УДК 615.014.425 + 612.821

Т.О.ДЕВ'ЯТКІНА, д-р мед.наук, проф., О.М.ВАЖНИЧА, канд. мед. наук, Р.В.ЛУЦЕНКО, лікар-інтерн

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ МЕКСИДОЛУ, ЕМОКСИПІНУ І НАТРІЮ СУКЦИНАТУ ПРИ ГОСТРОМУ СТРЕСІ

Українська медична стоматологічна академія[1]

Негативні наслідки стресу, який супроводжує життя і діяльність людини, можуть бути зменшені як немедикаментозними засобами, так і за допомогою фармакологічних препаратів [11, 13]. Це робить актуальним пошук нових антистресорних засобів і дослідження їх фармакодинаміки за умов стресу. До таких препаратів належить мексидол, дозволений для застосування в Росії [3]. Відомо, що цьому препарату притаманні антиоксидантні (АО), мембраностабілізуючі, антигіпоксичні властивості, завдяки чому він здатний модифікувати рецепторні комплекси клітин мозку [3, 7, 17]. Описано захисний вплив мексидолу при гострому і хронічному стресі [5, 9, 10]. Препарат має церебральні та екстрацеребральні метаболічні ефекти (6, 7, 9, 121. Відомо також, шо у клітинах він гідролізується з вивільненням 3-оксипіриднового яІра сукцинату [12].

Мета представленої роботи — дослідити АО активність мексидолу (3-окси-6-метил-2-етилпіридину сукцинат) в головному мозку і периферичних органах тварин при гострому стресі і порівняти її з такою у емоксипіну (хлорводнева сіль 2-етил-6-метнл-3-оксипіридину) та натрію сукцинату.

Матеріали та методи

Експерименти виконані на 40 безпорідних білих мишах масою 25—40 г. Гострий стрес моделювали шляхом атравматичного підвішування тварин за зморшку шиї протягом 60 xd. Для корекції стресорних порушень застосовували субстанцію мексидолу, люб'язно надану проф. Л.Д.Смирновим (Російський науковий центр з безпечності біологічно активних речовин, м. Стара Купавна). Мексидол розчиняли в стерильному 0,9 % розчині натрію хлориду і вводили тваринам у дозі 100 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно за 30 хв до стресу. Емоксипін у вигляді комерційного препарату (Хіміко-фармацевтичний завод, Таллін, Естонія) вводили мишам у вигляді ін'єкцій у дозі 100 мг/кг таким же чином. Натрію сукцинат (комерційний препарат для потреб ветеринари, АТ "Фармак", Київ) в дозі 50 мг/кг маси тіла давали тваринам з їжею за 12 год до стресу. Контрольна група мишей на фоні стресу одержувала ін'єкцію 0,9 % стерильного розчину натрію хлориду. Через 30 хв після завершення стресу тварин декапітували під ефірним наркозом. У гомогенатах головного мозку, печінки, селезінки і слинних залоз визначали вміст проміжних продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), які реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК) за допомогою наборів реактивів "Біоконт-ТБК" (М П "Агат", Москва) [4], а також активність супероксиддисмутази (СОД) [2]. У крові досліджували перекисну резистентність еритроцитів (П Р Е) [16]. Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію t Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Гострий стрес викликав зростання концентрації ТБК-реактантів у тканинах усіх ефекторних органів, яке було максимально виражене в

О Колектив авторів, 2000

слинних залозах, де перевищувало рівень показників інтактних тварин у 5 разів (табл.). Водночас не спостерігалось істотного накопичення ілтермедіатів ПОЛ у головному мозку тварин. У крові відмічалась тенденція до збільшення перскисного гемолізу еритроцитів, який становив (10,2 ± 2,1) % на відміну від (6,4 ± 1,2) % у інтактних мишей (Р < 0,25). Такий розвиток процесів свідчить про інтенсифікацію ПОЛ у периферичних органах та її вибіркове гальмування в Ц Н С , що можна пояснити специфічністю антиоксидантного захисту в різних тканинах і органах а також неоднаковою чутливістю тканин до гормонів стресу — індукторів ПОЛ [8J.

При цьому активність СОД , ключового ферменту АО захисту клітин, по-різному змінювалась у досліджених органах: вона зросла в печінці, пригнічувалась у слинних залозах і не зазнала змін у головному мозку і селезінці (табл.). У крові спостерігалась тенденція до активації СОД (1,66 ± 0,25) од. акт. на відміну від показника інтактних тварин (1,16 ± 0,27) од. акт. (Р < 0,25). Такі зрушення активності СОД , імовірно, слід розцінювати, як вияв субкомпенсації (в печінці і крові) та декомпенсації (у селезінці, слинних залозах) АО захисту. Стабільна активність СОД у мозку може свідчити про відсутність індукції ПОЛ у Ц Н С на даній стадії стресу.

Профілактичне застосування мексидолу не впливало на вміст ТБК-рсактантів у головному мозку мишей, проте істотно зменшувало цей показник у печінці, селезінці і меншою мірою у слинних залозах порівняно з величинами у контрольних тварин (табл.). Перекислий гемоліз

Влив мексидолу, емоксипіну і натрію сукцинату на вміст ТБК-реактантІв та активність СОД у головному мозку І периферичних органах при гострому стресі (М ± т)

КорекиІ*прессами* порушень (у КОЖНІЙ групі *по $* гмрин)	Вони* на							
	нами		«чіпку		селезінку		СПИННІ млоги	
	ая Е/г j	%	ги К/г	%	«.Е/г 1	%	«.Е/г 1	%
			ТБК-реактаитм					
Інтактні	2,0910,28		9.8010,87		3,1911.03		5.3310,78	
Стрес+0,9 % розчин натрію хлориду*	2,5410.57	100	15,611,28	100	8,3410,89	100	22,4615,10	100
Р м	–		<0.0I		<0,0I		<0,01	
Стрес+ мексида/ї	2,7910,30	110	8,111,03	52	4,2011,37	50	11,1214,31	42
	–		<0,02		<0,05		<0,25	
Стрес+смоксипін	3,3710,55	133	12,112.20	78	6,2511.28	75	3,9810,94	15
р>-«			<0,25		<0.25		<0,01	
Стрсс+натрію сукнинат	2,3510,82	93	10.312,15	66	4,1510,71	50	4,4911,10	17
•V.	–		<0,05		<0,01		<0,01	
			Супсрокстдасмяпия					— \ -
Інтактні	2,2010,61		1,7310,16		2,2710,40		2,6010.54	
Стрес + 0,9 % розчин натрію хлориду*	2.28*0.85	100	3.5110,45	100	2,0610,45	100	1,0610,29	100
	–		<0,02		—		<0,05	
Стрес + мск-СКДОЛ	2.010,53	88	2,5110,19	72	1,5010,51	73	2,6110,85	245
	–		<0,1				<0,05	
Стрес + СМОК-еннін	1,5210,69	67	3,9410,26	112	1,1010,35	54	1,7410,65	164
р,-«					<0,05			
Стрес + натрію сукнин ат	1,9110.28	84	2,50Т0,39	71	2,0610.43	100	2.22Т0.45	208
«V,	—		<0,25		-		<0,05	

• % від контролю (стрес + 0,9 % розчин натрію хлориду); Р>0,25 у таблиці не наведено.

еритроцитів становив (12,4 ± 2,5) %, тобто лишався на рівні контролю. Водночас із зменшенням концентрації проміжних продуктів ПОЛ під впливом препарату відмічалась тенденція до зниження активності СОД у печінці та її нормалізація у слинних залозах порівняно з показниками тварин, які не отримували мексидол (табл.). В інших тканинах і крові активність СОД істотно не змінювалась. Одержані результати свідчать, шо мексидол виявляє антиоксидантні властивості лише за наявності відповідного субстрату — надлишкової пероксидації. Це пояснює відсутність впливу препарату на нормальний рівень ТБК-реактантів і активність СОД у мозку мишей за умов даного експерименту. Гальмування ПОЛ в ефекторних органах, очевидно, є виявом безпосередньої антирадикальної активності препарату. Неоднозначні зміни активності СОД, імовірно, можна пояснити специфікою метаболізму й антиоксидантного захисту різних тканин [1, 5]. Відсутність протективного впливу мексидолу на перекисне пошкодження еритроцитів, очевидно, пов'язана з мобілізацією ним ендогенних АО, зокрема токоферолу, що не суперечить загальній спрямованості дії препарату при стресі. Не виключено також, шо ефекти мексидолу в периферичних органах частково є наслідком його центральної антистресорної активності і відповідних зрушень нейро-гуморальної регуляції [3, 7].

Емоксипін за відсутності надлишкової пероксидації не впливав на рівень інтермедіатів ПОЛ у головному мозку порівняно зі стресом без корекції. Однак подібно до мексидолу він зменшував концентрацію ТБК-реактантів у периферичних органах, але вираженість зрушень у тканинах печінки і селезінки була меншою, ніж при застосуванні попереднього препарату (табл.). Водночас емоксипін проявляв тенденцію до нормалізації перекисного гемолізу, який становив (6,8 ± 0,9) % на відміну від (10,2 ± 2,1) % у контролі ($P < 0,25$). Цей препарат меншою мірою впливав на активність СОД у досліджених тканинах порівняно з мексидолом, за винятком її вірогідного гальмування в селезінці. Активність СОД крові також істотно не змінювалась і дорівнювала (1,53 ± 0,36) од. акт. Одержані дані свідчать, шо АО властивості емоксипіну (тобто самої структури 2-етил-6-метил-3-оксипіридину) реалізуються лише за умов надлишкової пероксидації, а його ефективність при гострому стресі нижча за таку у мексидолу. Ці результати збігаються з даними інших авторів, які при тривалому стресі спостерігали частковий позитивний вплив смоксипіну стосовно ПОЛ у печінці, тоді як рівноцінна доза мексидолу повністю нормалізувала ці пронеси в органі (9|. Нормалізація ПРЕ під впливом емоксипіну, вочевидь, відображає системне гальмування ПОЛ за відсутності мобілізації токоферолу саме з мембран еритроцитів.

Вплив натрію сукцинату на рівень інтермедіатів ПОЛ у периферичних органах теж характеризувався антиоксидантною спрямованістю і істотно не відрізнявся від такою у мексидолу і 3-оксипірилинового ядра (табл.). Дія цього препарату стосовно ПРЕ наближалась до такої у емоксипіну: перекисний гемоліз становив (7,3 ± 1,0) %ч шо було в 1,4 разу менше, ніж при стресі без корекції($P < 0,25$). Активність СОД крові не зазнавала змін під впливом препарату і становила (1,41 ± 0,41) од. акт. На відміну від емоксипіну натрію сукцинат модифікував активність СОД у печінці та слинних залозах, шо наближало його дію до ефектів мексидолу. Як бачимо, натрію сукцинат обмежує активацію ПОЛ у периферичних органах, очевидно, як АО напрямленої мітохондральної дії 1151. Стабілізація мембран еритроцитів під впливом сукцинату може бути пояснена з тих же позицій, шо і при застосуванні смоксипіну.

Таким чином, мексидол виявляє антиоксидантну дію стосовно периферичних органів за умов індукованої стресом надлишкової пероксидації.

Висока ефективність препарату зумовлена антирадикальною активністю 3-оксипіридинового ядра і метаболічними ефектами сукцинату. Слід припустити, що вивільнення сукцинату при внутрішньоклітинному гідролізі мексидолу підсилює антиоксидантну активність останнього, особливо в тил тканинах, для яких велике значення має активація в екстремальних ситуаціях альтернативного сукцинат-залежного шляху окислення [12, 14].

Висновки

1. Профілактичне введення білим мишам за умов гострого стресу похідних 3-оксипіридину — мексидолу й емоксипіну та натрію сукцинату гальмувало перекисне окислення ліпідів і модифікувало активність супероксиддисмутази лише в тих органах (печінка, селезінка, слинні залози), де мала місце надлишкова пероксидація.

2. Порівняльне вивчення антиоксидантної активності препаратів стосовно периферичних органів при гострому стресі показало, що вона більше виражена у мексидолу і натрію сукцинату, ніж у емоксипіну.

1. *Бобырев ВН., Ночерняева В.Ф.$ Стародубцев С.Г. и др. //* Экспсрим. и клин. фармакология. - 1994. - Т. 57, N 1. - С. 47-54.
2. *Брусов О.С., Герасимов А.М., Ланченко Л.Ф. //* Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1976. - Т. 40. N 1. - С. 33-35.
3. *Воронина Т.А., Середенин СБ. //* Экспсрим. и клин. фармакология. — 1998. — Т. 61, № 4. - С. 3-9.
4. *Гаврилов В.В., Гаврилова А.Р., Мажуль I.M. //* Вопр. мед. химии. — 1987. — Т. 33, № 1. - С. 118-122.
5. *Девяткина ТА.* Антиоксидантная система при стрессе и изыскание новых антистрессорных средств; Автореф. дне. ... д-ра мед. наук. — К., 1990. — 34 с.
6. *Девяткина ТА., Коваленко Э.Г., Смирнов ДД. //* Экспсрим. и клин. фармакология. — 1993. — Т. 56, № 1. - С. 33-35.
7. *Дюмаев К.М., Воронина ТА., Смирнов ДМ.* Антиоксиданту в профилактике и терапии патологии ЦНС. — М.: Изд-во Ин-та биомед. химии РАМН, 1995. —* 272 с.
8. *Ерин А.Н. Гуляева И.В., Микушкин Е.В. //* Бюл. экспсрим. биологии и медицины. — 1994. - Т. 118. №10. - С. 343-348.
9. *Келейникова Т.Т., Зорькина А.В., Нльчина В.И. //* Рос. нац. конгресс "Человек и лекарство": Тез. докл. — М.. 1998. - С. 574.
10. *Коваленко Э.Г. //* Физиол. жури. — 1994. — 2 — 3. — С. 47-51.
11. *Кулинский В.И., Ольховский И.Д. //* Успехи соврем. биологии. — 1998. — Т. 112. — Вып. 5-6. - С. 697-714.
12. *Лукьянова ЛД., Атабаева Р.Е., Шепелева СЮ. //* Бюл. экспсрим. биологии и медицины. - 1993. - Т. 115. N 4. - С. 366-368.
13. *Меерсон Ф.З. Н* Успехи физиол. наук. — 1991. — Т. 22, Вып. 2. — С. 52-89.
14. *Гоборский А.Н., Зимина ТА. //* Пат. физиол. и экспсрим. терапия. — 1996. - № 1. - С. 19-21.
15. *Сафронова OJL, Антоненко АА., Новиков Л,В. и др. //* Рос. иац. конгресс "Человек и лекарство": Тез. докл. — М., 1998. — С. 616.
16. *Jager F.C.* Nutr. Diets. - 1968. - Vol. 10. № 3. - P. 215 - 223.
17. *Voronlna T., Smirnov L. //* Pharmacol, and Toxicol. — 1997, — Vol. 80, Sup. Ir-Abstrr57.

Надійшла до редахиП 13.05.99.

Т.А.Девяткина, Е.М.Важничая, Р.В.Луценко

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ МЕКСИДОЛА, ЭМОКСИПИНА И НАТРИЯ СУКЦИНАТА ПРИ ОСТРОМ СТРЕССЕ

Исследовано состояние перскисного окисления липидов (ПОЛ) и активность супероксиддисмугазы (СОД) в головном мозге, печени, селезенке, слюнных железах и крови белых мышей в условиях остого стресса и его коррекции мексидолом (100 мг/кг), эмоксипином (100 мг/кг) и натрия сукцинатом (50 мг/кг). Показано, что предварительное введение препаратов тормозило ПОЛ и модифицировало активность СОД только в тех органах, где имела место избыточная пероксидация (печень, селезенка, слюнные железы). Антиоксидаитные эффекты мексидола и натрия сукцината в периферических органах при остром стрессе были выражены больше, чем у эмоксипина.