

УДК 615.015.43

DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i3.6950

В. Д. Лук'янчук¹, М. В. Оглобліна², О. В. Ковешніков³
ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ¹, КИЇВ
МІЖНАРОДНИЙ КЛАСИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ПИЛИПА ОРЛИКА², МИКОЛАЇВ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО³

АНТИОКСИДАНТНИЙ ПРОФІЛЬ У ЩУРІВ ІЗ ЗАКРИТОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ ПРИ ЛІКУВАННІ ЦЕРЕБРОГЕРМОМ

Роботу присвячено дослідженню стану ключових компонентів антиоксидантної системи за умов закритої черепно-мозкової травми та при її фармакокорекції цереброгермом.

Встановлено, що при застосуванні цереброгерму підвищується активність супероксиддисмутази у сироватці крові в середньому на 35 % відносно значень контрольної групи (закрита черепно-мозкова травма без лікування), при цьому на 72-й годині досліджуваної групи вона не має вірогідної різниці зі значеннями, зафіксованими у групах як інтактних, так і референтних щурів. Не поступається також референтному препарату здатність цереброгерму протистояти окисному стресу за активністю каталази. Щодо оцінки фактора антиоксидантної активності, то він у щурів під впливом цереброгерму значно (в середньому на 65 %) переважає величини, зареєстровані у контрольній групі.

Отримані в експерименті дані дають підстави стверджувати, що потенційний церебропротектор володіє виразною здатністю протистояти окисному стресу, що формується на тлі механічного пошкодження головного мозку.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **закрита черепно-мозкова травма, координаційна сполука германію, цереброгерм, супероксиддисмутаза, каталаза, фактор антиоксидантної активності.**

ВСТУП. Проблема лікування закритої черепно-мозкової травми (ЗЧМТ) є актуальною в сучасній фармакологічній науці та має велике соціально-економічне значення, оскільки цей вид патології займає перше місце за нанесеними сумарними медико-соціальними та економічними збитками серед усіх видів травматичної хвороби.

В основі зниження летальності та поліпшення функціональних результатів лікування ЗЧМТ лежать пошук і розробка нових високоефективних та безпечних нейропротекторів, найбільш пріоритетними з яких є саме ті, що мають різновекторні фармакодинамічні ефекти та здатні чинити багаторівневий вплив на основні ланки патогенезу травматичного ушкодження головного мозку. У зв'язку з цим, перспективно значущими потенційними засобами вторинної нейропротекції слід вважати координаційні сполуки германію з різними біолігандами, дія яких буде направлена на зменшення виразності

© В. Д. Лук'янчук, М. В. Оглобліна, О. В. Ковешніков, 2016.

наслідків ЗЧМТ, зокрема попередження окисного стресу та нормалізацію нейрометаболічних процесів.

Під час раніше проведених комплексних доклінічних досліджень на моделі ЗЧМТ встановлено високу лікувальну ефективність оригінальної координаційної сполуки ферум біс(ци-трато)германату під лабораторним шифром – цереброгерм [1–3].

Метою дослідження було провести біохімічний аналіз антиоксидантного профілю в щурів із ЗЧМТ при застосуванні цереброгерму.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди виконано на білих безпородних щурах масою 200–220 г обох статей. Як модель ЗЧМТ використано патологічний процес, що розвивається у тварин на тлі нанесення дозованого за силою та орієнтованого за локалізацією удару вільно падаючим вантажем масою 45 г на тим'яну ділянку черепа щурів, зафіксованих у вдосконаленій камері Когана, які перебували під легким ефірним нар-

козом [4]. Клінічна картина форми ЗЧМТ, яку моделювали, відповідала ушкодженню головного мозку середнього ступеня [5].

Усіх тварин було поділено на 4 групи по 6 щурів у кожній: інтактну, контрольну, дослідну та референтну. До контрольної групи входили тварини, яким після нанесення ЗЧМТ внутрішньочеревно вводили еквіоб'ємну цереброгерму кількість ізотонічного розчину хлориду натрію. Щурам дослідної групи з лікувальною метою внутрішньочеревно вводили цереброгерм у вигляді 2 % розчину відповідно до дозового режиму, попередньо розробленого [2]. Як препарат порівняння використовували загальновідомий засіб із церебропротекторним ефектом "Пірацетам-Дарниця" (Україна), який тваринам референтної групи вводили таким же чином, як і цереброгерм, у дозі 100 мг/кг [6].

Стан прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у тварин із ЗЧМТ, яких лікували потенційним церебропротектором, що досліджується, визначали шляхом вивчення динаміки змін компонентів ферментативної ланки антиоксидантної системи (АОС) захисту організму – супероксиддисмутази (СОД) і каталази відповідно [7, 8]. Як інтегральний показник функціональної здатності АОС – ключової ланки захисту організму в екстремальних умовах використовували фактор антиоксидантної активності, який розраховували за методикою [9].

Отримані результати обробляли за допомогою t-критерію Стьюдента з використанням пакета прикладних програм Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Експериментальні дані, які характеризують активність СОД у сироватці крові щурів за умов ЗЧМТ, наведено в таблиці. Вони свідчать про істотне і стабільне зниження активності цього ензиму в контролі (у 2, 1,75 та 1,5 раза на 6, 24 і 72 год відповідно) порівняно з інтактними тваринами, з огляду на що доцільною є корекція переокисних процесів в організмі.

Водночас у дослідній групі (ЗЧМТ+цереброгерм) у ранній посттравматичний період (6 год) значення активності СОД вірогідно вищі, ніж у тварин контрольної групи ($p < 0,01$), – у середньому на 35 %. Цей факт підкреслює вагомий внесок цереброгерму у фармакокорекцію вільнорадикальних процесів, що надлишково ініціюються за умов ЗЧМТ. На 72-й годині досліду активність СОД не має вірогідної різниці зі значеннями, зафіксованими у групах як інтактних, так і референтних щурів.

Отже, враховуючи те, що СОД є ключовим ферментом, який безпосередньо забезпечує обрив ланцюгів киснезалежних вільнорадикальних реакцій за рахунок дисмутації супероксидного аніон-радикала у клітинах аеробних орга-

Таблиця – Вплив цереброгерму на стан компонентів ферментативної ланки АОС у сироватці крові щурів із ЗЧМТ у динаміці (n=6)

Група тварин	Стат. показник	Термін дослідження, год		
		6	24	72
СОД, ум. од./мл				
Інтактна	M±m	56,33±2,98		
Контрольна	M±m p ₁	28,17±2,06 <0,001	32,33±1,39 <0,001	37,83±1,81 <0,01
Дослідна	M±m p ₁ p ₂ p ₃	39,83±1,38 <0,01 <0,01 <0,05	44,00±1,29 <0,01 <0,01 <0,05	48,50±1,73 >0,01 <0,01 >0,05
Референтна	M±m p ₁ p ₂	31,33±2,17 <0,001 >0,05	38,50±1,26 <0,01 <0,05	44,83±2,95 <0,01 >0,05
Каталаза, кат/л				
Інтактна	M±m	190,17±6,76		
Контрольна	M±m p ₁	163,50±4,80 <0,001	238,17±6,76 <0,001	212,33±8,84 <0,001
Дослідна	M±m p ₁ p ₂ p ₃	176,00±10,38 >0,05 >0,05 >0,05	209,50±4,21 >0,05 <0,01 >0,05	186,17±7,40 >0,05 >0,05 >0,05
Референтна	M±m p ₁ p ₂	169,33±8,12 >0,05 >0,05	218,67±10,95 >0,05 >0,05	203,50±5,51 >0,05 >0,05

Примітка. p₁, p₂, p₃ – вірогідність порівняно з інтактною, контрольною та референтною групами відповідно.

нізмів, встановлена протекторна дія цереброгерму, безперечно, спрямована на зменшення проявів окисного стресу за умов ЗЧМТ, що є результатом гіперпродукування активних форм кисню при витоку електронів з дихального ланцюга, насамперед супероксидного аніона.

Оцінка динаміки змін активності каталази в сироватці крові щурів із ЗЧМТ (контроль) показує (табл.), що отримані значення у ранні терміни дослідження (6 та 24 год) вищі, ніж в інтактних тварин ($p < 0,05-0,01$). При застосуванні ж цереброгерму активність каталази в сироватці крові піддослідних тварин на 24-й годині на 12 % нижча за аналогічний показник у щурів контрольної групи. Заслугує також на увагу той факт, що за здатністю протистояти окисному

стресу за активністю каталази цереброгерм не поступається референтному препарату.

Крім того, ми вважали за доцільне проаналізувати такий інтегральний показник стану АОС, як фактор антиоксидантної активності (F), результати визначення якого в динаміці представлено на рисунку. Доведено, що в організмі щурів контрольної групи реєструвалося суттєве зниження рівня F протягом усіх термінів дослідження відносно тварин інтактної серії, а саме у 3,25, 1,9 та 1,6 раза відповідно до термінів дослідження. У дослідній же групі рівень F значно (у середньому на 65 %, $p < 0,01$) переважав величини, зареєстровані в контрольній групі. Більш того, рівень F за умов застосування цереброгерму при ЗЧМТ на 14,5 % вищий, ніж у референтних щурів.

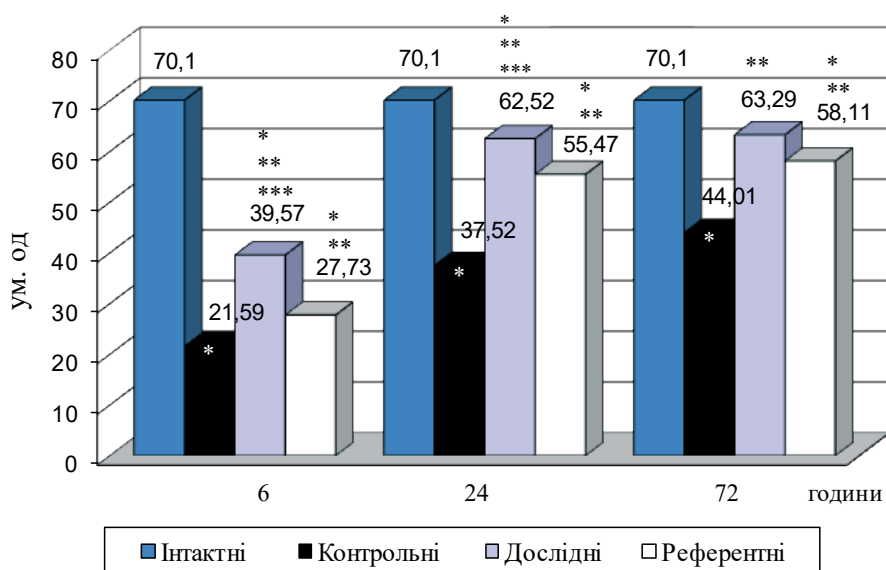


Рис. Вплив цереброгерму на динаміку значення фактора антиоксидантної активності в щурів із ЗЧМТ ($n=6$). Примітка. * – вірогідність порівняно з інтактною групою; ** – вірогідність порівняно з контрольною групою; *** – вірогідність порівняно з референтною групою.

ВИСНОВКИ. Є підстави вважати доведеною вельми високу антирадикальну активність цереброгерму, на що переконливо вказує збереження функціональної активності СОД і каталази в щурів із ЗЧМТ. Саме антирадикальні властивості даного препарату пояснюють його антиоксидант-

ну активність, яка становить фармакодинамічну основу мембраностабілізуючої дії, а це, врешті-решт, відіграє ключову роль у реалізації церебропротекторної активності цереброгерму за умов ЗЧМТ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Порівняльна оцінка церебропротекторної активності вперше синтезованих координаційних сполук біс(цитрато)германатів(станатів) на скринінговій моделі закритої черепно-мозкової травми / В. Д. Лук'ячук, Є. М. Поліщук, І. Й. Сейфулліна [та ін.] //

Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – № 2 (38). – С. 36–43.

2. Полищук Е. Н. Экспериментально-математический анализ режима дозирования потенциального церебропротектора Цереброгерма / Е. Н. Полищук,

Д. С. Кравец // Мед. журн. Запад. Казахстана. – 2014. – № 4 (44). – С. 26–31.

3. Комплексна біохемілюмінісцентна оцінка церебропротекторної ефективності Цереброгерму на моделі закритої черепно-мозкової травми / В. Д. Лук'янчук, Є. М. Поліщук, Г. І. Постернак [та ін.] // Медицина невідкладних станів. – 2014. – № 6 (61). – С. 152–157.

4. Пат. на корисну модель 13678, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання черепно-мозкової травми / Лук'янчук В. Д., Шевчук О. В., Бадінов О. В. – № u200509483 ; заявл. 10.10.05 ; опубл. 17.04.06, Бюл. № 4.

5. Травматология: национальное руководство / под ред. Г. П. Котельникова, С. П. Миронова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 808 с. – (Серия "Национальные руководства").

6. Скрининг и сравнительная оценка церебропротекторной активности координационных соединений германия при закрытой черепно-мозговой травме / В. Д. Лук'янчук, И. И. Сейфуллина, А. А. Высоцкой [и др.] // Ліки. – 2006. – № 5–6. – С. 38–41.

7. Костюк В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. А. Ковалев // Вопросы мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.

8. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.

9. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рек. / под ред. А. В. Стефанова. – К., 2002. – 567с.

В. Д. Лук'янчук¹, М. В. Оглоблина², А. В. Ковешников³

*ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ И ТОКСИКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ¹, КИЕВ
МЕЖДУНАРОДНЫЙ КЛАССИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПИЛИПА ОРЛИКА², НИКОЛАЕВ
ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО³*

АНТИОКСИДАНТНЫЙ ПРОФИЛЬ У КРЫС С ЗАКРЫТОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЦЕРЕБРОГЕРМОМ

Резюме

Работа посвящена исследованию состояния ключевых компонентов антиоксидантной системы в условиях закрытой черепно-мозговой травмы и при ее фармакокоррекции цереброгермом.

Установлено, что при применении цереброгерма повышается активность супероксиддисмутазы в сыворотке крови в среднем на 35 % относительно значений контрольной группы (закрытая черепно-мозговая травма без лечения), при этом на 72 часу исследования она не имеет достоверной разницы со значениями, зафиксированными в группах как интактных, так и референтных крыс. Не уступает также референтному препарату способность цереброгерма противостоять окислительному стрессу по активности каталазы. Относительно оценки фактора антиоксидантной активности, то он у крыс под влиянием цереброгерма значительно (в среднем на 65 %) превышает величины, зарегистрированные в контрольной группе.

Полученные в эксперименте данные дают основания утверждать, что потенциальный церебропротектор обладает выраженной способностью противостоять окислительному стрессу, который формируется на фоне механического повреждения головного мозга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: закрытая черепно-мозговая травма, координационное соединение германия, цереброгерм, супероксиддисмутаза, каталаза, фактор антиоксидантной активности.

V. D. Lukianchuk¹, M. V. Ohloblina², O. V. Koveshnikov³
INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY OF THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL
SCIENCES OF UKRAINE¹, KYIV
PYLYP ORLYK INTERNATIONAL CLASSICAL UNIVERSITY², MYKOLAYIV
DANYLO HALYTSKYI LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY³

ANTIOXIDANT PROFILE FOR RATS WITH THE CLOSED CRANIAL CEREBRAL TRAUMA IN THE TREATMENT OF CEREBROGERMUM

Summary

The work is devoted to the research of the condition of the main components of the antioxidant system at the terms of the closed cranial cerebral trauma and at its pharmaceutical correction of Cerebrogermum.

It is determined that in case of using of Cerebrogermum the activity of superoxiddismutasa is risen in the blood serum in average on 35 % concerning the significations of the control group (the closed cranial cerebral trauma without treatment), on 72 hour of experiment the activity of this are fixed in the groups of both intact and reviewer rats.

It does not also yield to reviewer preparation the ability of Cerebrogermum to resist to oxidizing stress because of the activity of catalasa. In relation to the estimation of antioxidant activity it considerably outweighs sizes for rats under influence of Cerebrogermum (in average on 65 %) which are registered in the control group.

The received in the experiment data give the basis to assert that the potential cerebral protector owns the exactly ability to resist to oxidative stress that is formed on a background of the mechanical damage of cerebrum.

KEY WORDS: the closed cranial cerebral trauma, coordinating connection of germanium, Cerebrogermum, superoxiddismutasa, catalasa, the factor of antioxidant activity.

Отримано 04.08.16

Адреса для листування: М. В. Оглобліна, Міжнародний класичний університет імені Пилипа Орлика, вул. Котельна, 2, Миколаїв, 54003, Україна.