

Интенсификация процессов липопероксидации и угнетение активности антирадикальных механизмов как однонаправленные патофизиологические механизмы повреждения мозга

Г.А. ВОЛОХОВА¹, А.Н. СТОЯНОВ¹, Р.С. ВАСТЬЯНОВ¹, Е.П. ТОКМАН², С.И. ДРИБИНА¹

¹ Одесский государственный медицинский университет,

² Национальный университет им. А.А.Богомольца, Киев/

Резюме

Интенсифікація процесів ліпопероксидації та пригнічення активності антирадикальних механізмів як односпрямовані патофізіологічні механізми ушкодження мозку

Г.О. Волохова, О.М. Стоянов, Р.С. Вастьянов, О.П. Токман, С.І. Дрибина

З метою дослідження патофізіологічних механізмів травматичного та ішемічного ушкодження мозку (ТІУМ) в порівняльному аспекті були вивчені особливості процесів ліпопероксидації та антирадикального захисту у крові тварин із черепно-мозковою травмою (ЧМТ) та ішемічним інсультом (ІІ). Отримані дані свідчать про односпрямоване накопичення у крові тварин із ТІУМ проміжних продуктів ПОЛ – МДА і ДК і зниження активності антиоксидантних ферментів – каталази, СОД і ГП, що спостерігалось авторами протягом 14 діб. Застосування Солкосерилу в більшості випадків сприяло нормалізації концентрації МДА і ДК, а також активності каталази, СОД і ГП на 7–10 добу після експериментального відтворення досліджуваних патологічних станів. Результати роботи свідчать про те, що підсилення процесів ПОЛ і зниження антиоксидантного захисту є загальною патогенетичною ланкою ЧМТ і ІІ. Автори висловлюються про те, що антиоксидантна активність Солкосерилу при ТІУМ є експериментальним доказом доцільності клінічного тестування сполуки в пацієнтів із ЧМТ та ІІ.

Ключові слова: травматичне ушкодження мозку, ішемічне ушкодження мозку, черепно-мозкова травма, інсульт, перекисне окислення ліпідів, патофізіологічні механізми, Солкосерил

Summary

Lipoperoxidation intensification and antiradical mechanisms suppression as brain lesion common pathophysiological mechanisms

G.A. Volokhova, A.N. Stoyanov, R.S. Vastyanov, O.P. Tokman, S.I. Dribina

Summary. Lipid peroxidation and antiradical defence comparative peculiarities were studied in plasma of animals with brain trauma (BT) and ischemic stroke (IS) with the aim of brain traumatic and ischemic lesions (BTIL) pathophysiological mechanisms investigation. The data obtained are in favour of common peroxidation products – MDA and DK – levels accumulation as well as antioxidant enzymes – catalase, SOD and GP – activity decreasing in blood plasma of BTIL animals that was evident throughout 14 days. Solkoseryl administration in majority cases results in MDA and DK levels normalization together with catalase, SOD and GP activity increasing on the 7–10th day of the experimental trials in both models investigated. Both lipid peroxidation intensification and antioxidant defence failure are the common BT and IS pathogenetic mechanism launch. Solkoseryl antioxidant efficacy in conditions of BTIL serves as experimental background of its clinical testing reasonability in patients with BT and IS.

Key words: brain traumatic lesion, brain ischemic lesion, brain trauma, stroke, lipid peroxidation, pathophysiological mechanisms, Solkoseryl

Введение

Человечество продолжает платить «дань» современной жизни, достижениям научно-технического прогресса и большим числом так называемых «болезней цивилизации», к которым относятся травматическое повреждение мозга и инсульт. Актуальность данного направления в современной медико-биологической науке переросла медицинскую и социальную значимость и оказывает существенное влияние на экономическую составляющую жизни, поскольку эти патологические процессы поражают преимущественно молодых людей в наиболее работоспособном возрасте [14, 31]. Известно, что посттравма-

тическое и послеинсультные периоды характеризуются определенными моторными, когнитивными и иными нарушениями, которые ограничивают дальнейшую работоспособность человека [32]. В литературе представлены значительные статистические показатели летальности в острых периодах после травматического повреждения мозга и инсульта. Поэтому проблема повышения эффективности комплексных диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий у названных контингентов пациентов требует детального изучения патофизиологических механизмов, лежащих в основе травматического и ишемического повреждения мозга (ТИПМ).

Этиология инсульта и травматического повреждения мозга различна, однако имеется достаточное число сообщений, которые позволяют говорить о схожих патофизиологических процессах ТИПМ и об их взаимосвязи. По мнению Dirnagl U. [30], в основе гибели клеток при травмах мозга и инсультах лежат одинаковые молекулярные процессы.

Ранее показано, что ультраструктурные и морфологические изменения в паренхиме мозга при ЧМТ и инсультах являются одинаковыми, так как обязательным звеном черепно-мозговой травмы (ЧМТ) являются периоды ишемии нейронов мозга, а при инсультах в некоторых участках гипоксии наблюдаются травматически поврежденные нервные клетки [32].

Интерес представляют патофизиологические механизмы ТИПМ, которые инициируются чрезмерным количеством высвобождающихся возбуждающих аминокислот, вызывающих гибель нейронов по механизму «уничтожения аксонов» [31]. По мнению ряда авторов, первичными, либо «триггерными», механизмами при этом являются гиперактивация глутаматных (преимущественно ионотропных, например NMDA) рецепторов, повышение вплоть до токсических уровней внутриклеточной концентрации свободного кальция, азотсодержащих компонентов (в том числе и высокореактивного оксида азота), а также резкое усиление образования активных альтерирующих радикалов с одновременным снижением выраженности ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты [7, 34]. Последний механизм известен как «окислительный стресс», инициирующий распространяющуюся гибель нейронов в нисходящем направлении [34, 36]. Формируется замкнутый патологический круг, в котором можно четко проследить каскад взаимосвязанных патологических реакций: повреждение (травматическое или ишемическое) нейронов, усиление выработки возбуждающих нейротрансмиттеров, дефицит макроэргических субстанций, накопление свободного кальция, оксида азота, провоспалительных цитокинов, эндогенных каннабиноидов и прочих субстанций, что в свою очередь «запускает» усиление выраженности процессов липопероксидации [35]. Активные радикалы при этом дестабилизируют работу клеточных мембран и, усиливая тем самым выраженность процессов липопероксидации, способствуют избыточному поступлению альтерирующих компонентов через микродефекты внутрь клетки, что в совокупности своей является патогенетическими механизмами апоптотической и некротической гибели нейронов [26].

С активацией ПОЛ и связанным с этим угнетением выраженности антиоксидантной защиты – как одним из звеньев патогенеза ТИПМ – связаны основные направления поиска фармакологического лечения названных патологических состояний [17, 28]. Данные литературы подтверждают ведущую роль интенсификации процессов липопероксидации в развитии нейродегенеративных состояний [1, 6, 8, 13]. Токсичность, индуцированная гиперактивацией нейромедиаторной системы возбуждающих аминокислот, повреждение клеточных мембран и митохондрий, интенсификация процессов липопероксидации, гиперсекреция провоспалительных цитокинов и факторов роста, воспаление, апоптоз часто рассматриваются в качестве потенциальных мишеней для разработки схем терапевтического воздействия, что, впрочем, не вызывает существенного прорыва в лечении ТИПМ [28].

Наше внимание привлеч известен препарат Солкосерил, который ускоряет репаративные и регенерационные процессы в поврежденных тканях путем стимуляции пролиферации клеток и их миграции непосредственно в очаг поражения [21, 24, 25],

а также облегчает утилизацию кислорода и стимуляцию транспорта глюкозы клетками в условиях гипоксии и истощения метаболических ресурсов [18]. Показано антиоксидантное действие препарата при ЧМТ [5]. Учитывая показанные нейропротекторные эффекты Солкосерила, а также тот факт, что в патогенетических механизмах травматического повреждения мозга и церебральной ишемии существует много сходств [29], мы провели данную серию экспериментов, целью которых явилось исследование сравнительной антиоксидантной эффективности Солкосерила в условиях экспериментальной ЧМТ и ишемического инсульта.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились в условиях хронического эксперимента на 192 половозрелых крысах линии Вистар массой от 180 до 220 г, которых содержали в индивидуальных боксах с естественной 12-часовой сменой света и темноты, влажностью воздуха 60 %, температурой 22 ± 1 °С, со свободным доступом к воде и пище, в соответствии с указаниями, изложенными в «Основных методах изучения токсичности потенциальных фармакологических препаратов» (Фармкомитет Украины, Киев, 2000). С целью приручения, крыс перед началом эксперимента держали в руках по 2–3 мин. в течение 5 дней, что облегчало последующие экспериментальные исследования с животными [2]. Работу с лабораторными животными проводили с соблюдением основных нормативных и этических требований к проведению лабораторных и иных опытов с участием экспериментальных животных разных видов.

ЧМТ воспроизводили по методу, подробно описанному ранее [23]. Методика воспроизведения ишемического инсульта (ИИ) мозга изложена в работе [19].

В условиях двух моделей ТИПМ использовали по 3 группы животных. Крысам 1-й группы с ЧМТ в течение последующих 14 дней внутрибрюшинно (в/бр) вводили 0,5 мл физиологического раствора NaCl. Животным 2-й группы в течение последующих 14 дней в/бр вводили Солкосерил (Valeant Pharmaceuticals Switzerland GmbH, Швейцария) в дозе 40 мг/кг. Первый раз Солкосерил вводили через 2 часа после нанесения животным ЧМТ. Животных контрольной группы фиксировали в стереотаксическом аппарате, но удара не наносили.

Животным 1-й группы с ИИ в течение 14 дней в/бр вводили 0,5 мл физиологического раствора NaCl. Животным 2-й группы в течение аналогичного срока в/бр вводили Солкосерил в дозе 80 мг/кг, причем первый раз препарат вводили через 1 час после воспроизведения ИИ. Выделяли контрольную группу, животным которой рассекали кожу, но сонные артерии не перевязывали.

Через 24 часа, 4, 7 и 14 дней после нанесения ЧМТ и ИИ из каждой групп животных передозировкой нембутала (100 мг/кг, в/бр) выводили по 8 крыс, в сыворотке крови которых исследовали концентрацию промежуточных и конечных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) [20] и диеновых конъюгат (ДК) [20], а также активность каталазы [12], супероксиддисмутазы (СОД) [22] и глутатионпероксидазы (ГП) [16]. При анализе были использованы приборы – Ионмір І-160-М №0213, 2002 и Ионмір І-150-М №0820 (последний метрологический контроль был произведен 11.2007 №3485-ФХ), весы электронные BL-220 Н, №D427600300, 2007 (последний метрологический контроль был произведен в 2007 №1395-МХ), спектрофотометр UV-mini-1240 Shimadzu №A10934436913 (последний метрологический контроль был произведен 05.2007 №1363-ОФ). Биохимические исследования про-

водились в лаборатории биохимии ГУ Института стоматологии АМН Украины, аккредитованной УкрСЕПРО и АМН Украины (№РО 387/2006 от 07.12.2006 г.).

Для обработки полученных данных использовали программу статистического анализа «Primer Biostatistics». $P < 0,05$ выбирали критерием достоверности.

Результаты и их обсуждение

Через 24 ч. с момента нанесения ЧМТ концентрация МДА в сыворотке в крови крыс составила $1,93 \pm 0,17$ мкмоль/л, что в 1,5 раза превысило соответствующий показатель в контрольных наблюдениях ($p < 0,01$; рис. 1, А). В дальнейшем исследуемый показатель продолжал увеличиваться, будучи равным $2,26 \pm 0,19$ мкмоль/л на 14 день опыта, что превысило аналогичный контрольный показатель на 78 % ($p < 0,001$). Введение Солкосерила крысам этой группы в течение первых семи дней после ЧМТ не изменило существенным образом концентрацию МДА в крови животных, которая по-прежнему оставалась большей (в среднем на 32–47 %) по сравнению с контрольными наблюдениями. Однако на 14 день лечения Солкосерилом концентрация МДА была достоверно меньшей по сравнению с аналогичной, отме-

ченной у травмированных крыс, лечение которым не проводилось ($p < 0,001$; рис. 1, А).

У крыс с ИИ концентрация МДА в сыворотке крови существенно превышала аналогичные показатели в контрольных наблюдениях в течение всего времени эксперимента (в среднем – в 2,0–2,6 раза; $p < 0,001$; рис. 1, Б). Применение в этих условиях Солкосерила не влияло существенно на концентрацию МДА в крови в течение первых 4 дней наблюдения. На 7-й день исследования концентрация МДА в сыворотке крови крыс с ИИ, которым вводили Солкосерил, составила $2,13 \pm 0,18$ мкмоль/л, что было на 27 % меньше по сравнению с аналогичными показателями у крыс с ИИ без лечения ($p < 0,05$). Подобную ситуацию мы наблюдали на 14-й день исследования: концентрация МДА в крови крыс, которым после ИИ вводили Солкосерил, была на 19 % меньше, чем у крыс с ИИ без лечения ($p < 0,05$; рис. 1, Б).

В крови крыс с ЧМТ отмечалось прогрессивное увеличение концентрации ДК по сравнению с аналогичными данными в контрольных наблюдениях. Так, к 7-му и 14-му дням с момента нанесения травмы величина исследуемого показателя превысила соответствующие контрольные показатели на 32 и 42 % ($p < 0,001$; рис. 2, А). Введение в этих условиях Солкосерила было неэффективным в течение первых четырех дней. На 7-й день после ЧМТ препарат способствовал снижению концентрации ДК в сыворотке крови травмированных крыс на 17 % ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичными данными в крови крыс с ЧМТ, кото-

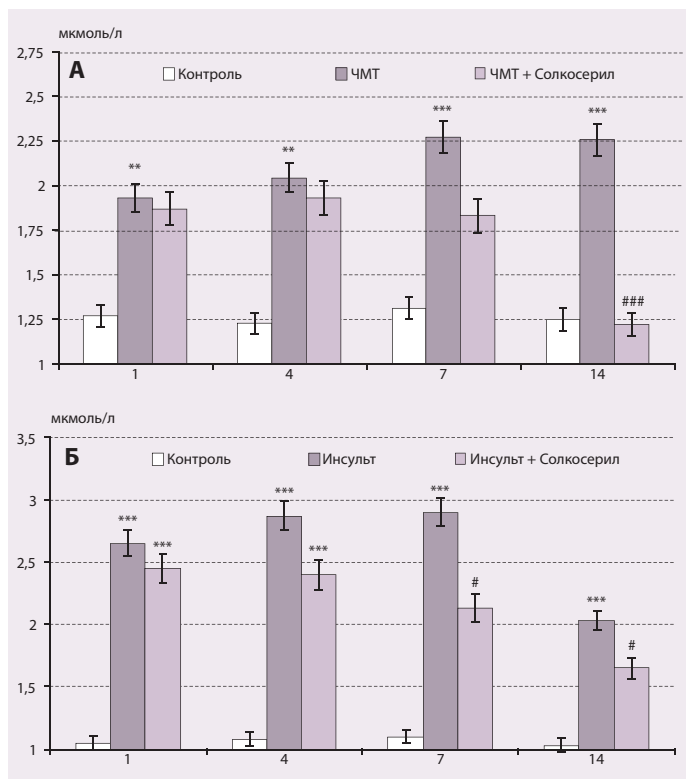


Рис. 1. Динамика изменения концентрации малонового диальдегида в сыворотке крови крыс в эксперименте при воспроизведении черепно-мозговой травмы (фрагмент А) и инсульта (фрагмент Б)

По оси ординат – концентрация малонового диальдегида, мкмоль/л. По оси абсцисс – дни с момента нанесения животным черепно-мозговой травмы (инсульта). Обозначения одинаковые на всех рисунках.

Примечания: ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс контрольной группы; # – $p < 0,05$, ### – $p < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс с черепно-мозговой травмой (инсультом) без лечения (здесь и далее были использованы статистические критерии ANOVA и Neuman-Keuls).

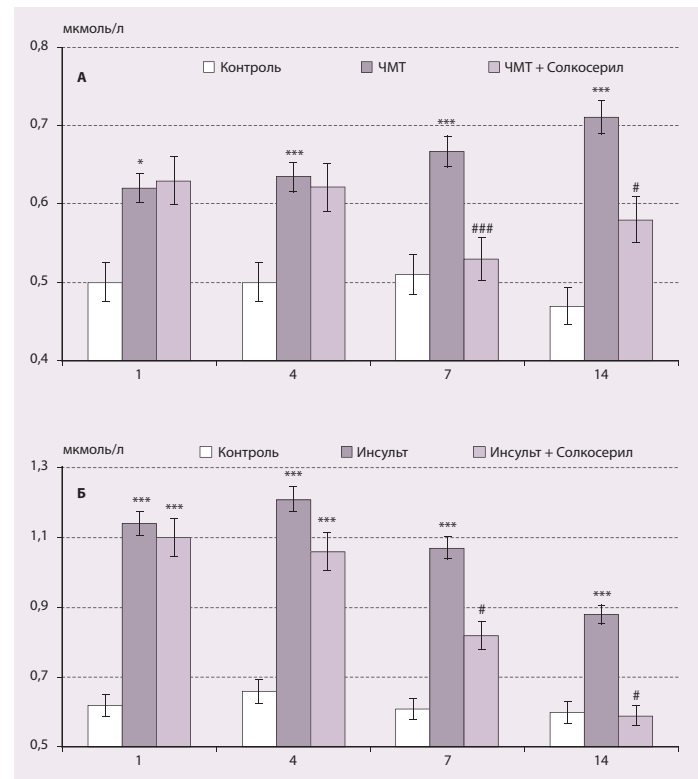


Рис. 2. Динамика изменения концентрации диеновых конъюгатов в сыворотке крови крыс в эксперименте при воспроизведении черепно-мозговой травмы (фрагмент А) и инсульта (фрагмент Б)

Обозначения – такие же, как и на рис. 1.

Примечания: * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс контрольной группы; # – $p < 0,05$, ### – $p < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс с черепно-мозговой травмой без лечения.

рым лечение не проводилось. На 14-й день концентрация ДК у травмированных крыс, которым вводили Солкосерил, составила $0,58 \pm 0,05$ мкмоль/л, что на 22 % ($p < 0,05$) было меньше аналогичных контрольных величин.

Аналогичную динамику роста концентрации ДК в сыворотке крови крыс с ИИ по сравнению с контрольными животными мы наблюдали в течение 14 дней наблюдения ($p < 0,001$; рис. 2, Б). Через 7 и 14 дней с момента воспроизведения ИИ концентрация ДК в крови крыс с ИИ, которым вводили Солкосерил, составляла $0,82 \pm 0,07$ мкмоль/л и $0,59 \pm 0,05$ мкмоль/л, что было на 23 % и 33 %, соответственно, меньше относительно аналогичных показателей у крыс с ИИ, которым лечение не производили ($p < 0,05$).

Через 24 ч. с момента индукции ЧМТ активность каталазы в крови крыс была равна $0,48 \pm 0,02$ мкат/л, что было на 31 % меньше по сравнению с аналогичным показателем в контрольных наблюдениях ($p < 0,001$; рис. 3, А). Подобная динамика величины исследуемого показателя сохранялась в течение всего времени наблюдения. Через 14 дней с момента ЧМТ исследуемая величина была равна $0,38 \pm 0,05$ мкат/л, что было меньше аналогичного контрольного показателя на 66 % ($p < 0,001$). Введение Солкосерила крысам этой группы через 7 дней после нанесения ЧМТ способствовало тому, что концентрация исследуемого показателя в сыворотке крови составила $0,59 \pm 0,04$ мкат/л, что на 64 % превысило величину исследуемого показателя в группе травмированных животных без лечения ($p < 0,001$). На 14 день лечения Солкосерилом активность

каталазы была на 45 % больше по сравнению с аналогичной, отмеченной у травмированных крыс без лечения ($p < 0,05$; рис. 3, А).

У крыс с ИИ активность каталазы в сыворотке крови была существенно сниженной в течение 14 дней наблюдения ($p < 0,001$; рис. 3, Б). В этих условиях под влиянием Солкосерила исследуемые показатели на 7 и 14 дни с момента воспроизведения ИИ были равны $0,52 \pm 0,04$ мкат/л и $0,56 \pm 0,04$ мкат/л, что на 30 и 33 % превышало соответствующие показатели у крыс с ИИ без лечения ($p < 0,05$).

У крыс с ЧМТ отмечалось выраженное снижение активности СОД в течение 14 дней наблюдения ($p < 0,001$; рис. 4, А). На 4-й день с момента нанесения ЧМТ в сыворотке крови травмированных крыс, получавших Солкосерил, активность СОД составила $0,60 \pm 0,06$ усл.ед., что превысило соответствующий показатель у травмированных крыс без лечения на 63 % ($p < 0,05$). Через 7 и 14 дней после ЧМТ величины исследуемого показателя в сыворотке крови травмированных крыс превышали аналогичные показатели в крови крыс без лечения на 94 % ($p < 0,001$) и 53 % ($p < 0,01$; рис. 4, А).

Активность СОД в сыворотке крови крыс с ИИ также была существенно сниженной в течение всего времени наблюдения ($p < 0,01$; рис. 4, Б), однако прослеживалась тенденция к возрастанию активности данного фермента начиная с 7 дня опыта. Введение крысам с ИИ Солкосерила оказалось эффективным при определении активности СОД на 14-й день опыта, когда вели-

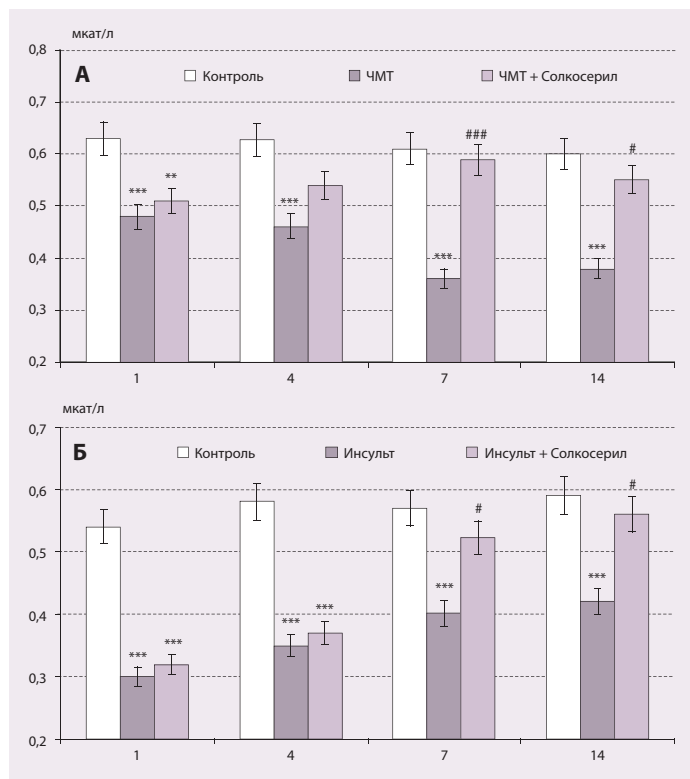


Рис. 3. Динамика изменения активности каталазы в сыворотке крови крыс в эксперименте при воспроизведении черепно-мозговой травмы (фрагмент А) и инсульта (фрагмент Б)

Обозначения – такие же, как и на рис. 1.

Примечания: ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс контрольной группы; # – $p < 0,05$, ### – $p < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс с черепно-мозговой травмой без лечения.

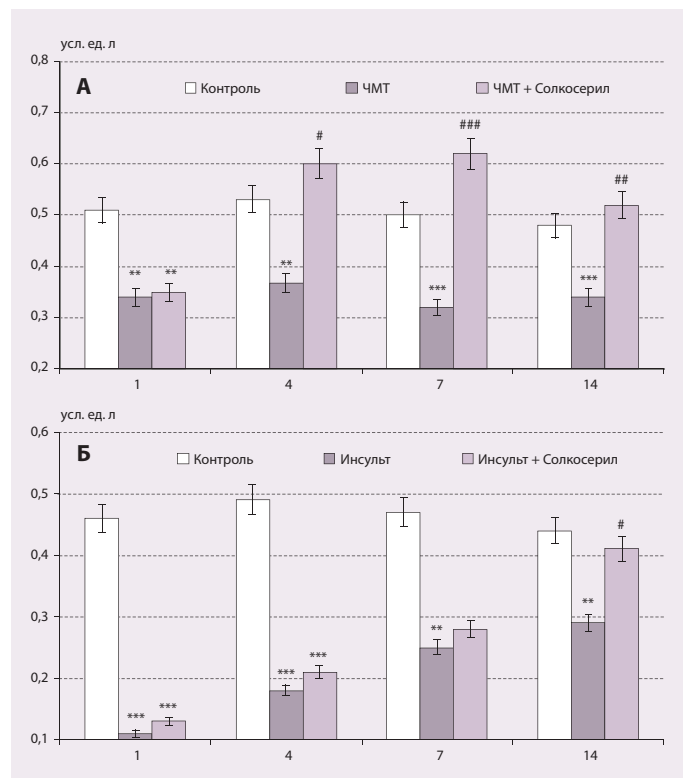


Рис. 4. Динамика изменения активности супероксиддисмутазы в сыворотке крови крыс в эксперименте при воспроизведении черепно-мозговой травмы (фрагмент А) и инсульта (фрагмент Б)

Обозначения – такие же, как и на рис. 1.

Примечания: ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс контрольной группы; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс с черепно-мозговой травмой без лечения.

чина исследуемого показателя на 41 % превышала аналогичные данные у инсультных крыс без лечения ($p < 0,05$; рис. 4, Б).

Динамика изменения активности ГП в сыворотке крови крыс в эксперименте при воспроизведении ЧМТ и инсульта представлена на рис. 5 (фрагменты А и Б соответственно). Активность данного фермента была значительно меньше в течение всего времени наблюдения у крыс с ЧМТ ($p < 0,05$; рис. 5, А) и у крыс после воспроизведения ИИ ($p < 0,01$; рис. 5, Б). В условиях двух исследуемых патологических состояний Солкосерил оказался эффективным для нормализации активности ГП на 14-й день опыта. У травмированных крыс препарат способствовал повышению активности ГП в 1,5 раза ($p < 0,01$; рис. 5, А), а у крыс с ИИ – на 41 % ($p < 0,05$; рис. 5, Б) относительно аналогичных показателей у крыс с ТИПМ без лечения.

Таким образом, полученные результаты показали, что течение посттравматического периода у крыс сопровождалось интенсификацией процессов ПОЛ в сыворотке крови и снижением активности антиоксидантных ферментов – каталазы, СОД и ГП, что отмечалось в течение 14 дней после нанесения травмы. Аналогичную динамику повышения концентрации промежуточных продуктов ПОЛ – МДА и ДК и снижения активности каталазы, СОД и ГП мы отмечали в течение 14 дней у крыс после воспроизведения ИИ. Полученные результаты вполне логично встраиваются в общее понимание о патофизиологических механизмах повреждения клеточных мембран, которое происходит в условиях ТИПМ

[9, 31]. А также соответствуют результатам исследований об усилении процессов ПОЛ и снижении активности системы антирадикальной защиты при нейродегенеративных заболеваниях [3, 33]. Интересна взаимосвязь между активацией процессов ПОЛ, снижением активности антиоксидантных ферментов и развитием эпилептиформной активности [11, 15], в условиях которой также отмечается гибель нейронов по ишемическому механизму [27].

Усиление процессов ПОЛ и сопряженное с этим процессом снижение активности системы антиоксидантной защиты являются причиной развития каскадных патохимических изменений – тканевых, сосудистых и функциональных – в посттравматическом и в послеинсультном периодах. Важно, что ишемическое повреждение мозга при ЧМТ либо при ИИ в первые часы заболевания не означает полную гибель нейронов. Для обозначения данного феномена при ИИ сформулирована концепция так называемой ишемической полутени (ischemic penumbra), суть которой заключается в том, что в случае ишемии мозга формируется зона ишемизированной, однако жизнеспособной ткани мозга, окружающей участок погибших некротизированных клеток [4]. Задача врачей при ранней и адекватной диагностике заключается в том, чтобы сохранить функциональную активность нейронов, располагающихся в зоне ишемической полутени [10]. А с учетом показанного в наших исследованиях антиоксидантного эффекта Солкосерила видно, что данный препарат при его комплексном и раннем введении при ТИПМ в состоянии предупреждать ишемическую гибель нейронов, снижая выраженность процессов липопероксидации и усиливая активность ферментативного звена антиоксидантной защиты.

Антиоксидантная активность препарата в большинстве случаев отмечалась на 7–10-й день с момента нанесения ЧМТ и воспроизведения ИИ, что, по нашему мнению, является экспериментальным доказательством целесообразности его использования у пациентов с ЧМТ и ИИ.

Таким образом, в случае экспериментального ТИПМ развивается комплекс патохимических реакций, который проявляется усилением процессов ПОЛ и снижением антирадикальной защиты, что является общим патогенетическим звеном ЧМТ и ИИ. В обоих случаях повреждения мозга функциональная активность части ишемизированных (поврежденных) нейронов с высоким риском развития в них патологических изменений может быть спасена вследствие назначения специального лечения, основными характеристиками которого должны быть адекватность, антиоксидантный механизм реализации действия и высокая эффективность.

Следовательно, одним из механизмов реализации нейропротекторных эффектов Солкосерила в условиях экспериментального ТИПМ является антиоксидантное действие препарата, что с учетом показанных его энергетических донаторных эффектов является экспериментальным обоснованием возможности его клинического применения при травматическом повреждении мозга и ИИ.

Выводы

1. Течение посттравматического периода у крыс сопровождается интенсификацией процессов ПОЛ в сыворотке крови и снижением активности антиоксидантных ферментов – каталазы, СОД и ГП. Подобные изменения выраженности процессов ПОЛ-антиоксидантная защита наблюдаются в течение 14 дней ТИПМ.

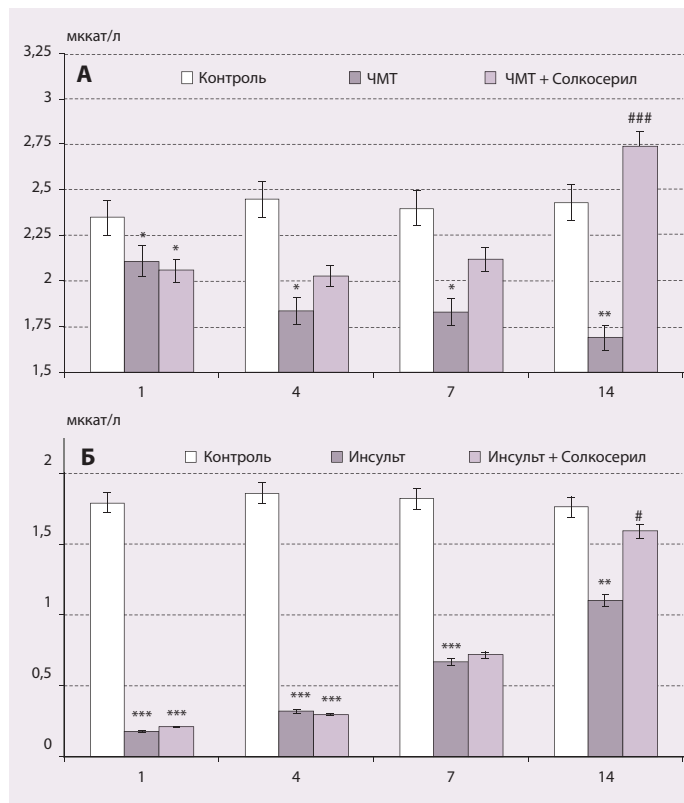


Рис. 5. Динамика изменения активности глутатион пероксидазы в сыворотке крови крыс в эксперименте при воспроизведении черепно-мозговой травмы (фрагмент А) и инсульта (фрагмент Б)

Обозначения – такие же, как и на рис. 1.

Примечания: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс контрольной группы; # – $p < 0,05$, ### – $p < 0,001$ – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с аналогичными у крыс с черепно-мозговой травмой без лечения.

2. Усиление процессов ПОЛ и снижение антиоксидантной защиты является общим патогенетическим звеном ЧМТ и ИИ.
3. Применение Солкосерила в большинстве случаев способствовало нормализации концентрации МДА и ДК, а также активности каталазы, СОД и ГП на 7–10 день после экспериментального воспроизведения исследуемых патологических состояний.
4. Антиоксидантная активность Солкосерила при ТИПМ является экспериментальным доказательством целесообразности клинического использования препарата у пациентов с ЧМТ и ИИ.

Литература

1. Болдырев А. А. Свободные радикалы в нормальном и ишемическом мозге / А.А. Болдырев, М.Л. Куклей // *Нейрохимия*. – 1996. – Т. 13. – С. 25–29.
2. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – М.: Высшая школа, 1991. – 400 с.
3. Бурлакова Е.Б. Свободнорадикальное окисление липидов в норме и патологии. – М., 1976. – С. 18–19.
4. Віничук С.М. Гострий ішемічний інсульт / С.М. Віничук, М.М. Прокопів. – К.: Наукова думка, 2006. – 286 с.
5. Волохова Г.А. Антиоксидантные эффекты Солкосерила при экспериментальной черепно-мозговой травме / Г.А. Волохова, А.Н. Стоянов, Р.С. Вастьянов // *Солкосерил*. – Донецк: Межд. неврол. журн. – 2008. – С.56–68.
6. Гуляева Н.В. Роль свободнорадикальных процессов в развитии нейродегенеративных заболеваний (болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера) / Н.В. Гуляева, А.Н. Ерин // *Нейрохимия*. – 1995. – Т. 12, Вып. 2. – С. 3–15.
7. Ельский В.Н. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме / В.Н. Ельский, С.В. Зяблицев. – Донецк: Изд-во «Новый мир», 2008. – 240 с.
8. Ерин А.Н. Свободнорадикальные механизмы в церебральных патологиях / А.Н. Ерин, Н.В. Гуляева, Е.В. Никушкин // *Бюлл. экспер. биол. мед.* – 1994, №10. – С. 343–348.
9. Карахан В.Б. Травматические поражения центральной нервной системы / В.Б. Карахан, В.В. Крылов, В.В. Лебедев // Н.Н.Яхно, Д.Р. Штульман (ред.) *Болезни нервной системы*. – М.: Медицина, 2001. – 744 с.
10. Комплексна нейропротекція в гострий період ішемічного інсульту / С.М. Віничук, О.А. Пустова, В.О. Мохнач // *Медицина неотложных состояний*. – 2008. – №4. – С. 7.
11. Крыжановский Г.Н. Сравнительный анализ содержания продуктов перекисного окисления липидов в коре головного мозга, спинномозговой жидкости и периферической крови при эпилептической активности // *Бюл. эксперим. биол. и медицины*. – 1983. – №11. – С. 36–38.
12. Метод определения активности каталазы / М.А. Каролюк, Л.И. Иванова, Н.Т. Майорова, К. Е. Токарев // *Лаб. дело*. – 1988. – №1. – С. 16–18.
13. Модельные коразоловые судороги сопровождаются усилением генерации окиси азота и устраняются метсидолом и альфа-токоферолом / Г.Ю. Вицкова, В.Б. Наркевич, В.Д. Микоян, В.Г. Башкатова // *Эксп. клин. фармакология*. – 2003. – №4. – С. 13–17.
14. Никифоров А.С. Клиническая неврология. Учебник. В 3 томах. Т. II / А.С. Никифоров, А.Н. Коновалов, Е.И. Гусев. – М.: Медицина, 2002. – 792 с.
15. Никушкин Е.В. Перекисное окисление липидов при эпилепсии. Антиоксиданты в противосудорожной терапии. – Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1991. – 45 с.
16. Пахомова В.А. Способ определения активности глутатионпероксидазы в биологических тканях / В.А. Пахомова, Г.Н. Крюкова, Н.П. Козлянина. – А.С. 922637 СССР, МКИ в G 01. Оpubл. 23.04.1982, *Биол. Изв* №15. – 2 с.
17. Розанов В.А. Современные представления о патогенезе необратимых повреждений нервных клеток при черепно-мозговой травме / В.А. Розанов, В.А. Цепколенко, Л.Э. Клаупик // *Вопр. нейрохирургии*. – 1999. – №2. – С. 37–41.
18. Руденко А.Ю. Солкосерил – новый препарат для патогенетического лечения пациентов с судорожными формами цереброваскулярной патологии / А.Ю. Руденко, Л.М. Башкирова // *Лікарська справа*. – 2003. – №7. – С. 110–113.
19. Слесарчук В. Ю. Нейропротекторні ефекти препаратів кверцетину при гострому порушенні мозкового кровообігу в експерименті / В. Ю. Слесарчук, В. Й. Мамчур // *Одесский медицинский журнал*. – 2008. – №4 (108). – С. 3–6.
20. Стальная И.Д. Современные методы в биохимии / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили. – М.: Медицина, 1977. – С. 63, 66–68.
21. Циклоферон и Солкосерил в лечении дуоденальных язв у крыс / В.В. Бульйон, Л.К. Хниченко, Н.С. Сапронов // *Эксп. клин. фармакол.* – 2001. – Т. 64, №6. – С. 41–44.
22. Чевари С. Способ определения активности супероксиддисмутазы в биологических тканях / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // *Лаб. дело*. – 1985. – №11. – С. 678–681.
23. Шандра О.А. Влияние ушкодження структур мозку каїновою кислотою на судорожні реакції тварин, що перенесли черепно-мозгову травму / О.А. Шандра, Л.С. Годлевський, Г.О. Волохова // *Фізіол. журн.* – 1993. – Т. 56, №2–3. – С. 8–14.
24. Эффективность применения Солкосерила после хирургического лечения остро го кровоизлияния при гастродуоденальной язве / П.Д. Фомин, А.В. Заплавский, П.В. Иванцов и др. // *Клин. хир.* – 1998. – Т. 12, №1. – С. 6–8.
25. Akaike A. Pharmacological and physiological properties of serofendic acid, a novel neuroprotective substance isolated from fetal calf serum / A. Akaike, H. Katsuki, T. Kume // *Life Sci.* – 2003. – Vol. 74. – P. 263–269.
26. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide / superoxide in cortical cell cultures / E. Bonfoco, D. Krainc, M. Ankarcona et al // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1995. – Vol. 92. – P. 7162–7166.
27. Behavioral, biochemical and histological studies in a model of pilocarpine-induced spontaneous recurrent seizures / J. Szyndler, T. Wierzbica-Bobrowicz, A. Skorzevska et al. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2005. – Vol. 81. – P. 15–23.
28. Bramlett H.M. Патология ишемического и травматического поражения мозга: сходство и различия / H.M. Bramlett, W.D. Dietrich // *Медицина неотложных состояний*. – 2006. – № 4 (5). – С. 32–34.
29. Bramlett H.M. Патология ишемического и травматического поражения мозга: сходство и различия / H.M. Bramlett, W.D. Dietrich // *Медицина неотложных состояний*. – 2006. – №5 (6). – С. 36–43.
30. Dirnagl U. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view / U. Dirnagl, C. Iadecola, M. A. Moskowitz // *Trends Neurosci.* – 1999. – Vol. 22, N9. – P. 391–397.
31. Doyle K. P. Mechanisms of ischemic brain damage / K.P. Doyle, R.P. Simon, M.P. Stenzel-Poore // *Neuropharmacol.* – 2008. – Vol. 55, N 3. – P. 310–318.
32. Endres M. Ischemia and stroke / M. Endres, U. Dirnagl // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2002. – Vol. 513. – P. 455–473.
33. Glutathione elevation and its protective role in acrolein-induced protein damage in synaptosomal membranes: relevance to brain lipid peroxidation in neurodegenerative disease / C.B. Pocernich, A.L. Cardin, C.L. Racine // *Neurochem. Int.* – 2001. – Vol. 39, N 2. – P. 141–149.
34. Niizuma K. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival / K. Niizuma, H. Endo, P. H. Chan // *J. Neurochem.* – 2009. – Vol. 109, Suppl. 1. – S. 133–138.
35. Pellegrini-Giampietro D.E. Post-ischemic brain damage: the endocannabinoid system in the mechanisms of neuronal death / D.E. Pellegrini-Giampietro, G. Mannaioni, G. Bagetta // *FEBS J.* – 2009. – Vol. 276, N1. – P. 2–12.
36. Seo W. Comparisons of acute physiological parameters influencing outcome in patients with traumatic brain injury and hemorrhagic stroke / W. Seo, H. Oh // *Worldviews Evid. Based Nurs.* – 2009. – Vol. 6, N1. – P. 36–43.