

**ПОРУШЕННЯ ОКСИДАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ
НОВОНАРОДЖЕНИХ, ЗУМОВЛЕНЕ ПРЕНАТАЛЬНОЮ АЛКОГОЛІЗАЦІЮ:
ЕФЕКТИ ЦЕРЕБРОКУРИНУ І ТІОЦЕТАМУ**

В останні роки чітко виявляється зростання поширеності захворювань, пов'язаних із вживанням алкоголю серед жінок. Мета даного дослідження – експериментальне обґрунтування доцільності застосування нейропротекторів – цереброкуруину і тіоцетаму для фармакокорекції оксидативного стресу в головному мозку тварин, які перенесли пренатальну алкоголізацію. Для моделювання пренатальної алкоголізації (ПА) з 5-го по 20-й день вагітності щури внутрішньошлунково отримували етанол в дозі 8 г/кг/день, контрольні тварини – ізокалоричний розчин сахарози. ПА призводила до утворення цитотоксичних дериватів NO в мозку щурят, про що свідчило накопичення нітритирозину. Профілактична терапія цереброкуруином і тіоцетамом знижувала цей маркер. Цереброкуруин справляв переважну дію на активність СОД і зниження нітритирозину, а тіоцетам – на активність ГПР і зниження маркерів окисної модифікації білків.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пренатальна алкоголізація, цереброкуруин, тіоцетам, оксидативний стрес.

ВСТУП. В останні роки чітко виявляється зростання поширеності захворювань, пов'язаних з вживанням алкоголю серед жінок [3, 9]. Актуальність проблеми жіночого алкоголізму зумовлена тим, що перш за все завдається шкода здоров'ю дітей, народжених від даного контингенту жінок. Народженим від алкогольозалежних матерів дітям властиві різні клініко-метаболічні, імунологічні, гормональні розлади адаптації до позаутробного життя, висока частота інфекційних захворювань, психоневрологічні порушення та істотні відхилення розвитку в наступні роки життя [4, 5]. На даний час простежується тенденція до застосування ноотропів, нейропротекторів, антигіпоксантів з метою зменшення негативного внутрішньоутробного впливу алкоголю на плід і постнатальний розвиток дитини [2, 6].

Метою даного дослідження стало експериментальне обґрунтування доцільності застосування нейропротекторів – цереброкуруину і тіоцетаму для фармакокорекції оксидативного стресу в головному мозку тварин, які перенесли пренатальну алкоголізацію.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Усі дослідження виконано на вагітних щурах лінії Вістар масою © І. Ф. Беленічев, М. А. Єгоров, О. П. Соколик, 2011.

180–200 г. При догляді за тваринами, годуванні та проведенні експериментів керувалися основними нормативними документами: рекомендаціями комітету з біоетики МОЗ України щодо експериментальної роботи з використанням тварин, рекомендаціями ВООЗ, рекомендаціями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Для моделювання пренатальної алкоголізації (ПА) з 5-го по 20-й день вагітності щури внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда отримували етанол в дозі 8 г/кг/день, контрольні тварини – ізокалоричний розчин сахарози. Цереброкуруин, тіоцетам і пірацетам (референс-препарат) вводили ПА-потомству внутрішньочеревно – 0,001, 125 і 250 мг/кг відповідно протягом 25 днів. Після закінчення експерименту тварин забивали під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг), витягували головний мозок для біохімічних досліджень. Для оцінки інтенсивності оксидативного стресу в тканинах головного мозку визначали маркери окисної модифікації білків (ОМБ) – альдегідфенілгідрозони (АФГ) і карбоксифенілгідрозони (КФГ) [7], а також рівень нітритирозину. Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД), ката-

лази і глутатіонпероксидази (ГПР) [1]. Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакета статистичних програм "Statistica 4.0" (Statistica Inc. USA). Достовірність відмінностей у групах визначали за допомогою статистичного t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. В мозку тварин, які перенесли пренатальну алкоголізацію, спостерігався розвиток оксидативного

стресу на тлі антиоксидантної недостатності. Так, було зареєстровано збільшення маркерів ОМБ – АФГ і КФГ, зниження активності СОД, ГПР і каталази. Профілактичне введення цереброкуруину і тіоцетаму під час вагітності достовірно знижувало концентрацію маркерів ОМБ і підвищувало активність таких ключових ферментів антиоксидантного захисту, як СОД, каталаза і ГПР, у головному мозку новонароджених (табл. 1, 2).

Таблиця 1 – Вплив досліджуваних препаратів на показники окисної модифікації білків у мозку тварин з ПА (n=20)

Група тварин	Продукти ОМБ, у.о./г	
	АФГ (270 нм)	КФГ (363 нм)
Інтактна	0,44±0,02	1,02±0,7
Контрольна (ПА)	2,88±0,3	4,22±0,21
ПА+тіоцетам	1,11±0,03*#	2,56±0,20*#
ПА+пірацетам	2,62±0,07	4,00±0,21
ПА+цереброкуруин	1,34±0,03*#	2,83±0,11*#

Примітка. Тут і в наступній таблиці: * – p<0,05 відносно контролю; # – p<0,05 відносно групи тварин, що отримували пірацетам; 1 – p<0,05 відносно групи тварин, що отримували тіоцетам.

Таблиця 2 – Вплив досліджуваних препаратів на показники антиоксидантної системи в мозку тварин з ПА (n=20)

Група тварин	СОД, у.о./мг білка/хв	Каталаза, мкат/мг білка/хв	ГПР, мкмоль/мг білка/хв	Нітротирозин, нмоль/г білка
Інтактна	388,1±14,0	15,2±0,9	67,4±5,1	12,1±1,00
Контрольна (ПА)	162,2±5,3	7,8±0,4	41,7±3,1	44,3±2,15
ПА+тіоцетам	287,1±4,1*#	11,2±0,5*	71,6±1,1*#	27,2±1,34*#
ПА+пірацетам	171,1±12,0	7,2±0,3	42,0±2,1	41,1±2,77
ПА+цереброкуруин	371,1±7,8*#1	12,8±0,3*#	55,0±4,0*	14,1±1,15*#1

ВИСНОВКИ. ПА призводила до утворення цитотоксичних дериватів NO в мозку щурят, про що свідчило накопичення нітротирозину. Профілактична терапія цереброкуруином і тіоцетамом знижувала цей маркер. Варто відзначити, що ефективність досліджуваних препаратів перевищувала дію пірацетаму. Цереброкуруин справляв переважну дію на активність СОД і зниження нітротирозину, а тіоцетам – на активність ГПР і зниження маркерів ОМБ. Модифікація білкових молекул в умовах ок-

сидативного і нітрозуючого стресу призводить до зниження функції білків у ланцюзі переносників електронів, активності АТФ-ази, вибіркової дії транспортних білків та іонних каналів і, в остаточному підсумку, до порушення секреторної, інкреторної, транспортної функцій нейрона та до розвитку когнітивного дефіциту при ПА [8]. Антиоксидантний механізм нейропротекторної дії цереброкуруину і тіоцетаму є дуже важливим і обґрунтовує доцільність їх профілактичного застосування при ПА.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Данилова Л. А. Справочник по лабораторным методам исследования / Л. А. Данилова. – СПб. : Питер, 2003. – 736 с.
2. Пальчик А. Б. Фетальный алкогольный синдром : методические рекомендации / А. Б. Пальчик, Л. А. Федорова, С. В. Легонькова. – СПб., 2006.
3. Abel E. L. Fetal alcohol syndrome in families / E. L. Abel // Neurotoxicology and Teratology, 1988.
4. Astley Susan J. Measuring the facial phenotype of individuals with prenatal alcohol exposure: Correlations

- with brain dysfunction / J. Astley Susan, K. Clarren Sterling // Alcohol and Alcoholism. – 36(2) – P. 147–159.
5. Boss J. J. First trimester prenatal diagnosis: earlier is not necessarily better / J. J. Boss // Med. Ethics. – 1994. – 20. № 3. – P. 146–151.
6. Epidemiology of fetal alcohol syndrome in A South African community in the Western Cape Province / P. May, L. Brooke, J. Gossage [et al.] // Am. J. Public Health. – 2000. – 90. – P. 1905–1912.

7. Halliwell B. Free radical in Biology and Medicine / B. Halliwell, M. C. Yutteridge. – Oxford : Clarendon Press, 1999. – 320 p.

8. Preventing FAS/ARND in Russian Children: An International Collaboration in Research, Xth ISPCAN / Tatiana Balachova, Barbara L. Bonner, Jacquelyn

Bertrand [et al.] European Regional Conference on Child Abuse and Neglect, September 12, 2005, Berlin, Germany.

9. Streigssguth A. P. Fetal Alcohol Syndrome: A Guide for Families and Communities A. P. Streigssguth / Baltimore: Paul Brookes Publishing Co. : 1997.

И. Ф. Беленичев, Н. А. Егоров, Е. П. Соколик
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

НАРУШЕНИЕ ОКСИДАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ НОВОРОЖДЕННЫХ, ОБУСЛОВЛЕННОЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИЕЙ: ЭФФЕКТЫ ЦЕРЕБРОКУРИНА И ТИОЦЕТАМА

Резюме

В последние годы отчетливо выявляется рост распространенности заболеваний, связанных с употреблением алкоголя среди женщин. Цель данного исследования – экспериментальное обоснование целесообразности применения нейропротекторов – цереброкурина и тиоцетама для фармакокоррекции оксидативного стресса в головном мозге животных, перенесших пренатальную алкоголизацию. Для моделирования пренатальной алкоголизации (ПА) с 5-го по 20-й день беременности крысы внутрижелудочно получали этанол в дозе 8 г/кг/день, контрольные животные – изокалорический раствор сахарозы. ПА приводила к образованию цитотоксических дериватов NO в мозге крысят, о чем свидетельствовало накопление нитротирозина. Профилактическая терапия цереброкурином и тиоцетамом снижало этот маркер. Цереброкурин оказывал преимущественное действие на активность СОД и снижение нитротирозина, а тиоцетам – на активность ГПР и снижение маркеров окислительной модификации белков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пренатальная алкоголизация, цереброкурин, тиоцетам, оксидативный стресс.

I. F. Bielenichev, M. A. Yehorov, O. P. Sokolyk
ZAPORIZHIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

VIOLATION OF OXIDATIVE HOMEOSTASIS IN THE BRAIN OF NEWBORNS DUE TO PRENATAL ALCOHOL ABUSE: EFFECTS OF CEREBROCURIN AND TIOCETAM

Summary

In recent years, there is a clearly detectable increase in the incidence of diseases related to alcohol consumption among women. The objective of our research – experimental substantiation of expediency of application of neuroprotectors – cerebrocurin and tiocetam in pharmacocorrection of oxidative stress in the brain of animals who had prenatal alcoholisation. For the simulation of prenatal alcohol (PA) from 5-th to 20-th day of pregnancy rats orally received ethanol in the dose of 8 g/kg/day, control rats – isocaloric sucrose solution. The PA led to the formation of cytotoxic NO derivatives in the brain of rats, evidenced by the accumulation of nitrotyrosine. Preventive therapy by cerebrocurin and tiocetam reduced the marker. Cerebrocurin has the preemptive action on the activity of SOD and reduction of nitrotyrosine, and tiocetam in respect of the activity of the GPR and the reduction in markers of the oxidative modification of the brain.

KEY WORDS: prenatal alcoholism, cerebrocurin, tiocetam, oxidative stress.

Отримано 03.10.11

Адреса для листування: І. Ф. Беленічев, Запорізький державний медичний університет, просп. Маяковського, 26, Запоріжжя, 69035, Україна.