

О.П. Кухарь, В.Й. Мамчур

ВЛИЯНИЕ ГЕНТАМИЦИНА И ТРАМАДОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Днепропетровская государственная медицинская академия

Ключевые слова: *аналгезия, антибиотики, гентамицин, трамадол, перекисное окисление липидов*

Внутрибрюшинное введение гентамицина в течение 5 дней в дозе 15 мг/кг повышало уровень диеновых конъюгатов и малонового диальдегида и снижало уровень супероксиддисмутазы и каталазы в отделах головного мозга крыс. В то же время однократное введение гентамицина практически не влияло на показатели перекисного окисления липидов. Однократное введение трамадола нивелировало прооксидантное действие гентамицина при курсовом введении.

Значительная активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) является универсальным механизмом повреждения клеток и тканей [1]. Некоторые лекарственные препараты способны оказывать ингибирующее действие на процессы ПОЛ, снижая уровень промежуточных продуктов перекисного окисления липидов - диеновых конъюгатов и конечных продуктов ПОЛ, таких как малоновый триальдегид и диальдегид и/или повышая уровень ферментов, участвующих в защитных реакциях от ПОЛ, а именно: супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, каталазы и т.д. Данные антиоксидантные свойства лекарственных средств расцениваются чаще всего как положительные [1,5].

Согласно литературным данным, ряд антимикробных препаратов способен демонстрировать как антиоксидантные, так и прооксидантные свойства [5,7,8]. Например, четырнадцатичленные макролиды (кларитромицин, рокситромицин) и азалид-азитромицин демонстрируют антиоксидантную активность при длительном приеме (недели и месяцы), за счет которой они проявляют противовоспалительные свойства [8]. В то же время, ампициллин (ампициллин) и фторированные хинолоны способны оказывать прооксидантные свойства, которые расцениваются как негативные [10].

Известно, что пациенты с инфекционными заболеваниями зачастую страдают от резко выраженной болевой симптоматики. И таким пациентам необходимо назначать одновременно антимикробные препараты и обезболивающие [5]. Поэтому на наш взгляд представляется целесообразным изучение влияния аминогликозидного антибиотика гентамицина при совместном введении с трамадолом на показатели ПОЛ в эксперименте.

Цель исследования – изучение влияния однократного и курсового введения гентамицина (15 мг/кг), гентамицина в комбинации с трамадолом (15 мг/кг) на уровень ПОЛ в отделах головного мозга крыс.

Задачи исследования

1. Изучить изменения показателей прооксидантной (ДК и МДА) системы в отделах головного мозга крыс при однократном и курсовом введении гентамицина и гентамицина с трамадолом.

2. Определить показатели антиоксидантной системы (СОД и каталазы) в отделах головного мозга у крыс при однократном и курсовом введении гентамицина и гентамицина с трамадолом.

3. Сравнить влияние на процессы перекисного окисления липидов гентамицина и трамадола при однократном и курсовом введении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте было использовано 36 крыс-самцов массой 160-210 г, содержащихся на стандартном рационе вивария ДГМА.

Исследовали препараты:

- гентамицин (4% р-р. мл. "КРКА", в дозе 15 мг/кг);
- трамадол (5% р-р. 2 мл. "Здоровье", в дозе 15 мг/кг).

Все препараты вводили внутрибрюшинно в дозах, близких к экспериментальным анальгетическим дозам, известным по литературным данным [9]. Контрольная группа животных получала воду для инъекций.

Уровень продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида), а также ферментов антиоксидантной защиты организма (СОД и каталазы) определяли спектрофотометрически. Концентрацию диеновых конъюгатов определяли по методу В.А. Костюка и соавторов [3], уровень МДА по методу И.Д. Стальной, Т.Г. Гаришвили с замечаниями М.С. Гончаренко и соавторов [6]. Уровень СОД определяли по методу Е.В. Макаренко [4]. И каталазу - по модифицированному методу М.А. Королюка и соавт. [2].

Обработку полученных результатов проводили статистическим методом с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют о способности гентамицина при 5-тидневном введении повышать уровень продуктов ПОЛ в отделах головного мозга. Так, уровень малонового диальдегида - повысился в стволе на 15% ($p>0,05$), в коре на 17% ($p>0,05$), в гиппокампе на 14% ($p>0,05$) по отношению к контролю. При этом уровень другого маркера цитолиза – ДК повысился в стволе – на 14% ($p>0,05$), в коре – на 16% ($p>0,05$), в гиппокампе – на 13% ($p>0,05$), по отношению к контрольной группе животных. Показатели антиоксидантной системы организма наоборот снижались. Так, уровень СОД снизился в стволе на 22% ($p>0,05$), в коре – на 26% ($p<0,05$), в гиппокампе – на 28% ($p<0,05$) по отношению к контролю. Уровень каталазы снизился в стволе на 21% ($p<0,05$), в коре – на 20% ($p<0,05$), в гиппокампе – на 19% ($p<0,05$) по отношению к контролю. Незначительное повышение МДА и ДК, а также снижение СОД и каталазы свидетельствует о прооксидантных свойствах гентамицина (рис. 1).



При курсовом введении гентамицина и однократном введении трамадола уровень МДА снизился в стволе на 22% ($p>0,05$), в коре – на 27% ($p<0,05$), в гиппокампе – на 20% ($p>0,05$), уровень ДК снизился в стволе на 13% ($p>0,05$), в коре – на 18% ($p>0,05$), в гиппокампе – на 16% ($p>0,05$). А уровень такого исходного субстрата для каталазы, как СОД повысился в стволе на 5% ($p>0,05$), в коре снизился на 7% ($p>0,05$), в гиппокампе снизился на 4% ($p>0,05$). Уровень каталазы повысился в стволе на 19% ($p<0,05$), в коре – на 14% ($p>0,05$), в гиппокампе – на 20% ($p<0,05$) по отношению к контролю. Таким образом, на фоне курсового введения гентамицина и однократного введения трамадола уровень ДК и МДА – снизился, а каталазы и СОД – повысился, что свидетельствует об антиоксидантных свойствах трамадола (рис. 2).

При однократном введении трамадола в большей степени снизились показатели уровня ДК и МДА и повысились – СОД и каталазы по сравнению с курсовым введением гентамицина и однократным – трамадола. А именно: уровень МДА снизился в стволе на 30% ($p<0,05$), в коре – на 32% ($p<0,05$), в гиппокампе – на 31% ($p<0,05$). Уровень ДК снизился в стволе на 27% ($p<0,05$), в коре –

на 34% ($p<0,05$) достигнув минимального значения, и в гиппокампе – на 32% ($p<0,05$). Показатели антиоксидантной системы организма наоборот повысились. Уровень СОД в стволе – на 26% ($p<0,05$), в коре – на 30% ($p<0,05$), в гиппокампе – на 32% ($p<0,05$) по отношению к контролю. Уровень каталазы в стволе – на 30% ($p<0,05$), в коре – на 25% ($p<0,05$), в гиппокампе – на 31% ($p<0,05$). Следовательно трамадол способен демонстрировать антиоксидантные свойства и в значительно большей степени влияет на показатели ПОЛ, чем гентамицин (рис. 3).

При однократном введении гентамицина и трамадола уровень таких маркеров цитолиза, как МДА и ДК снизился на 25-30% ($p<0,05$) в разных отделах мозга. А показатели антиоксидантной системы наоборот повысились. Так, уровень СОД в стволе – на 21% ($p>0,05$), в коре – на 20% ($p>0,05$), в гиппокампе – на 26% ($p<0,05$) по отношению к контролю. И уровень каталазы в стволе – на 23% ($p>0,05$), в коре – на 20% ($p<0,05$), в гиппокампе – на 26% ($p<0,05$) по отношению к контролю (рис. 4).

Таким образом, при совместном введении гентамицина и трамадола антиоксидантные свойства трамадола нивелируют прооксидантные свойства гентамицина в отделах головного мозга крыс.

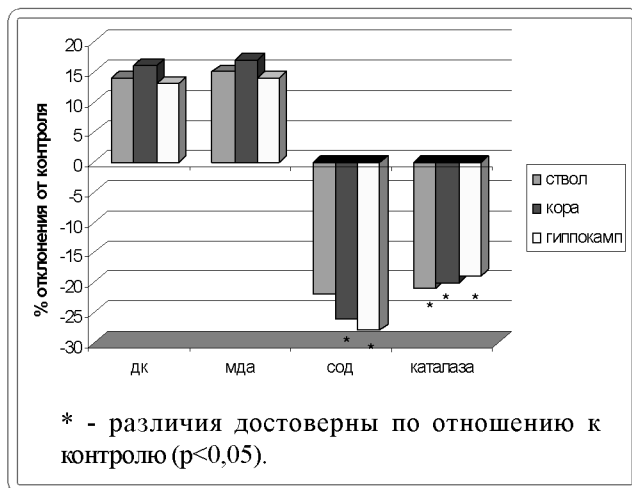


Рис. 1 Влияние 5 дневного введения гентамицина на показатели ПОЛ в отделах головного мозга у крыс, (n=6).

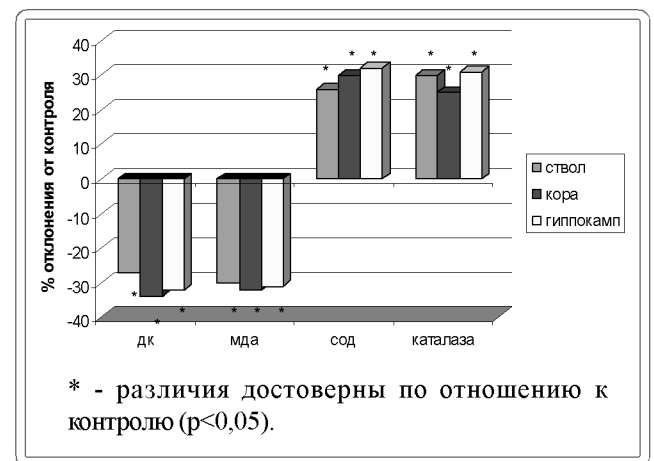


Рис. 3 Влияние однократного введения трамадола на показатели ПОЛ в отделах головного мозга у крыс, (n=6).

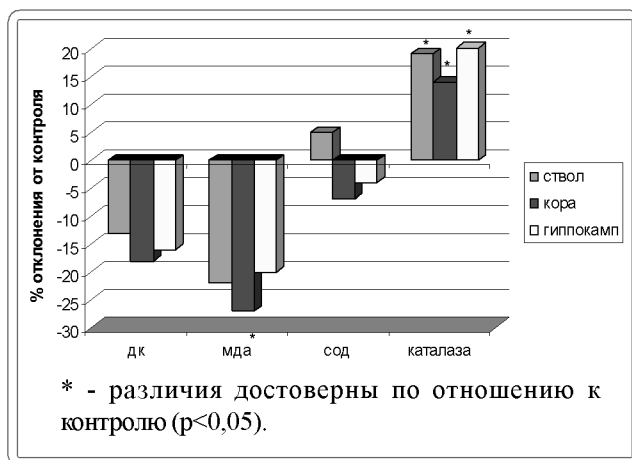


Рис. 2 Влияние 5 дневного введения гентамицина и однократного введения трамадола на показатели ПОЛ в отделах головного мозга у крыс, (n=6).

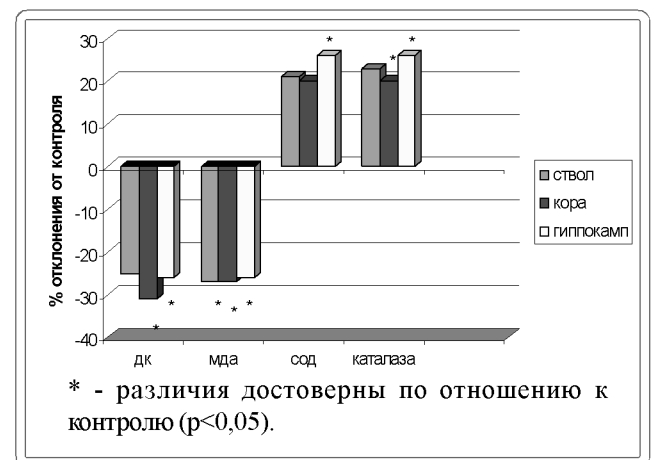


Рис. 4 Влияние однократного введения гентамицина и трамадола на показатели ПОЛ в отделах головного мозга у крыс, (n=6).

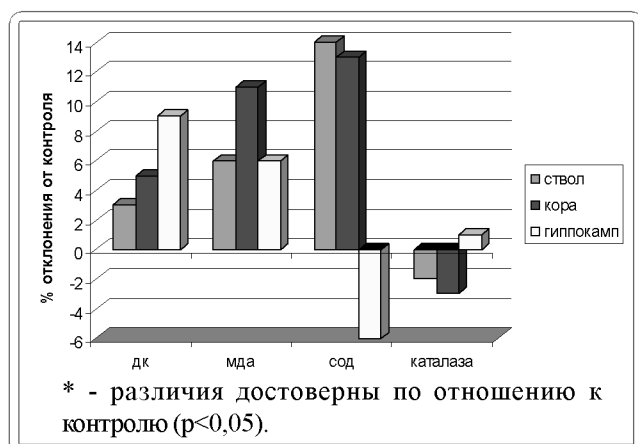


Рис. 5 Влияние однократного введения гентамицина на показатели ПОЛ в отделах головного мозга у крыс, (n=6).

При однократном введении гентамицина показатели перекисного окисления существенно не изменились по сравнению с показателями в контроле (рис. 5).

ВЫВОДЫ

1. При курсовом введении гентамицин проявляет прооксидантные свойства, о чем свидетельствует повышение уровня ДК и МДА и снижение уровня СОД и каталазы.

2. Трамадол демонстрирует умеренные антиоксидантные свойства, снижая уровень ДК и МДА и повышая уровень СОД и каталазы.

3. При однократном введении гентамицина показатели ПОЛ практически не отличаются от контроля, что свидетельствует о малой способности гентамицина при данном режиме введения влиять на показатели ПОЛ.

4. Совместное введение трамадола и гентамицина нивелирует прооксидантные свойства гентамицина на фоне антиоксидантных свойств трамадола.

О.П. Кухар, В.Й. Мамчур

Вплив гентаміцину та трамадолу на показники перекисного окислення ліпідів в експерименті

Гентаміцин, що вводили протягом 5 днів внутрішньочеревинно в дозі 15 мг/кг, підвищував рівень ДК та МДА і знижував рівень СОД та каталази у відділах головного мозку. Гентаміцин, що вводився одноразово, практично не впливав на показники ПОЛ. Трамадол, що вводили внутрішньочеревинно в дозі 15 мг/кг, демонстрував антиоксидантну активність. При 5-ти денному введенні гентаміцину та одноразовому введенні трамадолу прооксидантна активність гентаміцину нівелювалася антиоксидантною активністю трамадолу.

Ключові слова: анальгезія, антибіотики, гентаміцин, трамадол, перекисне окислення ліпідів

O.P. Kukhar', V.I. Mamchur

Influence of gentamicin and tramadol on the indexes of lipid peroxidation in the experiment

Gentamicin, which was introduced for 5 days intraperitoneally in a dose of 15 mg/kg, increased the level of DK and MDA, decreased the level of SOD and katalase in the structures of brain. Gentamicin, which was introduced once, almost didn't influence on indexes of lipid peroxidation. Tramadol, which was introduced intraperitoneally in the dose of 15 mg/kg, demonstrated an antioxidant activity. For five-days introduction of gentamicin and one injection of tramadol the prooxidant activity of gentamicin was extinguished with the antioxidant activity of tramadol.

Key words: analgesia, antibiotics, gentamicin, tramadol, lipid peroxidation

Сведения об авторах:

Кухарь Олег Павлович, преподаватель кафедры фармакологии и технологии лекарственных средств ДГМА;

Мамчур Виталий Иосифович, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и технологии лекарственных средств, проректор по научной и лечебной работе ДГМА.

Адрес для переписки:

Кухарь Олег Павлович, 51200, г. Днепрпетровск, ул. Советская д. 28, кв. 57. Тел.: (0562) 371-11-90;

e-mail: lebets@navy.dp.ua

ЛИТЕРАТУРА

1. Зозуля Ю. А., Барабой В. А., Сутковой Д. А. Свободно-радикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. - М.: Знание, 2000. - 344 с., 34 ил.
2. Королук М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. Дело.-1988.- №1.-С.16-19.
3. Костюк В. А., Потапович А. И., Лунец Е. Ф. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов // Вопр. мед. химии. - 1984. - №4. - С.125-127.
4. Макаренко Е. В. Комплексное определение активности супер-оксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах у больных с хроническими заболеваниями печени // Лабораторное дело. - 1988. - №11. - С.48-50.
5. Насонова В. А., Насонов Е. Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М.: Литтерра, 2003.-506 с.
6. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. - М.: Медицина, 1977. - С.66-68.
7. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Современная антимикробная химиотерапия. - М.: Боргес, 2002. - 436 с
8. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Макролиды в современной клинической практике. - Смоленск: Русич, 1998. - 304 с.
9. Osana M, Baeyens J.M Analgesic effects of centrally administered aminoglycoside antibiotics in mice // Neurosci Lett. -1991.-Vol.30, №126(1).-P.67-70.
10. Stoll G., Jander S., Inflammation and glial responses in ischemic brain lesions // Progr. in Neurobiol. - 1998. - Vol.56.-P.149-171.

Поступила 15.01.2008г.