±0,28 $p_i < 0,005$	4,34±0,18 $p_i < 0,005$
Преоптична ділянка	Контроль	5,67±0,60	2,59±0,36	6,49±0,69	1,29±0,12	3,17±0,26
	Ішемія	8,48±0,36 $p < 0,005$	2,09±0,51	6,04±1,23	1,64±0,57	5,61±0,13 $p < 0,01$
	Корекція	5,48±0,57 $p_i < 0,005$	2,48±0,31	5,98±0,59	1,38±0,10	3,24±0,23 $p_i < 0,005$
Медіобазальний гіпоталамус	Контроль	6,59±0,33	4,19±0,22	7,81±0,40	1,50±0,32	5,17±0,32
	Ішемія	6,87±0,51	4,42±0,32	6,68±0,49	2,19±0,28	5,51±0,27
	Корекція	6,28±0,24	3,46±0,17	8,48±0,74 $p_i < 0,05$	2,29±0,33	5,88±0,23
Мигдалеподібний комплекс	Контроль	8,74±0,33	5,50±0,27	7,07±0,50	2,27±0,32	5,66±0,61
	Ішемія	8,45±0,45	5,59±0,27	6,74±0,34	1,49±0,15 $p < 0,05$	5,40±0,46
	Корекція	7,60±0,44	4,40±0,27 $p_i < 0,005$	8,01±0,26 $p_i < 0,05$	2,37±0,21 $p_i < 0,05$	5,06±0,38

Примітки: тут та в наступній таблиці – вірогідність змін у порівнянні з показниками: p – в контрольних тварин; p_i – у тварин після ішемії.

Таблиця 2

Вплив емоксипіну на постішемний вміст продуктів пероксидного окислення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів у лімбіко-гіпоталамічних структурах тримісячних щурів ($M \pm m$, $n=8$)

Структура	Група спостереження	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)
Перего-родка мозку	Контроль	11,71±0,18	7,76±1,12	19,3±3,53	6,03±1,12	6,10±0,52
	Ішемія	9,57±0,76 $p < 0,025$	6,65±0,56	6,82±1,35 $p < 0,005$	1,47±0,17 $p < 0,005$	5,56±0,29
	Корекція	5,0±0,30 $p_i < 0,005$	4,92±0,60 $p_i < 0,01$	11,04±1,49 $p_i < 0,005$	1,85±0,25	3,21±0,16 $p_i < 0,005$
Преоптична ділянка	Контроль	15,64±1,35	4,57±0,98	35,46±3,11	7,19±0,70	9,01±1,25
	Ішемія	5,46±0,18 $p < 0,005$	2,01±0,39 $p < 0,025$	6,44±1,04 $p < 0,005$	0,97±0,24 $p < 0,005$	4,86±0,64 $p < 0,005$
	Корекція	5,48±0,56	2,48±0,31	5,99±0,74	1,13±0,09	3,23±0,22 $p_i < 0,025$
Медіобазальний гіпоталамус	Контроль	9,95±0,42	5,64±0,19	10,5±0,46	1,71±0,19	5,64±0,44
	Ішемія	1,3±0,22 $p < 0,005$	9,45±0,16 $p < 0,005$	6,58±0,37 $p < 0,005$	1,21±0,13 $p < 0,005$	4,35±0,77
	Корекція	5,48±0,56 $p_i < 0,005$	5,37±0,20 $p_i < 0,005$	8,77±0,53 $p_i < 0,005$	1,96±0,21 $p_i < 0,01$	5,28±0,30
Мигдалеподібний комплекс	Контроль	7,28±0,68	4,4±0,44	7,27±0,33	2,01±0,16	5,91±0,49
	Ішемія	11,16±0,33 $p < 0,005$	6,11±0,23 $p < 0,005$	7,07±0,37	2,04±0,29	5,56±0,24
	Корекція	7,03±0,47 $p_i < 0,005$	4,36±0,35 $p_i < 0,005$	6,67±0,21	1,85±0,25	4,97±0,36

наближав до норми вміст дієнових кон'югатів і супероксиддисмутази, дещо відновлюючи в такий спосіб прооксидантно-антиоксидантні взаємовідносини, притаманні контрольним тваринам. Однозначно корегуючий вплив препарат мав у мигдалеподібному комплексі, де відбулася нормалізація підвищеного ішемією вмісту обох досліджених продуктів ліпопероксидації.

Таким чином, якщо в одномісячних тварин за сумарною оцінкою дія емоксипіну полягала в посиленні активності антиоксидантних ферментів, то в тримісячних щурів його вплив був позитивним лише в медіобазальному гіпоталамусі та мигдалеподібному комплексі, де він проявлявся більш значним впливом на процеси ліпопероксидації. У перегородці мозку та преоптичній ділянці препарат навіть дещо посилював вплив ішемії.

ВИСНОВКИ

1. У структурах лімбіко-гіпоталамічного комплексу одномісячних щурів корекція постішемних змін емоксипіном відбувається за рахунок його здатності посилювати антиоксидантний потенціал.

2. У тримісячних щурів вплив препарату неоднозначний в різних структурах. Корегуючі ефекти здійснюються за рахунок переважного впливу на

процеси ліпопероксидації.

Перспективи подальшого розвитку. Отримані результати переконливо свідчать, що вивчення вікових аспектів нейропротекції є не лише перспективним, але й вкрай необхідним для адекватної патогенетичної корекції ішемічно-реперфузійних ушкоджень мозку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бирик О.Ю. Пошук засобів медикаментозної профілактики гострої ішемії головного мозку // Ліки. - 1999. - №2. - С. 83-86.
2. Вайнштейн Г.Б., Журавин И.А., Ровайнен К. и др. Мозговой кровоток и цереброваскулярная реактивность в раннем постнатальном онтогенезе // Ж. эволюц. биохим. и физиол. - 1996. - Т. 32, №2. - С. 160-166.
3. Геруш І.В., Мещишен І.Ф. Стан глутатіонової системи крові за умов експериментального вразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настойки ехінацеї пурпурової // Вісник проблем біол. та мед. - 1998. - №7. - С. 10-15.
4. Громова В.П., Шаповал Г.С., Миронюк І.Е. та ін. Деякі особливості дослідження антиоксидантної дії 6-метил-2-етил-піридин-3-олу гідрохлориду (емоксипіну) // Фізіологічно активні речовини. -

2002. - Т. 33, №1. - С. 87-90.

5. Деев А.С., Захарушкина И.В. Причинные факторы, течение и исходы ишемического инсульта у лиц молодого возраста // Неврол. ж. - 1999. - Т. 4, №6. - С. 28-31.

6. Деев А.С., Захарушкина И.В. Церебральные инсульты в молодом возрасте // Журн. неврол. и психиатр. - 2000. - №1. - С. 14-17.

7. Костюк В.А., Потапович А.И., Лунец Е.Ф. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов // Вопр. мед. химии. - 1984. - №4. - С. 125-127.

8. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабор. дело. - 1988. - №1. - С. 16-18.

9. Мыслицкий В.Ф. Половая дифференциация некоторых структур лимбической системы головного мозга крыс в онтогенезе: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.13 / МГУ. - М., 1990. - 32 с.

10. Оленев С.Н. Развивающийся мозг. - Л.: Наука, 1978. - 222 с.

11. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. - М.: Медицина, 1977. - С. 66-68.

12. Стоярова В.В. Влияние эмоксипина 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.

13. Чевари С., Чаба И., Секей И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах // Лаб. дело. - 1985. - №11. - С. 678-681.

14. Шимків О.Д. Вікові особливості глобальної ішемії головного мозку щурів // Бук. мед. вісник. - 2001. - Т. 5, №3-4. - С. 204-207.

15. Шошенко К.А., Коростышевская И.М., Носова М.Н. и др. Формирование кровеносной системы полушарий головного мозга у растущих крыс // Росс. физиол. ж. им. Сеченова. - 1998. - Т. 84, №4. - С. 353-362.

16. Юшкова В.В., Степанюк Г.І., Пентюк О.О. Порівняльна оцінка впливу похідних 1,4-нафтохінону та емоксипіну на гемодинаміку та енергетичний метаболізм мозку кішок // Ліки. - 1998. - №4. - С. 43-46.

17. Palkovits M. Isolated removal of hypothalamic or other brain nuclei of the rat // Brain. Res. - 1973. - Vol. 59, № 1. - P. 449-450.

18. Sherwood N.M., Timiras P.S. A stereotaxis atlas of the developing rat brain. - Berkeley-Los Angeles-London: University of California Press, 1970. - 208 p.

Поступила 03.05.04