

С.Е. Зайцев

Действие препаратов общей анестезии на антиоксидантную систему при внутримозговой гематоме

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: внутримозговая гематома (ВМГ), окислительная модификация белка (ОМБ), альдегидфенилгидразоны (АФГ), кетонфенилгидразоны (КФГ).

В статье проведена оценка влияния препаратов общей анестезии (тиопентал натрия, кетамин, ГОМК, пропофол, фентанил, лидокаин) на интенсивность образования продуктов окислительной модификации белка при моделировании внутримозгового кровоизлияния. Показано, что при использовании лидокаина, фентанила, кетамина и ГОМКа достигается контроль окислительной деструкции нейрональных белков.

Дія препаратів загальної анестезії на антиоксидантну систему при внутрішньомозковій гематомі

С.Є. Зайцев

У статті проведено оцінку впливу препаратів загальної анестезії (тіопентал натрію, кетамін, ГОМК, пропофол, фентаніл, лідокаїн) на інтенсивність утворення продуктів окислювальної модифікації білка при моделюванні внутрішньомозкового крововиливу. Показано, що при використанні лідокаїну, фентанілу, кетаміну і ГОМКу досягається контроль окислювальної деструкції нейрональних білків.

Ключові слова: внутрішньомозкова гематома (ВМГ), окислювальна модифікація білка (ОМБ), альдегідфенілгідразони (АФГ), кетопенілгідразони (КФГ).

Патологія. – 2010. – Т.7., №1. – С. 59-61

Effect of the general anesthesia drugs on the antioxidant system in intracerebral hematoma

S.E. Zaytsev

The paper evaluated the influence of general anesthesia drugs (sodium thiopental, ketamine, GHB, propofol, fentanyl, lidocaine) on the rate of formation of products of oxidative modification of protein in experimental intracerebral hemorrhage. It is shown that the use of lidocaine, fentanyl, ketamine and GHB provides the control of oxidative degradation of neuronal proteins.

Key words: intracerebral hematoma, oxidative modification of protein, aldehydphenylhydrazones, ketophenylhydrazones.

Pathologia. 2010; 7(1): 59-61

Успехи современной нейрохирургии неразрывно связаны с совершенствованием методов нейроанестезиологии.

Ряд авторов считают [1], что окислительная модификация белка (ОМБ) служит одним из ранних внутриклеточных индикаторов поражения тканей при реперфузии после ишемической инсульта. В нервной ткани при внутримозговых гематомах ОМБ приводит к угнетению активности многих ферментов, в том числе, ферментов цикла Кребса и факторов антиоксидантной защиты. Продукты ОМБ повреждают мембраны митохондрий, вызывая стойкие нарушения метаболизма [2]. ОМБ вызывает изменения физико-химических свойств белковой молекулы: фрагментацию, агрегацию и подверженность протеолизу [3,4]. В результате происходит образование продуктов с высокой функциональной активностью. Резкое усиление окислительных процессов при недостаточности системы антиоксидантной защиты приводит к развитию оксидантного стресса, являющегося одним из универсальных механизмов повреждения тканей организма [5]. Накопление продуктов ОМБ приводит к токсической и апоптической гибели нейронов [6].

Цель исследования: изучение влияния препаратов нейроанестезии на уровень окислительной модификации белка (ОМБ) у крыс с моделированной внутримозговой гематомой (ВМГ).

Материалы и методы

Для изучения процесса ОМБ в тканях головного мозга исследования были выполнены на 70 белых крысах-самцах линии Вистар массой 180–220 г, которым в условиях эфирного наркоза моделировалась внутричерепная гематома [7]. Затем животным проводилась анестезия следующими препаратами в дозировках: тиопентал натрия – 40 мг/кг [8]; кетамин – 50 мг/кг [9]; ГОМК – 150 мг/кг [10]; пропофол – 10 мг/кг; фентанил – 0,36 мкг/кг [11–12]; лидокаин – 1,5 мг/кг [13] препараты вводились однократно, внутривенно.

Подопытные животные были стратифицированы в соответствии с используемыми препаратами на 10 групп: группа кетамина (n=7); группа пропофола (n=7); группа ГОМК (n=7); группа тиопентала (n=7); группа фентанила (n=7); группа лидокаина (n=7); группа комбинированного наркоза (фентанил, лидокаин, пропофол, кетамин, ГОМК) (n=7); группа ложнооперированных животных (n=7); группа интактных животных (n=7). В качестве контрольной группы использовались животные группы эфира (n=7). Ложнооперированным животным были проведены все этапы эксперимента, кроме непосредственного введения аутокрови. Через 24 часа животные выводились из эксперимента.

Все эксперименты осуществлялись в соответствии с «Положением об использовании животных в биомеди-

**Влияние изучаемых препаратов на показатели окислительной модификации белков
в мозге крыс с внутримозговой гематомой**

Группа животных	Продукты ОМБ, у.е./г белка			
	Спонтанная		Стимулированная	
	АФГ 270 нм	КФГ 363 нм	АФГ 270 нм	КФГ 363 нм
ВМГ+кетамин	0,223±0,006*†§	0,096 ±0,007*†	0,377±0,043	0,197±0,023*
ВМГ+пропофол	0,543±0,012*†§	0,264±0,008*†	1,160±0,029*†§	0,564±0,014*†§
ВМГ+ГОМК	0,171±0,013*	0,058±0,007*†	0,388±0,078	0,148±0,014*†
ВМГ+Тиопентал	0,407±0,032*†§	0,144±0,012	0,615±0,042*†§	0,308±0,019†§
ВМГ+Фентанил	0,184±0,004*	0,098±0,002*†	0,616±0,025*†§	0,203±0,006*†
ВМГ+Лидокаин	0,170±0,013*	0,069±0,008*†	0,578±0,036*†§	0,251±0,010*§
ВМГ+комбинированный наркоз	0,386±0,044†§	0,133±0,021	0,696±0,057*†§	0,340±0,023†§
ВМГ+эфир	0,301±0,022†§	0,170±0,016	0,480±0,018†§	0,292±0,007†§
ложнооперированные животные	0,191±0,008*	0,164±0,008	0,367±0,026*	0,237±0,011*§
интактные животные	0,184±0,017*	0,256±0,108	0,293±0,032*	0,174±0,023*†

* – результаты достоверны по отношению к контрольной группе (P<0,05);

§ – результаты достоверны по отношению к интактной группе (P<0,05);

† – результаты достоверны по отношению к группе ложнооперированных (P<0,05).

цинских исследованиях» [14]. В гомогенате головного мозга определяли продукты окислительной модификации белков по реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ), с образованием альдегидфенилгидразонов (АФГ), кетонфенилгидразонов (КФГ) [15]. Альдегидфенилгидразоны (АФГ) являются более ранними маркерами окислительной деструкции белка, а кетондинитрофенилгидразоны (КФГ) – более поздними. Определение продуктов спонтанной ОМБ позволяет оценить способность организма обновлять свой белковый фонд, что характеризует окислительный потенциал организма. Стимулированная ОМБ характеризует степень резервно-адаптационных возможностей организма, насколько антиоксидантная система готова к возможным стрессовым повреждениям.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием стандартного пакета анализа программы статистической обработки результатов, версии Microsoft Office Excel 2003. Достоверность результатов определяли при помощи t-критерия Стьюдента [16].

Результаты и их обсуждение

Проанализирована интенсивность окислительной деструкции нейрональных белков (спонтанной и металл-катализируемой) у животных с внутримозговой гематомой (ВМГ). Как видно из *таблицы 1*, в группах животных, у которых после моделирования ВМГ применялись пропофол, тиопентал и комбинированный наркоз, уровень окислительной деструкции белка, судя по концентрации АФГ при спонтанной ОМБ, был выше, чем в контрольной группе на 80%, 35% и 28% соответственно. В тоже время, содержание кетонфенилгидразонов было

ниже. Резервно-адаптационные возможности в этих группах, судя по стимулированной ОМБ снижались, о чем можно судить по значениям АФГ, которые были выше контрольных значений на 142%, 28%, 45%, а КФГ – на 93%, 5% и 16% соответственно. Наименьший уровень окислительной деструкции, судя по спонтанной ОМБ, был в следующих группах: кетамин – АФГ 74%, КФГ 56%; ГОМК – АФГ 57%, КФГ 34%; фентанил – АФГ 61%, КФГ 57%; лидокаин – АФГ 56%, КФГ 40% в сравнении с контрольной группой. Значения КФГ при определении стимулированной ОМБ в этих группах составили: кетамин – 67%, ГОМК – 51%, фентанил – 70%, лидокаин – 86% от значения в группе контроля. Это позволяет судить о высоких адаптационных возможностях антиоксидантных систем в этих группах. При сравнении экспериментальных групп между собой, окислительная деструкция меньше всего была выражена в группе ГОМКа и лидокаина, значения АФГ были на 43% и 44%, а КФГ на 66% и 60% меньше, чем в контрольной группе. При изучении стимулированной ОМБ уровни КФГ в группах лидокаина, фентанила, кетамина и ГОМКа, были наименее выражены и составили 86%, 70% 67%, 51% от значения в контрольной группе, что говорит о выраженности резервно-адаптационных возможностях в этих группах.

Выводы

1. Внутримозговая гематома у экспериментальных животных усиливает окислительную деструкцию нейрональных белков. Об этом можно судить по увеличению концентрации продуктов ОМБ – альдегидфенилгидразонов и кетофенилгидразонов.

2. Окислительный потенциал, так же как и состояние

резервно-адаптационных возможностей, были наиболее выражены в группе животных, которым вводился лидокаин.

3. Снижение окислительной деструкции нейрональных белков при применении кетамина, ГОМКа, фентанила и лидокаина говорит о предпочтительности использования этих препаратов при нейроанестезии у больных и пострадавших с внутримозговой гематомой.

Литература

1. Influence of clycyrrhithinic acid and its derivatives on permeability of mitochondrial membrane / I.N. Chuliev, V.S. Kamburova, H.K. Najimova, A.H. Juraev, D.N. Dalimov, M.I. Asrarov // International workshop on biotechnology commercialization and security, dedicated to the 90th Anniversary of Academician Sadykov, 14-17 october. 2003. – Tashkent, 2003. – P. 103.
2. Галица В.В. Нейропротективные эффекты бензильного эфира 2-(3,4-дигидро-3-оксо-2Н-[1,2,4]-триазино[4,3-с]хиназолин-4-ил)уксусной кислоты (ко-17) в условиях моделирования внутримозгового кровоизлияния / В.В. Галица, И.Ф. Беленичев, С. И. Коваленко // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2008. – № 2. – С. 74 – 77.
3. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков / Е.Е. Дубинина, И.В. Шугалей // Успехи современной биологии. – 1993. – № 1. – С. 71 – 79.
4. Зенков Н. К. Активированные кислородные метаболиты в биологических системах / Н. К. Зенков, Е. Б. Меньшикова // Успехи современной биологии. – 1993. – № 3. – С. 286 – 296.
5. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В.И. Скворцова — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
6. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев, Е.Л. Левицкий, С.В Павлов // Сучасні проблеми токсикології. – 2005. – № 3. – С. 20-26.
7. Метод відтворення інтрацеребральної геморагії у білих щурів / О. К. Ярош, С. В. Кириченко, С. П. Халімончик, М. М. Данилов. // Кровообіг та гемостаз. — 2005. — № 1. — С. 77-81.
8. Максимович Н. Е. Агрегация тромбоцитов при модуляции пути L-аргинин-NO у крыс с ишемией головного мозга / Н. Е. Максимович // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2005 — № 4. — С. 14-15.
9. Маслов Л. Н. Эндогенные опиатные пептиды и антиаритмический эффект адаптации к стрессу / Л. Н. Маслов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2004 — № 4. — С 11 – 14.
10. Цыбулевский А. Ю. Значение нервного фактора в регуляции кислородного снабжения тонкого кишечника / А. Ю. Цыбулевский // Патологическая физиология и экспериментальная медицина. — 2004. — № 4 — С. 21—24.
11. Химия. Большой энциклопедический словарь / [гл. ред. И. Л. Кнунянц]. – 2-е изд. – М.: Большая Российская энциклопедия, 1998. – С. 616.
12. Synthetic analgesics. Synthesis and pharmacology of the diastereoisomers of N-[3-methyl-1-(2-phenylethyl)-4-piperidyl]-N-phenylpropanamide and N-[3-methyl-1-(1-methyl-2-phenylethyl)-4-piperidyl]-N-phenylpropanamide / F. M. Willem, Van Bever, J. E. Carlos, A. J. Paul, // Journal of Medicinal Chemistry.— 1974. — V.17, № 10. — P. 10-49
13. Lei B. Neuroprotective effect of low-dose lidocaine in a rat model of transient focal cerebral ischemia / B Lei, J.E Cottrell, I.S. Kass // Anesthesiology. — 2001. — № 95. — P. 445-451.
14. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках // Експер. та клін. фізіол. біохімія. — 2003. — №2 (22). — С. 108—109.
15. Колесник Ю.М. Сигнальная роль активных форм кислорода в регуляции физиологических функций / Ю.М. Колесник, И.Ф. Беленичев, О.В. Ганчева // Патология. — 2005. – Т. 2, № 1. – С. 4-10.
16. Минько А.А. Статистический анализ в Microsoft Office Excel / Александр Александрович Минько // Изд-во: Диалектика, 2004. – 448 с.

Сведения об авторе:

Зайцев Станислав Евгеньевич, аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии ЗГМУ.

Адрес для переписки:

69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26, кафедра анестезиологии и реаниматологии ЗГМУ. E-mail: zi79@ Rambler.ru