

2. *Полунина Т.Е.* Хронический вирусный гепатит С в свете современных Российских и Европейских рекомендаций // Фарматека. – 2013. – №13. – С. 9-15.

3. *Притулина Ю. Г., Астапченко Д.С., Соломахин Г.Г.* Изучение побочных эффектов комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 2. - № 2. – С. 250-253.

4. *European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // Journal of Hepatology.* – 2014. – Vol. 60, № 2. – P. 392–420.

ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ НЕЙРОПЕПТИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА СОДЕРЖАНИЕ МАРКЕРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ И НИТРОЗИЛИРОВАНИЯ БЕЛКОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Соколик Е.П.

**Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина
Кафедра общей и клинической фармакологии**

Согласно современным данным, при алкоголизме формируется состояние окислительного стресса [2]. В условиях окислительного стресса происходит окислительная модификация белков. Свободные радикалы атакуют белки по всей длине полипептидной цепи, нарушая не только первичную, но и вторичную, и третичную структуру белков, что приводит к агрегации или фрагментации белковой молекулы [1, 3]. Нейроны являются наиболее уязвимыми клетками для продуктов окислительного стресса. Нейроны – самые высокоспециализированные клетки в нашем организме и выполняют сложнейшие функции, обеспечивающие сознание, движение, чувствительность и адаптацию к постоянно меняющимся условиям внешней и внутренней среды. На сегодняшний день есть все основания считать окислительный стресс одним из наиболее значимых механизмов повреждения нервной ткани, борьба с которым представляет собой актуальнейшую проблему неврологии [4, 5].

Цель исследования: установить особенности и степень выраженности действия цереброкурина, кортексина и церебролизина на процессы окислительной модификации белка в нейронах головного мозга крыс при экспериментальной алкогольной интоксикации.

Материалы и методы. В опытах использовали 50 белых беспородных крыс-самцов с массой тела 180-220 граммов и возрастом 4,5 месяцев, которые содержались в виварии при свободном доступа 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».

Хроническую алкогольную интоксикацию вызывали ежедневным внутрижелудочной 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 акоголизацию и проводили экспериментальную терапию изучаемыми препаратами и продолжали наблюдение в течение 14 дней. Все крысы были разделены на 5 групп:

1-я группа получала в течение 30 дней этанол и с 31 по 44 сутки цереброкурин в дозе 0,01мл/кг;

2-я группа получала в течение 30 дней этанол и с 31 по 44 сутки церебролизин в дозе 1 мл / кг;

3-я группа получала в течение 30 дней этанол и с 31 по 44 сутки кортексин в дозе 0,01мл/кг;

4-я группа получала в течение 30 дней этанол (контроль);

5-я группа – интакт(вместо этанола – физиологический раствор). Ежедневно каждой крысе проводили оценку неврологического статуса согласно шкалы stroke-index по McGrow (до 3 баллов – легкая степень, с 3 до 7 баллов – средняя степень и с 7 баллов 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.

Окислительную модификацию и степень фрагментации белка плазмы определяли по степени спонтанной и металл-катализируемой модификации белка. Метод основан на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ) с образованием 2,4-динитрофенилгидрозонов.

Количественное определение нитрозиловых протеинов проводилось с помощью ELISA-набора NITROTYROSINE, который представляет собой твердофазный ферментсвязывающий иммуносорбентный набор, работающий по принципу «сендвича».

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

Результаты. В эксперименте было установлено, что употребление этанола животными сопровождается признаками неврологических нарушений: ригидность хвоста, гиперемия кожных покровов, хаотические движения животных в клетке, которые сменяются вялостью, пассивностью крыс, уменьшением двигательной активности, длительным пребыванием животных лежа на боку, неспособностью держаться на стержне, который вращается в течение 3 минут.

С началом лечения отмечается положительная динамика с регрессом неврологической симптоматики в группах животных, получавших цереброкурин, церебролизин и кортексин. Среди исследуемых препаратов наиболее активным оказался цереброкурин, уменьшая проявления неврологической симптоматики уже с первых 3 дней лечения от 6-7 до 1-2 баллов по McGrow. На фоне приема цереброкурина у животных значительно уменьшились проявления неврологических нарушений: тремор, ригидность хвоста, хаотические движения в клетке, птоз, гиперактивность, судорожные сокращения мышц с первых дней приема в отличие от других препаратов. Также цереброкурин оказывал значительное седативное действие на животных по сравнению с другими группами (снижение проявлений гиперактивности, агрессивности). Церебролизин и кортексин показали регресс неврологической симптоматики в течение 7 дней от 6-7 до 1-2 баллов по McGrow. С 7 по 14 день лечения неврологическая симптоматика практически полностью регрессировала в группе животных, получавших цереброкурин. Крысы, которым проводили лечение церебролизином и кортексином, с 7 по 14 день имели 1-2 балла по McGrow.

У животных также подавлялась ориентировочно-поисковая активность, наблюдалось развитие когнитивного дефицита (начиная с 3 суток достоверно и сохранялся на протяжении всего периода алкоголизации). Так, у животных, употреблявших этанол в течение 30 дней, снижалось количество горизонтальных и вертикальных перемещений, количество заглядываний в отверстия. В результате проведенного лечения животных с алкоголизмом наблюдалось улучшение ориентировочно-поисковой активности, что выражалось в увеличении количества горизонтальных и вертикальных движений, груминга и исследования отверстий.

Введение цереброкурина показало на 14-й день лечения увеличение количества горизонтальных движений (в 4 раза), вертикальной активности и исследования отверстий (в 2,5 раза), груминга (в 2 раза) по сравнению с 30-м днем алкоголизации (достоверно по отношению к церебролизиону). Церебролизин и кортексин, которые вводились по той же схеме, показали увеличение количества горизонтальных движений (в 2,5 раза), вертикальной активности, груминга и исследования отверстий (в 0,7 раза) по сравнению с группой животных, не получавших лечения ($p < 0,05$).

На фоне хронической алкогольной интоксикации у крыс развился оксидативный и нитрозирующий стресс, о чем свидетельствовали повышение показателей альдегидфенилгидразонов (АФГ) и кетонфенилгидразонов (КФГ), а также продуктов нитрозилирования белков – нитротирозина в головном мозге и плазме крови. Так, в группе контроля показатели АФГ и КФГ повысились на 54,35% и 71,43% соответственно по сравнению с группой интакта и показатели нитротирозина в плазме крови и головном мозге крыс повысились на 212,74% и 737,32% соответственно по сравнению с группой интакта.

Оксидативный стресс приводит к повреждению наиболее важных полимеров – нуклеиновых кислот, белков и липидов, АФК вызывают

повреждения ДНК (окисление оснований, их модификации, разрывы цепей, повреждения хромосом). В результате снижается или исчезает их многообразная функциональная активность (ферментативная, регуляторная, участие в матричных синтезах, транспорт ионов и липидов), и как результат всего этого – изменение нормального функционирования нейронального аппарата головного мозга, нарушения памяти и когнитивно-мнестических функций.

В группе крыс, получавших лечение церебролизином, было отмечено снижение показателей АФГ и КФГ на 8,45 и 6,66% соответственно по отношению к контролю, а также снижение показателей нитротирозина в плазме крови на 39,98% и в головном мозге на 23,37% по отношению к контролю (табл 1.)

Таблица 1

Маркеры оксидативного стресса в головном мозге в условиях моделирования хронической алкоголизации

Группа животных (n=10)	Продукты окислительной модификации белка, у.е./г белка		Нитротирозин плазмы крови, нмоль/г белка	Нитротирозин головного мозга, нмоль/г белка
	Альдегид-фенилгидразоны, мкмоль/л	Кетонфенилгидразоны, мкмоль/л		
Интакт	0,46±0,02	0,35±0,04	6,91±1,52	17,23±3,05
Контроль	0,71±0,06	0,6±0,05	21,61±3,33	144,27±28,56
Церебролизин	0,65±0,04*	0,56±0,03*	12,97±2,28*	110,55±19,90*
Кортексин	0,59±0,03*	0,51±0,03*	9,88±1,77*	87,71±23,46*
Цереброкурин	0,48±0,03*	0,38±0,04*	7,03±1,81*	25,26±2,63*

*– $p < 0,05$ относительно контроля.

Терапия кортексином приводила к снижению уровня АФГ и КФГ на 16,9 и 15% соответственно по отношению к контролю, а также к снижению нитротирозина плазмы крови на 54,28% и в головном мозге на 39,20% по отношению к контролю.

Самый эффективный препарат цереброкурин показал снижение АФГ и КФГ на 32,39 и 36,66% достоверно по отношению к контролю, а также снижение нитротирозина плазмы крови на 67,47% и головного мозга на 82,49% достоверно по отношению к контролю. Защитные эффекты цереброкурина на ткань мозга включают его оптимизирующее воздействие на энергетический метаболизм и гомеостаз кальция, стимуляцию внутриклеточного синтеза белка, угнетение процессов глутамат-кальциевого каскада и перекисного окисления липидов. Вместе с тем препарат имеет значительные нейротрофические эффекты.

Выводы

1. В результате проведенного опыта нами было установлено, что на фоне

хронической алкоголизации в нейронах головного мозга инициируются процессы оксидативного и нитрозирующего стресса, приводящие к деструкции белковых молекул и нуклеиновых кислот, отразившееся в повышении показателей АФГ, КФГ и нитротирозина в головном мозге крыс.

2. Курсовое назначение нейропептидных церебропротекторов (церебролизин, кортексин, цереброкурин) приводило к нормализации показателей АФГ, КФГ и снижению нитротирозина в нейронах головного мозга.

3. Цереброкурин продемонстрировал самое значительное снижение показателей АФГ и КФГ на 32,39 и 36,66% достоверно по отношению к контролю, а также нитротирозина на 82,49% в головном мозге крыс за счет ограничения митохондриальной дисфункции и антиоксидантных свойств.

Список литературы

1. *Бохан Н.А.* Молекулярные механизмы влияния этанола и его метаболитов на эритроциты *in vitro* и *in vivo* // Н.А. Бохан, В.Д. Прокопьева. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2004. – 150 с.

2. *Рациональная нейропротекция* / И.Ф. Беленичев, В.И. Черный, Ю.М. Колесник. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 262 с.

3. *Суханова Г.А.* Биохимия клетки // Г.А. Суханова, В.Ю. Серебров – Томск: Чародей, 2000. – 180 с.

4. *Ушкалова В.Н.* Лабораторные методы оценки липопероксидации / В.Н. Ушкалова, Н.В. Иоанидис // Лабораторное дело. – 2003. – № 6. – С. 446-460.

5. *Davies K.J.A.* Tyrosine oxidation products: analysis and biological relevance / K.J. A. Davies, M.E. Delsignore // J. Biol.Chem. – 1987. – № 262. – P. 9908-9913.

ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ДИЭТИЛАМИНОЭТАНОЛА В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ»

Сысоев Ю.И., Титович И.А.

**ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная,
химико-фармацевтическая академия»**

г. Санкт-Петербург

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

Введение. Инсульт или церебральная ишемия – это состояние недостаточного кровоснабжения головного мозга, сопровождающееся стремительной гибелью его клеток. Инсульт является одной из лидирующих причин заболеваемости и смертности в мире.

Существует два подхода к лечению инсульта и его последствий. Первое - это восстановление тока крови по сосудистым магистралям посредством тромболитической терапии или хирургически в течение первых нескольких часов с начала возникновения инсульта. Вторым направлением является