



УДК: 616.89-008.441.13-099-036.2-085.272]:615.015.4

Е.П. Соколик, И.Ф. Беленичев

Коррекция энергетического метаболизма нейропептидами в условиях хронической алкоголизации

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: энергообмен, алкоголизация, цереброкурин, нейропротекция.

В статье описано моделирование хронического алкоголизма на крысах и патогенетические аспекты изменения энергообмена на этом фоне. Для нормализации процессов энергетического состояния предложены нейропептидные церебропротекторы – церебролизин, кортексин, цереброкурин – в схеме комплексной нейропротективной терапии. По данным биохимического исследования гомогената головного мозга крыс, наиболее эффективным оказался препарат цереброкурин.

Корекція енергетичного метаболізму нейропептидами в умовах хронічної алкоголізації

О.П. Соколик, І.Ф. Беленичев

У статті змодельовано моделювання хронічного алкоголізму на щурах і патогенетичні аспекти зміни енергообміну на цьому тлі. Для нормалізації процесів енергетичного стану запропоновано нейропептидні церебропротектори – церебролізин, кортексин, цереброкурин – у схемі комплексної нейропротективної терапії. За даними біохімічного дослідження гомогенату головного мозку щурів, найбільш ефективним виявився препарат цереброкурин.

Ключові слова: енергообмін, алкоголізація, цереброкурин, нейропротекція.**Патологія.** – 2010. – Т.7., №2. – С. 50–52

Energy metabolism correction with neuropeptides in condition of chronic alcoholisation

E.P. Sokolik, I.F. Belenichev

Experimental chronic alcoholism in rats and pathogenetic aspects of energy metabolism change are shown in the article. For normalization of processes of energy state neuropeptide cerebroprotectors cerebrolisin, cortexin and cerebrocurin are offered in the scheme of complex neuroprotective therapy. According to the results of biochemical research of rats' brain homogenate cerebrocurin revealed to be the most effective.

Key words: energy metabolism, alcoholisation, cerebrocurin, neuroprotection.**Pathologia.** 2010; 7(2): 50–52

На сегодня алкоголизм является актуальной социальной и медицинской проблемой, требующей поиска новых путей решения [1–3].

Патогенез алкогольной энцефалопатии включает многочисленные этапы, один из них – угнетение различных звеньев углеводного обмена, приводящее к снижению энергетического потенциала клеток, нарушению активного транспорта различных ионов через мембраны с раскрытием агонист-зависимых Ca^{2+} -каналов и увеличению концентрации свободного цитозольного кальция в нейроне с отклонениями в функции эксайтотоксических медиаторов возбуждения и, в конечном итоге, к развитию когнитивного дефицита [4–7]. Все выше перечисленное требует настоящей медикаментозной коррекции.

Цель работы

Установить особенности и степень выраженности действия цереброкурина, кортексина и церебролизина на процессы энергетического метаболизма нейронов головного мозга при экспериментальной алкогольной интоксикации.

Материалы и методы исследования

В опытах использовали 50 белых беспородных крыс-

самцов с массой тела 180–220 г и возрастом 4,5 месяцев, которые содержались в виварии при свободном доступе к пище (стандартный гранулированный корм) и воды, при естественной смене дня и ночи. Животные были получены из питомника ГУ «Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины». Все экспериментальные процедуры осуществляли в соответствии с «Положением об использовании животных в биомедицинских исследованиях» [8–9].

Хроническую алкогольную интоксикацию 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 изучаемыми препаратами и продолжали наблюдение в течение 14 дней. Все крысы были разделены на 5 групп, которые получали:

I – в течение 30 дней – этанол и с 31 по 44 сутки – цереброкурин в дозе 0,01 мл/кг;

II – в течение 30 дней – этанол и с 31 по 44 сутки – церебролизин в дозе 1 мл/кг;

III – в течение 30 дней – этанол и с 31 по 44 сутки – кортексин в дозе 0,01 мл/кг;

IV – в течение 30 дней этанол (контроль);

V – интакт (вместо этанола – физиологический раствор).

Ежедневно каждой крысе проводили оценку неврологического статуса согласно шкалы stroke-index по McGrow (до 3 баллов – легкая степень, от 3 до 7 – средняя степень и от 7 и выше – тяжелая степень).

Нарушение ориентировочно-поисковой деятельности животных изучали в тесте «открытое поле». Когнитивные функции животных оценивали по способности к запоминанию аверсивного стимула в тесте условной реакции пассивного избегания (УРПИ) на 44 сутки.

Количество лактата и малата определяли в гомогенате головного мозга крыс спектрофотометрически, пируват определяли по методу Цоха-Ломпрехта. Адениловые нуклеотиды определяли хроматографически с помощью пластины «Силуфол».

Статистическую обработку результатов проводили методами математической статистики с применением пакетов программ «Биостатистика для Windows, версия 4.03» и «Microsoft Excel 2002».

Результаты и их обсуждение

Хроническая алкоголизация крыс приводила к стойким нарушениям энергетического обмена в головном мозге: к снижению содержания АТФ, АДФ и повышению АМФ на фоне гиперпродукции лактата и снижению малата и пирувата. Однако анаэробный гликолиз не компенсирует потребности клетки в макроэргах, замыкая круг энергетического дефицита. Избыточное образование протонов происходит вследствие накопления недоокисленных продуктов углеводного и липидного обмена, гидролиза АТФ и других макроэргических соединений в результате накопления восстановленных пиридиннуклеотидов и продуктов гликолиза, приводя к развитию некомпенсированного метаболического ацидоза [2].

Курсовое назначение на фоне алкогольной интоксикации церебролизина (1 мл/кг) привело к снижению уровня лактата на 21,5% по отношению к группе нелеченных животных ($p \leq 0,05$), при параллельном нарастании уровня малата (на 5,4%) и пирувата (на 13,3%), что свидетельствовало о нормализации цикла трикарбоновых

кислот и ограничении активности анаэробного гликолиза (табл. 1).

Курсовое назначение кортексина приводило к подобным по направленности изменениям показателей энергетического обмена, но более выраженных по действию (содержание лактата снизилось на 32,5% ($p \leq 0,05$) по отношению к показателям контроля), содержание малата повысилось на 13,5%, пирувата – на 25,0%).

Наиболее эффективным было назначение цереброкурина, при котором регистрировалось уменьшение лактата на 50,6% ($p \leq 0,05$), повышение малата на 27% и пирувата – на 38,3%.

Интенсификация аэробных процессов, под действием нейропептидных препаратов в мозге животных, получавших длительно алкоголь, приводила к увеличению продукции макроэргических фосфатов. Так, назначение церебролизина увеличивало уровень АТФ на 21,8%, АДФ – на 5,7% при снижении уровня АМФ на 8% (табл. 2). В группе животных, получавших кортексин, эти показатели были выше и составили: АТФ – на 49,1%, АДФ – на 11,4%, а АМФ – на 20,0%. Применение цереброкурина привело к наиболее значительному повышению энергопродукции – АТФ на 80,1%, АДФ на 20% и снижение АМФ на 28,0%. Механизм энергомодулирующего действия цереброкурина обусловлен его способностью ограничивать развитие митохондриальной дисфункции, повышать экспрессию генов раннего реагирования и, тем самым, активировать компенсаторные шунты продукции энергии [1,2].

Выводы

На фоне хронической алкогольной интоксикации в нейронах головного мозга наблюдается угнетение аэробных путей энергопродукции и формирование энергодифицитного состояния.

Экспериментальная терапия нейропептидными церебропротекторами (церебролизин, кортексин, цереброкурин) приводила к нормализации окисления в цикле Кребса и увеличению уровня макроэргов в головном мозге животных с алкогольной интоксикацией.

Наиболее выраженная энергомодулирующая активность была отмечена у цереброкурина.

Таблица 1

Показатели энергетического метаболизма в головном мозге крыс с алкогольной интоксикацией

Группы животных (n=10)	Лактат, мкмоль/г ткани	Малат, мкмоль/г ткани	Пируват, мкмоль/г ткани
Интакт	2,10±0,06	0,48±0,03	0,85±0,04
Контроль	4,70±0,16	0,37±0,02	0,6±0,03
Церебролизин	3,69±0,10*	0,39±0,02	0,68±0,03
Кортексин	3,17±0,16*. ^а	0,42±0,02	0,75±0,03*
Цереброкурин	2,32±0,16*. ^а	0,47±0,03*	0,83±0,04*. ^а

Примечания: * – $p \leq 0,05$ относительно контроля; ^а – $p \leq 0,05$ относительно церебролизина.

Показатели адениловых нуклеотидов в головном мозге крыс с алкогольной интоксикацией

Группы животных (n=10)	АТФ, мкмоль/г ткани	АДФ, мкмоль/г ткани	АМФ, мкмоль/г ткани
Интакт	3,24±0,08	0,43±0,04	0,16±0,02
Контроль	1,61 ±0,05	0,35±0,03	0,25±0,02
Церебролизин	1,96±0,09*	0,37±0,03	0,23±0,02
Кортексин	2,4±0,07* □	0,39±0,04	0,20±0,02
Цереброкурин	2,90±0,14* □	0,42±0,04	0,18±0,02*

Примечания: * – $p \leq 0,05$ относительно контроля; □ – $p \leq 0,05$ относительно церебролизина.

Литература

1. Беленичев И. Митохондриальная дисфункция при церебральной патологии. Нейропротекция Цереброкурином / И.Ф. Беленичев, Ю.М. Колесник, С.В. Павлов, А.В. Абрамов // Международный неврологический журнал. – 2008. – №4 (20). – С. 23–29.
2. Беленичев И. Рациональная нейропротекция / И.Ф. Беленичев, В.И. Черный, Ю.М. Колесник [и др.] – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 262 с.
3. Беленичев И. Антиоксиданты: сучасне уявлення, перспективи створення / И.Ф. Беленичев, С.І. Коваленко, В.В. Дунаєв // Ліки. – 2002. – № 1. – С. 25–29.
4. Гусев Е. Терапия ишемического инсульта / Гусев Е.И., Скворцова В.И., Платонова И.А. // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 5, № 8. – С. 21–29.
5. Ходоров Б. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга / Б.И. Ходоров, В.Г. Пинелис, И.В. Викторов // Вестник Рос. АН. – 1998. – № 8.
6. Budd S.L. Mechanisms of neuronal damage in brain hypoxia/ischemia: focus on the role of mitochondrial calcium accumulation / S.L. Budd // Pharmacol. Ther. – 1998. – Vol. 80, № 2. – P. 203–229.
7. Siesjo B.K. Physiological role of cerebrovascular nerves in the autoregulation of cerebral blood flow / B.K. Siesjo // J. Neurosurg. – 1992. – Vol. 77, № 2. – P. 169–184.
8. Науково-практичні рекомендації по утриманню лабораторних тварин і роботі з ними / [Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдинова] – К., 2002.
9. Хабрієв Р. Рекомендації по експериментальному (доклінічному) вивченню нових фармакологічних речовин / Р.У. Хабрієв. – М., 2005.

Сведения об авторах:

Соколик Е.П., аспирант каф. фармакологии и медицинской рецептуры ЗГМУ.

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

Адрес для переписки:

Соколик Елена Петровна. Украина, 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26, ЗГМУ, кафедра фармакологии и медицинской рецептуры.

E-mail: sokolikep@gmail.com

Тел.: (097)0594381