

significant changes of the vasal bed components are found in diabetes complicated with carotid ischemia.

Key words: diabetes mellitus, carotid ischemia-reperfusion, parotid salivary gland, morphology

Отримано до редакції 12.12.12

УДК 616-005.4:599.323.4:615.015

ВПЛИВ АДЕМОЛУ НА СТАН ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ІЗ МОДЕЛЛЮ ГОСТРОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ

Ходаківський О.А.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Резюме. У досліджах на щурах із модельним гострим порушенням мозкового кровообігу (білатеральна каротидна оклюзія) встановлено, що введення похідного адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлориду (умовна назва адемом) у дозі 2 мг/кг внутрішньоочеревинно в лікувальному режимі (через 1 годину після інсульту та далі один раз на добу через кожні 24 год впродовж 4 діб ішемії) ліпше ніж нейропротектор цитиколін сприяє зменшенню в тканинах головного мозку проявів оксидативного стресу. Подібний ефект адемому є одним із ключових механізмів його захисної дії на ішемізовані нейрони мозку та вказує на перспективу для створення на його основі нового церебропротекторного засобу.

Ключові слова: адемом, ішемічний інсульт, цитиколін

Аналіз даних літератури вказує на те, що в умовах гострої церебральної ішемії гіперпродукція активних форм кисню енергетичними системами головного мозку активує розвиток в його структурах процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окисної модифікації білків (ОМБ), що веде до утворення в макромолекулах карбонільних та карбоксильних груп [1, 2]. Подібні зміни модифікують білкові фрагменти нейрональних мембран, погіршують чутливість та специфічність рецепторів, генерацію утворення та провідність нервового імпульсу, що в підсумку призводить до дисбалансу процесів гальмування та збудження в ЦНС, ініціації загибелі нейроцитів шляхом апоптозу або некрозу [3].

У зв'язку з цим, одним із важливих заходів інтенсивної терапії хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК), є використання протиішемічних препаратів з антиоксидантними властивостями. Тому пошук нових речовин, захисна дія у яких на нейрони головного мозку певним чином обумовлена модулювальним впливом на показники оксидативного стресу за церебральної ішемії, є актуальним завданням експериментальної фармакології. Однією з таких перспективних сполук, на нашу думку, може стати похідне адамантану 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлорид (умовна назва адемом). За даними наших попередніх досліджень, адемом володіє захисною дією на ішемізований головний мозок [4].

Мета дослідження. З'ясувати вплив адемоу на стан ПОЛ та антиоксидантного захисту у щурів з модельним ГПМК, як один можливих механізмів його церебропротекторної дії в цих умовах.

Матеріал і методи

Досліди проведено на білих щурах-самцях масою 160-170 г. Експериментальну модель ГПМК створювали шляхом двобічної перев'язки загальних сонних артерій до біфуркації [5]. Лігатури під судини підводили під пропофоловим наркозом (60 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/о) «Fresenius Kabi», Австрія) і затягували в момент виходу тварин з наркозу. Через 1 год починали в/о введення адемоу (2 мг/кг) та референс-препарату цитиколіну (250 мг/кг) у лікувальному режимі – через 1 год після ГПМК і далі кожні 24 год упродовж 4 діб ГПМК. В кінці терміну спостереження після моделювання необотної білатеральної каротидної оклюзії (БКО) вилучали лобові частки головного мозку (декапітація під пропофоловим наркозом). Інтенсивність прояву оксидативного стресу в тканинах головного мозку визначали за початковими та кінцевим продуктами цього процесу – дієновими кон'югатами (ДК), трієнкетонами (ТК), малоновим діальдегідом (МДА) та показниками окисної модифікації білка (ОМБ) – альдегідфенілгідрозонами (АФГ) і карбоксилфенілгідрозонами (КФК). Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД), каталази, глутатіонпероксидази (ГПР) [5].

Результати та їх обговорення

Проведене дослідження показало, що модельна БКО супроводжувалась розвитком у тканинах головного мозку щурів оксидативного стресу. На користь цього вказувало вірогідне зростання у тварин контрольної групи (ГПМК+ 0,9 % NaCl) відносно інтактних

щурів вмісту ТК, ДК та МДА в середньому відповідно на 426,8%, 213,9% та 307,3 % (табл.).

Таблиця. Показники оксидантно-антиоксидантного балансу в головному мозку щурів із гострою церебральною ішемією (4 доба) лікованих адемолом (2 мг/кг) або цитиколіном (250 мг/кг) ($M \pm m$, $n=7$)

Умови досліджу Показники	Інтактні тварини (фоновий рівень)	ГПМК+ 0,9 % NaCl (контроль)	ГПМК + адемолом	ГПМК + цитиколін
ДК (мкмоль/г тканини)	1,08±0,03	3,39±0,04 (+213,9 %)	1,53±0,07* [#] [^] (+41,7 %) [-54,9 %]	2,34±0,10* [#] (+116,7 %) [-31,0 %]
ТК (мкмоль/г тканини)	0,41±0,01	2,16±0,05 (+426,8 %)	0,68±0,05* [#] (+65,9 %) [-68,5 %]	0,75±0,02* [#] (+82,9 %) [-65,3 %]
МДА (мкмоль/г тканини)	0,55±0,03	2,24±0,02 (+307,3 %)	0,71±0,02* [#] [^] (+29,1 %) [-68,3 %]	1,05±0,04* [#] (+90,9 %) [-53,1 %]
АФГ (у.о./г білка)	6,03±0,12	15,75±0,15 (+161,2 %)	9,05±0,13* [#] [^] (+50,1 %) [-42,5 %]	11,91±0,33* [#] (+97,5 %) [-24,4 %]
КФГ (у.о./г білка)	8,33±0,07	21,43±0,80 (+157,3 %)	11,16±0,11* [#] [^] (+34,0 %) [-47,9 %]	12,65±0,19* [#] (+51,9 %) [-41,0 %]
СОД (у.о./мг білка/хв)	259,39±3,2	86,15±2,45 (-66,8 %)	217,25±4,86* [#] [^] (-16,3 %) [+152,2 %]	185,03±3,81* [#] (-28,7 %) [+114,8 %]
Каталаза (мкат/мг білка/хв)	15,26±0,62	4,97±0,22 (-67,4 %)	8,74±0,23* [#] [^] (-42,7 %) [+75,9 %]	6,33±0,13* [#] (-58,5 %) [+27,4 %]
ГПР (мкмоль/мг білка/хв)	71,70±1,02	36,43±0,94 (-49,2 %)	52,49±1,41* [#] [^] (-26,8 %) [+44,1 %]	47,16±1,75* [#] (-34,2 %) [+29,5 %]

Примітки: ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; * – $p \leq 0,05$ відносно групи інтактних тварин; [#] – $p \leq 0,05$ відносно контрольної патології; [^] – $p \leq 0,05$ відносно ефекту цитиколіну; у круглих дужках – % змін відповідного показника відносно його рівня в інтактних тварин, у квадратних дужках – відносно показника в групі контролю.

Інтенсифікація вільнорадикального окиснення відбувалась поряд із активацією ОМБ – вміст АФГ та КФГ в гомогенаті мозку тварин контрольної групи на 4 добу спостереження вірогідно підвищились

відносно аналогічних показників у інтактних щурів в середньому у 2,6 разу (табл.).

Реалізація процесів оксидативного стресу відбувалась на тлі суттєвого зниження активності антиоксидантних ферментів. Так, рівень активності СОД, каталази та ГПР в тканинах головного мозку щурів із ГПМК наприкінці гострого періоду інсульту вірогідно знизився порівняно з інтактними тваринами в середньому відповідно на 66,8%, 67,4% та 49,2% (табл.).

Нами встановлено, що курсове лікувальне (впродовж усього гострого періоду) введення шурам із ГПМК адемолау, так само як і цитиколіну зменшувало активацію ПОЛ та ОМБ в тканинах головного мозку (табл.) – рівень ДК був нижчим відносно контрольних щурів в середньому відповідно на 54,9% та 31,0%, ТК на 68,5% та 65,3 %, МДА на 68,5% та 53,1 %, АФГ на 42,5% та 24,4 %, та КФГ на 47,9% та 41,0 %. Відзначено також позитивний вплив терапії досліджуваними речовинами на стан антиоксидантних ферментів – активність СОД, каталази та ГПР вірогідно перевищувала відповідні показники у контрольних тварин в середньому відповідно на 152,2% та 114,8 %; 75,9% та 27,4%; 44,1% та 29,5%. При цьому за величиною антирадикальної активності (спроможність зменшувати рівні ДК, МДА, АФГ та КФГ) та здатністю зберігати пул ферментів антиоксидантного захисту адемолау вірогідно перевершував референс-препарат.

Висновки

1. Чотириденне лікування щурів із модельною церебральною ішемією адемолом або цитиколіном зменшує прояви оксидативного стресу в тканинах головного мозку та сприяє відновленню процесів антиоксидантного захисту.
2. За величиною антирадикальної активності (спроможність зменшувати вміст в ішемізованому головному мозку ДК, МДА, АФГ та КФГ) та здатністю зберігати пул антиоксидантних ферментів адемолау вірогідно перевершував референс-препарат.
3. Модульовальний вплив адемолау на оксидантно-антиоксидантний гомеостаз в головному мозку щурів при гострій церебральній ішемії є одним із механізмів його нейропротекторної дії.
4. Адемолау можна вважати перспективним церебропротектором.

ЛІТЕРАТУРА

1. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы) / Ю. И.

- Губский, И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов [и др.] // Совр. пробл. токсикол. – 2005. – № 3. – С. 20–26.
2. Romano A. D. Oxidative stress and aging / A. D. Romano, G. Serviddio, A. De Matthaëis // J. Nephrol. – 2010. – № 23, Suppl. 15. – P. 29–36.
 3. Waring P. Apoptosis or programmed cell death / P. Waring, F. J. Kos, A. Mullbacher // Med. Res. Rev. – 2008. – № 11. – P. 219–236.
 4. Ходаківський О. А. Оцінка впливу експериментальної терапії адемолом на інтенсивність перебігу деструктивних змін в мембранах нейронів у монгольських піщанок в умовах гострої церебральної ішемії // Вісник морфології. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 62–65.
 5. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов: метод. Рекомендации / [И. С. Чекман, Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев и др.]. – Киев, 2010. – 81 с.

ВЛИЯНИЕ АДЕМОЛА НА СОСТОЯНИЕ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС С МОДЕЛЬЮ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Ходаковский А.А.

Резюме. В опытах на крысах с модельным острым нарушением мозгового кровообращения (билатеральная каротидная окклюзия) установлено, что введение производного адамантана 1-адамантилетилокси-3-морфолино-2-пропанола (условное название адемола) в дозе 2 мг/кг внутрибрюшинно в лечебном режиме (через 1 час после моделирования инсульта и далее один раз в сутки через каждые 24 ч в течение 4 дней) лучше за церебропротектор цитиколин способствует уменьшению в тканях головного мозга проявлений оксидативного стресса. Подобное действие адемола является одним из ключевых механизмов его защитного действия на ишемизированные нейроны мозга и указывает на перспективу для создания на его основе нового церебропротекторного препарата
Ключевые слова: адемола, ишемический инсульт, цитиколин

INFLUENCE OF ADEMOL ON OXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN THE BRAIN OF THE RATS WITH MODEL OF ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA

Khodakovskiy O.A.

Summary. In experiments on the rats with model of acute disorder of encephalic circulation (bilateral carotid occlusion) were established that injection of derivate of adamantan 1-adamantilethyloxy-3-morpholino-2 propanol hydrochloride (under conventional name ademol) in dose 2 mg/kg intraabdominal in treatment mode (in an hour after insult and further 1 time a day after every 24 hours during 4days of cerebral ischemia) better than neuroprotector citikoline provides decreasing in the tissues of the brain manifestations of oxidative stress. Similar effect of ademol is one of the key mechanisms of its protective influence on ischemic neurons of brain and indicates on its perspective for creation on its base a new cerebroprotective agent.

Key words: ademol, ischemic insult, citikoline

Отримано до редакції 30.01.13