

АНТИОКСИДАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕКСИДОЛА В СТАДИЮ ТРЕВОГИ ОСТРОГО СТРЕССА

В условиях цивилизации современный человек постоянно сталкивается со стрессорными факторами, которые, при определённых условиях, могут стать основным патогенетическим звеном таких заболеваний как инсульты, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, аритмии, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гепатит и др.[5]. Это требует поиска новых антистрессорных препаратов, которые способны корректировать и предупреждать пагубное влияние стрессоров.

В этих условиях наше внимание привлёк новый синтетический антиоксидант мексидол, который обладает уникальным спектром фармакологических эффектов. Он улучшает мозговой метаболизм и кровоснабжение мозга, корректирует нарушения в регуляторной и микроциркуляторной системах, улучшает реологические свойства крови, подавляет агрегацию тромбоцитов, улучшает деятельность иммунной системы. Мексидол оказывает церебропротекторное, антигипоксическое, транквилизирующее, ноотропное, антиалкогольное, противосудорожное, вегетотропное, антиатерогенное и антистрессорное действие [3]. Препарат имеет низкую токсичность, что обуславливает поиск оптимальных режимов дозирования препарата при изучении его антиоксидантного действия, как основы большинства его фармакологических эффектов в исполнительных органах.

Поэтому целью нашей работы было изучить и сравнить влияние мексидола на перекисное окисление липидов и активность антиоксидантных ферментов в головном мозге и эффекторных органах в разные сроки стадии тревоги острого стресса.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 29 нелинейных белых крысах-самцах массой 200-250 г. Острый стресс воспроизводили путём

иммобилизации животных на спине в течении 3-х часов. Для профилактики стрессорных нарушений использовали мексидол (100 мг/кг), который вводили внутривенно за 30 мин до начала стресса. Животным контрольной группы инъецировали стерильный 0,9% раствор натрия хлорида. Через 1,5 часа после завершения иммобилизации крыс подвергали эвтаназии под тиопенталовым наркозом (50 мг/кг) путём взятия крови из сердца до его остановки.

О процессах перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты судили по содержанию промежуточных продуктов перекисаации, которые реагируют с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБКАП) [1], а также по активности каталазы [4] и супероксиддисмутазы (СОД) в гомогенатах головного мозга, печени, сердца и семенников [6]. Статистическую обработку результатов проводили используя t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

Результаты и их обсуждение. Анализируя процессы перекисаации в головном мозге установлено, что в гомогенатах головного мозга интактных животных уровень ТБКАП равен $140,7 \pm 20,1$ нмоль/г, активность СОД $76,4 \pm 8,32$ УЕ и каталазы $0,78 \pm 0,081$ ммоль/мин·г.. Через 1,5 часа после завершения стрессорного воздействия в гомогенатах головного мозга отмечалось снижение активности каталазы в 1,5 раза ($p < 0,02$), при этом содержание ТБК-активных продуктов и активность СОД достоверно не изменились.

Это свидетельствовало о том, что в тканях головного мозга в начальном периоде стадии тревоги имеет место фаза торможения ПОЛ. Эти изменения свидетельствуют о напряжении антиоксидантной защиты (ферментативной и, вероятно, неферментативной) для компенсирования перекисных изменений в головном мозге [2].

Развитие стресс-синдрома характеризовалось активацией процессов перекисаации и нарушением антиоксидантной защиты в эффекторных органах. Через 1,5 часа после окончания стресса в гомогенатах печени содержание промежуточных продуктов перекисного окисления липидов увеличилось в 2,0 раза ($p < 0,001$) по сравнению с интактными животными у которых содержание

ТБКАП равнялось $79,0 \pm 5,7$ нмоль/г. Активность антиоксидантных ферментов в ткани печени интактных животных равнялась СОД $83,5 \pm 4,3$ УЕ, а каталазы $1,77 \pm 0,18$ достоверно снизилась: СОД в 1,6 раза ($p < 0,05$) и каталазы в 1,5 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями интактных животных.

В гомогенатах миокарда интактных животных через 1,5 часа после окончания иммобилизации количество ТБКАП равнялось $36,7 \pm 3,19$ нмоль/г ткани, а при стрессе увеличилось в 1,9 раз ($p < 0,002$). Активность СОД в миокарде интактных животных равнялась $63,4 \pm 4,3$ УЕ, однако при стрессе снизилась в 1,6 раза ($p < 0,05$). В тоже время отмечалось снижение активности каталазы в 1,9 раза ($p < 0,01$) по сравнению с интактными крысами у которых активность каталазы равнялась $4,43 \pm 0,39$ ммоль/мин·г.

В семенниках интактных животных содержание ТБКАП равнялось $18,0 \pm 2,3$ нмоль/г. При стрессе уровень ТБКАП увеличился в 2,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с интактными животными. Активность СОД у интактных животных равнялась 17,4 УЕ. Стрессовом воздействие достоверно не изменяло активность этого фермента. В этих условиях активность каталазы у интактных животных была на уровне $2,8 \pm 0,32$ ммоль/мин·г, однако в контроле увеличилась в 1,7 раза ($p < 0,01$) по сравнению с интактными животными. Это свидетельствует о том, что в начале развития стадии тревоги острого стресса усиливается ПОЛ и развивается синдром гиперпероксидации в периферических органах. Снижение активности ведущих антиоксидантных ферментов в большинстве органов свидетельствует о некомпенсированном характере этих изменений, что требует применения антиоксидантов.

Профилактическое введение мексидола в дозе 100 мг/кг достоверно предупреждало снижение активности каталазы в головном мозге экспериментальных животных. Мексидол также уменьшал содержание ТБКАП в миокарде в 2,1 раза ($p < 0,001$) и поддерживал активность антиоксидантных ферментов СОД и каталазы в органе на уровне интактных животных.

Препарат в печени снижал содержание интермедиантов ПОЛ в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению со стрессом без фармакопрофилактики. В тоже время мексидол приближал к норме активность каталазы и способствовал тенденции к нормализации активности СОД в органе.

В семенниках мексидол вызывал аналогичные изменения показателей ПОЛ уменьшал содержание ТБКАП в 1,6 раза ($p < 0,05$) и в отличие от других органов снижал активность каталазы и не влиял на активность СОД.

Таким образом, мексидол в дозе 100 мг/кг при остром стрессе эффективно предупреждал развитие ПОЛ в головном мозге и периферических органах. Такое действие препарата можно охарактеризовать органоспецифическим действием на антиоксидантную защиту в различных органах.

Литература

1. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопр. мед. химии.-1987.-Т.33, №1. - С.118-122.
2. Девяткина Т.А., Важничая Е.М., Луценко Р.В. Особенности процессов перекисного окисления липидов в различных тканях при остром стрессе и его коррекции пирацетамом и церебролизином // Эксперим. и клин. фармакология. - 2000. - Т.63, № 4. - С. 38-41.
3. Девяткина Т.А., Луценко Р.В., Важничая Е.М. Фармакологическая активность мексидола при стрессорных повреждениях печени // Эксперим. и клинич. фармакология. - 2003. - Т.66, № 3. - С. 56-58.
4. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. -1988, №1. - С.16-19.
5. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Пат. физиол. и эксперим. терапия. - 2000. - №. 4. - С. 21-31.
6. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопр. мед. химии. - 1999.-Т.45, вып.3. - С.263-272.