

А.А. Егоров, И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, А.В. Абрамов, Л.И. Кучеренко

Состояние энергетического обмена при остром нарушении мозгового кровообращения и его модуляция производными L-лизина

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, L-лизин, нейропротекция, энергетический обмен.

В статье представлены результаты влияния производных L-лизина на показатели энергетического обмена у подопытных животных (крыс) при моделировании острого нарушения мозгового кровообращения путем двусторонней перевязки сонных артерий.

Стан енергетичного обміну при гострому порушенні мозкового кровообігу та його модуляція похідними L-лізину

А.А. Егоров, І.Ф. Беленічев, І.А. Мазур, А.В. Абрамов, Л.І. Кучеренко

У статті представлено результати впливу похідних L-лізину на показники енергетичного обміну у піддослідних тварин (щурів) при моделюванні гострого порушення мозкового кровообігу шляхом двосторонньої перев'язки сонних артерій.

Ключові слова: гостре порушення мозкового кровообігу, L-лізин, нейропротекція, енергетичний обмін.

Патологія. – 2010. – Т.7., №1. – С. 50-52

State of energy metabolism in acute stroke and its modulation by L-lysine derivatives

A. A. Egorov, I. F. Belenichev, I. A. Mazur, A. V. Abramov, L. I. Kucherenko

In the article the results of influence of L-lysine derivatives on the indices of energetic metabolism in experimental animals (rats) are presented on the model of acute stroke induced by bilateral occlusion of carotids.

Key words: acute stroke, L-lysine, neuroprotection, energy metabolism.

Pathologia. 2010; 7(1): 50-52

Последние десятилетия характеризуются резким увеличением частоты сосудистых заболеваний, в частности, сосудов головного мозга, и связанными с этим осложнениями. Летальность от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в первый год составляет около 50%. Доля ишемических инсультов составляет около 80–85% от общего числа [1,2].

В результате ОНМК активируется анаэробный гликолиз, увеличивается концентрация лактата, что приводит к развитию лактат-ацидоза, и как результат – снижение синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), формирование энергетического дефицита, дисфункция каналов активного ионного транспорта, дестабилизация клеточных мембран и избыточный выброс возбуждающих нейротрансмиттеров [1-6]. Описанный выше механизм повреждения нейронов ставит перед современной фармакологией задачу поиска новых препаратов, действие которых было бы направлено на нормализацию энергетического обмена в головном мозге при ОНМК [3–7]. В этом отношении внимание привлекают производные L-лизина, у которых отмечено нами нейропротективное действие [1,8].

Цель исследования: изучение влияния производных L-лизина на показатели углеводно-энергетического обмена в условиях моделирования ОНМК.

Материалы и методы исследования

Экспериментальная часть выполнена на белых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г. Острое нарушение мозгового кровообращения вызывали необ-

ратимой двухсторонней окклюзией общих сонных артерий [9]. Процедуру выполняли под этаминал-натриевым наркозом (40 мг/кг).

Животные были разделены на 7 экспериментальных групп по 10 животных. Первая группа – ложнооперированные животные, вторая – животные с ОНМК, третья – животные с ОНМК и введением L-лизина гидрохлорида (50 мг/кг), четвертая – животные с ОНМК и введением L-лизина сукцината (50 мг/кг), пятая – животные с ОНМК и введением L-лизина эсцината (50 мг/кг), шестая – животные с ОНМК и введением M-1 (соединение L-лизина, в котором кислотным остатком является производное 1,2,4-триазола) (50 мг/кг), седьмая – животные с ОНМК и введением пираретама (500 мг/кг). Изучаемые препараты вводили внутривентриально сразу после выхода животных из наркоза, один раз в сутки в течение 4 дней.

По истечении срока наблюдения животные выводились из эксперимента под этаминал-натриевым наркозом путем декапитации. В гомогенате головного мозга, приготовленного по стандартной методике [10], биохимическим методом определяли содержание пирувата, лактата и малата в НАД-зависимых реакциях [10]. Содержание адениловых нуклеотидов – аденозинтрифосфата (АТФ), аденозиндифосфата (АДФ), аденозинмонофосфата (АМФ) – проводили хроматографическим методом на пластинах Silufol [11].

Сравнение групп проводили при помощи критерия t-Стьюдента. Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной про-

граммы «STATISTICA for Windows 6.1» (StatSoft Inc., № AXX R712D833214SAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003».

Результаты и их обсуждение

В результате эксперимента отмечалось стойкое нарушение содержания адениловых нуклеотидов в головном мозге. Так, в контрольной группе животных, отмечалось снижение содержания АТФ и АДФ, на фоне увеличения АМФ (табл. 1).

Наибольшую активность среди исследуемых соединений проявило М-1, которое по степени влияния на содержание АТФ достоверно превосходило контрольную группу на 128,8%, а группу с введением пирacetама на 41% ($p < 0,05$). Также следует отметить высокую активность L-лизина сукцината, который увеличивал содержание АТФ в гомогенате головного мозга, достоверно превосходя группу контроля. Группы, получавшие L-лизина гидрохлорида и L-лизина эсцината, оказывали умеренное действие в отношении содержания адениловых нуклеотидов (табл. 1).

Моделирование ОНМК приводило к дисбалансу интермедиатов энергетического метаболизма (табл. 2). Так, в контрольной группе животных отмечалось увеличение содержания лактата и снижение пирувата и малата, что

свидетельствует о дискоординации в цикле Кребса и активации реакций анаэробного гликолиза.

Все соединения L-лизина оказывали нормализующее действие в отношении активности реакций цикла Кребса и анаэробного гликолиза. Так, в группах животных с экспериментальной терапией наблюдалось снижение лактата на фоне увеличения малата и пирувата (Табл. 2).

Среди исследуемых препаратов наибольшую активность проявило соединение М-1, которое снижало содержание лактата по отношению к контролю на 81,76% ($p < 0,05$), а содержание малата и пирувата увеличивало на 154,17% и 86,87% соответственно к контрольной группе ($p < 0,05$). L-лизина сукцинат увеличивал продукцию АТФ за счет активации окислительных процессов в цикле Кребса (увеличение малата) (Табл. 2). По всей видимости, подобное действие производного L-лизина обусловлено наличием в его структуре янтарной кислоты, участвующей в энергопродукции через шунт Робертса [1]. Препарат сравнения пирacetам, в свою очередь, увеличивал содержание лактата на 21,24% относительно контроля ($p < 0,05$), тем самым усиливая лактат-ацидоз.

В результате анализа результатов проведенного эксперимента наибольшую активность по степени влияния на

Таблица 1

Содержание адениловых нуклеотидов в головном мозге животных на 4 сутки ОНМК ($M \pm m$)

Группа животных	АТФ, мкм/г	АДФ, мкм/г	АМФ, мкм/г
Ложнооперированные животные (n=10)	2,72±0,1	0,46±0,01	0,13±0,01
Животные с ОНМК (n=6)	0,94±0,03	0,27±0,02	0,22±0,01
Животные с ОНМК + L-лизина гидрохлорида (n=6)	1,03±0,08	0,31±0,03	0,2±0,01
Животные с ОНМК + L-лизина сукцинат (n=7)	1,84±0,2 ^{а#}	0,38±0,03 ^а	0,15±0,01 ^{а#}
Животные с ОНМК + L-лизина эсцинат (n=8)	1,1±0,06	0,32±0,02	0,19±0,01 ^а
Животные с ОНМК + М-1 (n=9)	2,15±0,1 ^{аΔ§}	0,42±0,03 ^{а#}	0,13±0,01 ^{а#}
Животные с ОНМК + пирacetам (n=5)	1,53±0,14 ^{а#}	0,35±0,02 ^а	0,17±0,01 ^а

Примечание: здесь и далее

* – $p < 0,05$ по отношению к контролю,

а – $p < 0,05$ по отношению к группе с введением L-лизина гидрохлорида

Δ – $p < 0,05$ по отношению к группе с введением L-лизина сукцината

– $p < 0,05$ по отношению к группе с введением L-лизина эсцината

§ – $p < 0,05$ по отношению к группе с введением пирacetама.

Таблица 2

Содержание интермедиатов энергетического метаболизма в головном мозге животных на 4 сутки ОНМК ($M \pm m$)

Группа животных	Пируват, мкм/г	Лактат, мкм/г	Малат, мкм/г
Ложнооперированные животные (n=10)	0,46±0,05	2,32±0,11	0,31±0,04
Животные с ОНМК (n=6)	0,22±0,04	8,52±0,14	0,11±0,01
Животные с ОНМК + L-лизина гидрохлорида (n=6)	0,27±0,05	7,9±0,32 [§]	0,13±0,02
Животные с ОНМК + L-лизина сукцинат (n=7)	0,36±0,03 ^{а#}	7,63±0,31 [§]	0,27±0,02 ^{а#§}
Животные с ОНМК + L-лизина эсцинат (n=8)	0,25±0,03	7,67±0,28 [§]	0,14±0,02
Животные с ОНМК + М-1 (n=9)	0,41±0,04 ^{а#}	4,69±0,15 ^{аΔ#}	0,29±0,04 ^{а#§}
Животные с ОНМК + пирacetам (n=5)	0,31±0,04	10,33±0,44	0,15±0,02

углеводно-энергетический обмен оказало производное L-лизина – М-1, достоверно превосходя контрольную группу, а также группы с введением парацетама и другими соединениями L-лизина. По-нашему мнению, такая активность М-1 обусловлена введением в его структуру триазолил-5-тиоацетата, которое активирует окислительное фосфорилирование и малат-аспаргатовый механизм [1].

Выводы

Моделирование ОНМК приводит к снижению содержания АТФ и АДФ и увеличению концентрации АМФ, а также снижению содержания малата и пирувата, на фоне увеличения лактата.

Введение исследуемых препаратов приводило к повышению содержания адениловых нуклеотидов и интермедиатов энергетического метаболизма.

По степени влияния на состояние энергетического обмена наибольшую активность среди исследуемых препаратов оказали соединения М-1 и L-лизина сукцинат, достоверно превосходя группу контроля и препарат сравнения парацетам.

Литература

1. Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Ю. М. Колесник и др., – Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2009. – 262 с.
2. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В.И. Скворцова, – М.: Медицина, 2001 – 328 с.
3. Хижняк А.А. Участие возбуждающих аминокислотных транмиттеров в механизмах нейродеструкции и пер-спективные методы патогенетической коррекции / А.А. Хижняк, С.В. Курсов // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. – 2003. - №1. – С.43-51.
4. Гусев Е.И. Терапия ишемического инсульта // Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, И.А. Платонова / Consilium Medicum., – 2003. — Т. 5, № 8. — С. 21-29.
5. Григорова И.А. Патогенетические механизмы ишеми-ческого цере-брального инсульта // Лік. справа. — 1998. — № 1. — С. 58-65.
6. Гусев Е.И. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии и нейропротек-тивная терапия в остром периоде ишемического инсульта [Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Е.Ю. Журавлева и др.] // Международный медицинский журнал. — 1999. — № 1. — С. 54-51.
7. Якушев В.С. Принципы метаболической коррекции и регуляции энергетического обмена мозга. — Запорожье, 1987. — 29 с.
8. Острая церебральная недостаточность [В.И. Черный, В.Н. Ельский, Г.А. Городник и др.] – Изд. 3-е, испр. и доп. – До-нецк: Издатель Заславский А. Ю., 2008. – 440 с.
9. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изуче-нию мозга и поведения. / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хью-стон – М.: Высшая школа, 1991. – 527с.
10. Прохорова М.И. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) – Л.: Изд-во Ленинградского университета. – 1982. – 272с.
11. Захарова Н.В. Лаб. дело. / Н.В. Захарова, В.И. Рибин, – 1980. – №12. – С. 735-738

Сведения об авторах:

Егоров А.А., ст. лаборант каф. фармакологии и медицинской рецептуры ЗГМУ.

Беленичев И.Ф., д. биол.н., профессор, зав. каф. фармакологии и медицинской рецептуры ЗГМУ.

Мазур И.А., д. фарм.н., профессор, зав. каф. фармацевтической химии ЗГМУ.

Абрамов А.В., д. мед. н., профессор каф. патофизиологии ЗГМУ.

Кучеренко Л.И., к. фарм. н., доцент каф. фармацевтической химии ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Егоров Артем Анатольевич. Украина, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26, ЗГМУ, кафедра фармакологии и медицинской рецептуры. Тел.: 097-542-05-72, 061-234-27-41, e-mail: datas999@gmail.com