

И. Ф. Беленичев, Т. В. Кучер

Влияние тиольных антиоксидантов на состояние нитрозирующего стресса в головном мозге крыс, подверженных хронической алкогольной интоксикации

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: хроническая алкогольная интоксикация, нитрозирующий стресс, N-ацетилцистеин, гептрал, тиоцетам

В соответствии с критериями ВОЗ, алкоголизм – хроническое психическое заболевание, в результате которого снижается энергетический потенциал нейронов, нарушается активный транспорт ионов через мембраны, происходят дистрофические изменения нейронов и др. [1], что приводит к развитию алкогольной энцефалопатии и когнитивного дефицита [2]. Алкоголь также может запускать механизмы апоптоза путем блокирования протективных факторов роста нервных клеток и инсулиноподобного фактора роста IGF, нарушает экспрессию гена bcl-2, который ингибирует апоптоз [3, 4]. К наиболее изученным факторам запуска апоптоза в нейроне относится оксид азота [4]. Хроническая алкогольная интоксикация приводит к активации pNOS, гиперпродукции NO [5], что вызывает повреждение макромолекул, ухудшает чувствительность и специфичность рецепторов, генерацию, образование и проводимость нервного импульса, синаптическую передачу и необратимо повреждает клетку [5, 6].

Исходя из этого, становится более очевидной роль тиоловых соединений и тиолдисульфидной системы в целом в механизме антиоксидантной защиты головного мозга [7]. Описаны свойства «ловушки» пероксинитрита и NO у тиольного антиоксиданта N-ацетилцистеина [8].

В качестве перспективного антиоксиданта можно рассматривать адеметионин (гептрал), являющийся предшественником цистеина, таурина, а также

глутатиона [9]. Гептрал за счет увеличения активности глутатион-S-трансферазы повышает эффективность глутатиона, что обеспечивает конъюгацию продуктов свободнорадикальных реакций с глутатионом и их инактивацию [10]. В качестве средства фармакоррекции нитрозирующего стресса представляет интерес тиоцетам [3]. Однако до настоящего времени не обосновано использование тиольных антиоксидантов и, в частности, ацетилцистеина, гептрала и тиоцетама, в комплексной терапии хронической алкогольной интоксикации как средств нормализующих нитроксидагическую систему головного мозга и оказывающих нейропротективное действие.

Цель исследования – изучение влияния ацетилцистеина, гептрала и тиоцетама на показатели нитрозирующего стресса в головном мозге крыс, подверженных хронической алкогольной интоксикации.

Материалы и методы. В исследовании использовали 60 белых беспородных крыс самцов с массой тела 180–220 г и возрастом 4,5 месяца, полученных из ЧП «Биомодельсервис». Все экспериментальные процедуры осуществляли в соответствии с «Положением об использовании животных в биомедицинских исследованиях». Хроническую алкогольную интоксикацию (ХАИ) вызывали ежедневным внутрижелудочным введением первые 10 дней 15 % раствора этанола в дозе 4 г/кг, следующие 10 дней – 15 % раствора этанола в дозе 6 г/кг, и последующие 10 дней крысам вводили 25 % раствор этанола в дозе 4 г/кг. С 30 суток прекращали алкоголизацию и проводили экспериментальную терапию изучае-

мыми препаратами, продолжали наблюдение в течение 14 дней [3, 4].

Все животные были разделены на 6 групп по 10 особей в каждой. Исследуемые препараты вводили внутривентрикулярно с помощью металлического зонда – Гептрал® (Abbott S.r.l., Италия) в дозе 100 мг/кг; N-ацетилцистеин (АЦЦ®Hexal AG, Германия) – 100 мг/кг; Пирацетам (Артериум) – 250 мг/кг; Тиоцетам (Артериум) – 250 мг/кг [3]. Контрольная и интактная группы получали физиологический раствор. По окончании эксперимента животных выводили из эксперимента через 2–4 мин после инъекции тиопентала натрия (40 мг/кг) (до потери рефлекса выпрямления) с целью минимализации нейрометаболических сдвигов. Из головного мозга быстро удаляли кровь, отделяли от мозговой оболочки и исследуемые кусочки измельчали в жидком азоте до порошкообразного состояния и гомогенизировали в 10-кратном объеме среды при 2 °С, содержащей (в ммольях/л): сахаразы – 250, трис-НСl-буфера – 20, ЭДТА-1 (рН 7,4) [3]. При температуре +4 °С методом дифференциального центрифугирования на рефрижераторной центрифуге Sigma 3-30k (Германия) выделяли митохондриальную и цитозольную фракции (20 мин при 17 000 g). Для оценки состояния нитроксидергической системы биохимически определяли активность NOS и уровень нитритов [3]. Экспрессию индуцибельной NOS определяли методом вестернблоттинга. Белки разделяли на 10 % полиакриламидном геле методом электрофореза. Использовали первичные антитела против iNOS (Santa Cruz Biotechnology) и вторичные (биотинилированный анти-мышиный IgG, SIGMA, USA, кат. № 051M4885). Маркер нитрозирующего стресса – нитротирозин определяли с помощью ELISE-набора NITROTYROSINE (набор № НК501-02, серия 12825k1212-k).

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA for Windows 6.1» (StatSoft Inc., № AXX R712D833214SAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Достоверность отличий между экспериментальными группами проводили по критерию Уитни-Манна.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований было установлено, что ХАИ приводит к нарушению нитроксидергической системы и иницированию нитрозирующего стресса в мозге экспериментальных животных, о чем свидетельствовало достоверное повышение в цитозольной и митохондриальной фракциях гомогената головного мозга животных активности NOS на 355,8 % и 322,3 %, нитритов на 143,3 % и 131,3 %, а также нитротирозина на 391,1 % и 359,7 % соответственно (табл. 1 и 2). Также было впервые установлено увеличение концентрации iNOS в цитозоле в 7,2 раза и на 187,5 % в митохондриях головного мозга животных, перенесших хроническую интоксикацию этанолом. Как известно, нитрозирующий стресс приводит к гиперпродукции цитотоксических дериватов NO – иона нитрозония, пероксинитрита, которые атакуют белковые молекулы, образуя 6-нитротриптофан, 3-нитротирозин, 3-хлортирозин, 2-оксогистидин, а также различные карбонильные производные [3]. N-, S-нитрозирование белковых фрагментов мембран нейронов ухудшает чувствительность и специфичность рецепторов, генерацию, образование и передачу нервного импульса, нарушает синаптическую передачу [3, 6]. Кроме того, цитотоксические дериваты NO нарушают проницаемость митохондриальной поры и участвуют в формировании митохондриальной дисфункции [3, 4].

Курсовое применение гептрала животным с ХАИ приводило к достоверному снижению в цитозоле и митохондриях головного мозга активности NOS на 45,9 % и 17,6 %, нитритов на 54,7 % и 34,2 %, нитротирозина на 28,7 % и 22,9 % соответственно по сравнению с контролем (табл. 1, 2). Гептрал приводил к снижению экспрессии iNOS в цитозоле и митохондриях головного мозга на 18,7 % и 21,7 % соответственно. Выявленный эффект гептрала может быть обусловлен тем, что, во-первых, S-аденозилметионин, способствуя синтезу глутатиона, создает условия для конъюгации продуктов свободнорадикальных реакций, в частности АФК, с глутатионом и их инактивацию [10].

Таблица 1

Показатели нитроксидергической системы и нитрозирующего стресса в цитозольной фракции гомогената головного мозга крыс с хронической алкогольной интоксикацией

| Группа животных | Активность NOS нмоль/мг белка · мин | Содержание нитритов, мкмоль/г белка | Содержание нитротирозина, нмоль/мг белка | iNOS, у. е./г белка |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|--|---------------------|
| Интактные | 2,65 ± 0,08 | 5,36 ± 0,46 | 21,40 ± 1,74 | 0,15 ± 0,01 |
| Хроническая алкогольная интоксикация (контроль) | 12,08 ± 1,54** | 13,04 ± 1,21** | 105,10 ± 3,67** | 1,23 ± 0,08** |
| Хроническая алкогольная интоксикация + АЦЦ | 4,45 ± 0,40*,** | 5,68 ± 0,47* | 64,20 ± 4,08*,** | 0,61 ± 0,04* |
| Хроническая алкогольная интоксикация + гептрал | 6,54 ± 0,48*,** | 6,91 ± 0,41* | 74,90 ± 8,71*,** | 1,00 ± 0,09*,** |
| Хроническая алкогольная интоксикация + тиоцетам | 3,55 ± 0,30* | 5,71 ± 0,41* | 37,20 ± 3,11* | 0,43 ± 0,03* |
| Хроническая алкогольная интоксикация + пирацетам | 10,60 ± 0,30** | 11,06 ± 1,29** | 98,50 ± 8,33** | 1,19 ± 0,10** |

Примечание. Здесь и в табл. 2: *p ≤ 0,05 по отношению к контролю,

**p ≤ 0,05 по отношению к показателям интактных животных.

Таблица 2

Показатели нитроксидергической системы и нитрозирующего стресса в митохондриальной фракции гомогената головного мозга крыс с хронической алкогольной интоксикацией

| Группа животных | Активность NOS нмоль/мг белка · мин | Содержание нитритов, мкмоль/г белка | Содержание нитротирозина, нмоль/мг белка | iNOS, у. е./г белка |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|--|---------------------|
| Интакты | 1,21 ± 0,04 | 2,11 ± 0,17 | 7,20 ± 0,60 | 0,080 ± 0,007 |
| Хроническая алкогольная интоксикация (контроль) | 5,11 ± 0,35** | 4,88 ± 0,40** | 33,10 ± 1,71** | 0,23 ± 0,02** |
| Хроническая алкогольная интоксикация + АЦЦ | 3,11 ± 0,22*,** | 2,87 ± 0,17* | 17,20 ± 1,51* | 0,12 ± 0,01* |
| Хроническая алкогольная интоксикация + гептрал | 4,21 ± 0,41*,** | 3,21 ± 0,30* | 25,50 ± 1,72*,** | 0,180 ± 0,011*,** |
| Хроническая алкогольная интоксикация + тиоцетам | 2,35 ± 0,21* | 2,61 ± 0,17* | 12,08 ± 1,40* | 0,0950 ± 0,0041* |
| Хроническая алкогольная интоксикация + пирацетам | 5,21 ± 0,37** | 4,21 ± 0,39** | 31,50 ± 2,12** | 0,10 ± 0,04** |

Курсовое применение N-ацетилцистеина животным с ХАИ оказывало более выраженное, чем у гептрала действие на показатели системы NO и нитрозирующего стресса. Так, в цитозоле и митохондриях головного мозга животных, получавших N-ацетилцистеин, снижалась активность NOS на 63,2 % и 39,1 %, содержание нитритов на 56,4 % и 41,2 % и нитротирозина на 38,9 % и 48,0 % соответственно по сравнению с контролем (табл. 1, 2). Уменьшение активности NOS под действием N-ацетилцистеина происходило за счет снижения экспрессии ее индуцибельной формы – на 50,4 % и 47,8 % соответственно в цитозоле и митохондриях головного мозга. Оценивая полученные результаты, можно предположить, что снижение содержания нитротирозина и нитритов обусловлено способностью N-ацетилцистеина инактивировать АФК и цитотоксические формы NO, возможно, образуя нитрозотиолы [8], а также за счет снижения экспрессии iNOS. Снижение экспрессии iNOS под действием N-ацетилцистеина можно объяснить не только его способностью связывать АФК, участвующих в ее экспрессии [8], но и способностью образуемого из ацетилцистеина глутатиона прерывать IL-1b-зависимые механизмы экспрессии этого фермента [8]. N-ацетилцистеин легко, в отличие от других прекурсоров глутатиона, проникает в митохондрию, особенно на фоне ее дисфункции, и приводит к увеличению внутримитохондриального глутатиона [8]. Оказывая нормализующее действие на функционирование нитроксидергической системы митохондрий мозга при ХАИ за счет ограничения активности NOS, посредством снижения ее индуцибельной формы, ацетилцистеин, возможно, будет тормозить NO-зависимые механизмы нейроапоптоза.

Курсовое введение тиоцетама животным с ХАИ оказывало наиболее значимое воздействие на показатели системы NO и нитрозирующего стресса (табл. 1, 2). Так, в цитозоле и митохондриях головного мозга животных, получавших тиоцетам, снижалась активность NOS на 70,6 % и 54,0 %, содержание нитритов на 56,2 % и 46,5 %, нитротирозина на 64,6 % и 61,3 %, а также экспрессия

iNOS на 65,0 % и 58,7 % соответственно по сравнению с контролем. Тиоцетам оказывал наиболее значимое влияние на показатели нитрозирующего стресса, причем по степени снижения нитротирозина и экспрессии iNOS в цитозоле и, особенно, в митохондриях головного мозга он превосходил действие не только референс-препарата пирацетама, но гептрала и N-ацетилцистеина. Подобное действие тиоцетама связано с наличием в его составе 3-метил-1,2,4-триазаолил-5-тиоацетата, что является специфическим сквенджером цитотоксических дериватов NO, а также тормозит гиперпродукцию АФК биоэнергетическими системами митохондрий [3].

Кроме того, 3-метил-1,2,4-триазаолил-5-тиоацетат снижает экспрессию iNOS, возможно через прерывание АФК-зависимых механизмов экспрессии IL-1b и TNF-a [3]. Курсовое применение пирацетама животным с ХАИ не оказывало достоверного влияния на показатели системы оксида азота и нитрозирующего стресса.

Выводы

1. Экспериментальное моделирование хронической алкогольной интоксикации приводило к иницированию нитрозирующего стресса в мозге экспериментальных животных, о чем свидетельствовало увеличение активности NOS, содержания стабильных метаболитов NO и нитротирозина.
2. Курсовое введение тиольных антиоксидантов тиоцетама, N-ацетилцистеина и гептрала приводило к нормализации нитроксидергической системы и торможению нитрозирующего стресса, что выражалось в снижении активности NOS, экспрессии iNOS, снижении гиперпродукции NO и нитротирозина в цитозоле и митохондриях головного мозга. Наибольшую активность в условиях ХАИ проявляет тиоцетам.
3. Экспериментальные данные являются обоснованием для применения тиольных антиоксидантов тиоцетама, N-ацетилцистеина и гептрала в качестве нейропротекторов в комплексной терапии хронической алкогольной интоксикации.

1. Zahr N. M. Clinical and pathological features of alcohol-related brain damage/ Zahr N. M., Kaufman K. L., Harper C. G // Nat Rev Neurol. – 2011. – V. 7. – P. 284–294.
2. Brust J. C. Ethanol and cognition: indirect effects, neurotoxicity and neuroprotection: a review / Brust J. C. // Int. J. Environ Res. Public Health. – 2010. – V. 7. – P. 1540–1557.
3. Нейропротекція та нейропластичність / И. Ф. Беленичев, В. И. Черний, Е. А. Нагорна [и др.]. – Киев : Логос, 2015. – 512 с.
4. Соколик О. П. Нейропротективна дія цереброкуруину, кортексину та церебролізину в умовах експериментальної алкогольної інтоксикації: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук; спеціальність «Фармакологія» 14.03.05. – Київ, 2013. – 23с.
5. Kharchenko O. Long-term alcohol consumption provokes oxidative and nitrosative stress in albino rats brain / Kharchenko O. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – № 3. – С. 49–54.
6. Alexander A. Mongin. Selective Vulnerability of Synaptic Signaling and Metabolism to Nitrosative Stress / Alexander A. Mongin, Preeti Dohare, David Jourd'heuil // Antioxid Redox Signal. – 2012. – V. 17 (7). – P. 992–1012.
7. Тиол-дисульфидное равновесие - определяющий фактор резистентности нейронов к нитрозирующему стрессу в условиях ишемии мозга (обзор литературы) / Колесник Ю. М. [и др.] // Журн. НАМН України. – 2013. –Т. 19, № 1. – С. 3–11.
8. Fengjiao Zhang The Cytoprotective Effect of N-acetyl-L-cysteine against ROS - Induced Cytotoxicity Is Independent of Its Ability to Enhance Glutathione Synthesis / Fengjiao Zhang, Serrine S. Lau, Terrence J. Monks // Toxicol. Sci. – 2011. – V. 120 (1). – P. 87–97.
9. Aquilano K. Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant / K. Aquilano, S. Baldelli, Maria R. Ciriolo // Front Pharmacol. – 2014. – V. 5. – 196 p.
10. The cyclic pattern of blood alcohol levels during continuous ethanol feeding in rats: the effect of feeding S-adenosylmethionine / F. Bardag-Gorce, J. Li, J. Oliva [et al.] // Experimental and Molecular Pathology. – 2010. – V. 88 (3). – P. 380–387.

І. Ф. Беленичев, Т. В. Кучер

Вплив тиольних антиоксидантів на стан нітрозуючого стресу в головному мозку щурів, яких піддавали хронічній алкогольній інтоксикації

У статті висвітлено проблему пошуку нових методів корекції нітрозуючого стресу, який виникає при хронічній алкогольній інтоксикації, шляхом застосування тиольних скваведжерів NO. Дана концепція базується на тому, що однією з ланок пошкодження нейронів при хронічному вживанні етанолу є порушення нітросидергічної системи та ініціація нітрозуючого стресу. Як препарати кандидати були обрані тиольні антиоксиданти – адеметіонін (гептрал), N-ацетилцистеїн і тиоцетам.

Мета дослідження – вивчення впливу ацетилцистеїну, гептралу і тиоцетаму на показники нітрозуючого стресу в головному мозку щурів, яких піддавали хронічній алкогольній інтоксикації. Досліди проводили на білих безпородних щурах-самцях з масою тіла 180–220 г. Хронічну алкогольну інтоксикацію (ХАІ) викликали щоденним внутрішньошлунковим введенням перші 10 днів 15 % розчину етанолу в дозі 4 г/кг, наступні 10 днів – 15 % розчину етанолу в дозі 6 г/кг, і наступні 10 днів щурам вводили 25 % розчин етанолу в дозі 4 г/кг. З 30 доби припиняли алкоголізацію та проводили експериментальну терапію, продовжували спостереження протягом 14 діб.

Досліджувані препарати вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда: гептрал – 100 мг/кг, N-ацетилцистеїн – 100 мг/кг, пірацетам – 250 мг/кг, тиоцетам – 250 мг/кг. Контрольні і інтактна групи отримували фізіологічний розчин.

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що експериментальне моделювання хронічної алкогольної інтоксикації призводило до ініціювання нітрозуючого стресу в мозку експериментальних тварин, про що свідчило підвищення активності NOS, умісту стабільних метаболітів NO і нітротирозину. Курсове введення тиоцетаму, N-ацетилцистеїну і гептралу після хронічної алкоголізації сприяло нормалізації показників системи і гальмуванню нітрозуючого стресу, що виражалося в зниженні активності NOS, експресії iNOS, зниженні гіперпродукції NO і нітротирозину в цитозолі і мітохондріях головного мозку. Найбільша активність притаманна тиоцетаму, який знижує активність NOS на 70,6 і 54,0 %, нітритів на 56,2 і 46,5 %, нітротирозину на 64,6 і на 61,3 %, а також експресії iNOS на 65,0 і 58,7 % у цитозолі й мітохондріях головного мозку експериментальних тварин відповідно. Тиоцетам за ступенем зниження вмісту нітротирозину та експресії iNOS у цитозолі і, особливо, у мітохондріях головного мозку переважає дію не тільки референс-препарату пірацетаму, але й гептралу та N-ацетилцистеїну. Експериментальні дані є обґрунтуванням для застосування тиольних антиоксидантів тиоцетаму, N-ацетилцистеїну і гептралу як нейропротекторів у комплексній терапії при хронічній алкогольній інтоксикації.

Ключові слова: хронічна алкогольна інтоксикація, нітрозуючий стрес, N-ацетилцистеїн, гептрал, тиоцетам

И. Ф. Беленичев, Т. В. Кучер

Влияние тиольных антиоксидантов на состояние нитрозирующего стресса в головном мозге крыс, подверженных хронической алкогольной интоксикации

В статье освещена проблема поиска новых методов коррекции нитрозирующего стресса, возникающего при хронической алкогольной интоксикации, путем применения тиольных скваведжеров NO. Данная концепция базируется на том, что одним из звеньев повреждения нейронов при хроническом потреблении этанола является нарушение нитросидергической системы и инициация нитрозирующего

шего стресса. В качестве препаратов кандидатов были выбраны тиосодержащие антиоксиданты – адеметионин (гептрал), N-ацетилцистеин и тиоцетам. *Цель исследования* – изучение влияния ацетилцистеина, гептрала и тиоцетама на показатели нитрозирующего стресса в головном мозге крыс, подверженных хронической алкогольной интоксикации. Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах с массой тела 180–220 г. Хроническую алкогольную интоксикацию (ХАИ) вызывали ежедневным внутривентральным введением первые 10 дней 15 % раствора этанола в дозе 4 г/кг, следующие 10 дней – 15 % раствора этанола в дозе 6 г/кг, и последующие 10 дней животным вводили 25 % раствор этанола в дозе 4 г/кг. С 30 суток прекращали алкоголизацию и проводили экспериментальную терапию изучаемыми препаратами, продолжали наблюдения в течение 14 дней.

Исследуемые препараты вводили внутривентрально с помощью металлического зонда: гептрал – 100 мг/кг, N-ацетилцистеин – 100 мг/кг, пирacetам – 250 мг/кг, тиоцетам – 250 мг/кг. Контрольная и интактная группы получали физиологический раствор.

В результате проведенного исследования было установлено, что экспериментальное моделирование хронической алкогольной интоксикации приводило к иницированию нитрозирующего стресса в мозге экспериментальных животных, о чем свидетельствовало повышение активности NOS, содержания стабильных метаболитов NO и нитротирозина. Курсовое введение тиоцетама, N-ацетилцистеина и гептрала после хронической алкоголизации способствовало нормализации показателей нитроксидазной системы и торможению нитрозирующего стресса, что выражалось в снижении активности NOS, экспрессии iNOS, снижении гиперпродукции NO и нитротирозина в цитозоле и митохондриях головного мозга. Наибольшую активность проявляет тиоцетам, который снижает активность NOS на 70,6 и на 54,0 %, нитритов на 56,2 и на 46,5 %, нитротирозина на 64,6 и на 61,3 %, а также экспрессию iNOS на 65,0 и на 58,7 % в цитозоле и митохондриях головного мозга экспериментальных животных соответственно. Тиоцетам по степени снижения нитротирозина и экспрессии iNOS в цитозоле и, особенно, в митохондриях головного мозга превосходит действие не только референс-препарата пирacetама, но и гептрала и N-ацетилцистеина. Экспериментальные данные являются обоснованием для применения тиольных антиоксидантов тиоцетама, N-ацетилцистеина и гептрала в качестве нейропротекторов в комплексной терапии при хронической алкогольной интоксикации.

Ключевые слова: хроническая алкогольная интоксикация, нитрозирующий стресс, N-ацетилцистеин, гептрал, тиоцетам

I. F. Belenichev, T. V. Kucher

The influence of thiol antioxidants on the state of nitrosating stress in brain of rats with chronic ethanol intoxication

The article focuses on the problem of search of new methods of nitrosating stress correction which occurs during chronic ethanol intoxication with thiol scavengers of NO. The conception is based on the fact that the main mechanisms of neuron injury in chronic alcohol intoxication are the disturbance of nitric oxide synthesis and initiation of nitrosating stress. Thiol antioxidants – heptal, N-acetylcysteine, and thiocetam were studied. *The aim of research* was to study the influence of heptal, N-acetylcysteine and thiocetam on the indices of nitrosating stress in the brain of rats exposed to chronic ethanol intoxication. The research was provided on outbred male rats with body mass 180–220 g. Chronic alcohol intoxication was caused by daily administration of ethanol into the stomach. For the first 10 days 15 % ethanol was given in the dose 4 g/kg, next 10 days 15 % ethanol was given in the dose 6 g/kg, the last 10 days 25 % ethanol was given in the dose 4 g/kg. After that alcoholisation was ended and experimental therapy with the named drugs started. The observation of animals was held for the next 14 days.

The drugs were administered into the stomach with the help of metallic tube in the following doses: heptal – 100 mg/kg, N-acetylcysteine – 100 mg/kg, pyracetam – 250 mg/kg, thiocetam – 250 mg/kg. The control and intact groups of animal were given saline solution.

The results of study demonstrate that experimental modeling of chronic alcohol intoxication led to activation of nitrosating stress in the experimental rats brain. The increase of NOS activity, content of stable NO metabolites and nitrotyrosine evidenced about it.

The course administration of thiocetam, N-acetylcysteine and heptal after chronic alcoholisation resulted in different degrees of nitroxidergic system stabilization and braking of nitrosative stress. It was manifested as decrease of NOS activity, decrease of iNOS expression and NO production in the cytosol and mitochondria of the brain. Thiocetam showed the most expressed activity – decrease of NOS activity by 70,6 % and by 54,0 %, nitrotyrosine by 64,6 % and by 61,3 %, and iNOS expression by 65,0 % and by 58,7 % respectively in the cytosol and mitochondria of the experimental animals brain. Thiocetam exceeded the influence of reference-drug pyracetam and also heptal and N-acetylcysteine in the degree of nitrotyrosine and iNOS expression decrease. Experimental data form the basis for the use of thiol antioxidants thiocetam, N-acetylcysteine and heptal as the neuroprotectors in the complex therapy of chronic alcohol intoxication.

Key words: chronic ethanol intoxication, nitrosating stress, N-acetylcysteine, heptal, thiocetam

Надійшла: 5 лютого 2016 р.

Контактна особа: Беленічев Ігор Федорович, доктор біологічних наук, професор, кафедра фармакології та медичної рецептури, Запорізький державний медичний університет, буд. 26, просп. Маяковського, м. Запоріжжя, 39035. Тел.: + 38 0 61 234 27 41.
Електронна пошта: ifb1914@mail.ru