

ЛИТЕРАТУРА

1. Полухович Г.С., Ягелович Ю.Г. Влияние доноров и ингибиторов синтеза NO на эффективность ранней локальной ишемической адаптации миокарда // В кн. «Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций». – Минск. – 2007. – С. 195-198.
2. Acuña-Castroviejo D., Escames G. et al. Melatonin and nitric oxide: two required antagonists for mitochondrial homeostasis // *Endocrine*. – 2005. – Vol. 27. – P. 159-168.
3. Dziegiel P., Murawska-Ciałowicz E. et al. Melatonin stimulates the activity of protective antioxidative enzyme in myocardial cells of rats // *J. Pineal. Res.* – 2003. – Vol. 35. – P. 183-187
4. Fourtillan J.B., Brisson A.M, et al. Bioavailability of melatonin in humans after day-time administration of D (7) melatonin // *Biopharm. Drug Dispos.* – 2000. – Vol. 21. – P. 15-22.
5. Gonon A., Erbas D., Bröijersén A. et al. Nitric oxide mediates protective effect of endothelin receptor antagonism during myocardial ischemia and reperfusion // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 286. – P. H1767-1774.
6. Lee Y.M., Chen H.R. et al. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo // *J. Pineal Res.* – 2002. – Vol. 33. – P. 72–80.
7. Maurice P., Daulat A.M., Broussard C. et al. A generic approach for the purification of signaling complexes that specifically interact with the carboxyl-terminal domain of G protein-coupled receptors // *Mol. Cell Proteomics*. – 2008. – Vol. 7 – P. 1556-1569.
8. Selye H., Bajusz E., Grasso F.A. Simple techniques for surgical occlusion of coronary vessels in the rat // *Angiology*. – 1960. –Vol. 11. – P. 398-408.
9. Stricker N.L., Christopherson K.S., Yi B.A. et al. PDZ domain of neuronal nitric oxide synthase recognizes novel C-terminal peptide sequences // *Nat. Biotechnol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 336-342.
10. Wang X.L., Liu H.R. et al. Role of iNOS-derived reactive nitrogen species and resultant nitrative stress in leukocytes-induced cardiomyocyte apoptosis after myocardial ischemia/reperfusion // *Apoptosis*. – 2007 – Vol. 12. – P. 1209-1217.

ВЛИЯНИЕ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА И ПРОИЗВОДНЫХ ПАНТОТЕНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНА ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ

**¹Канунникова Н.П., ¹Башун Н.З., ²Лукиенко Е.П.,
¹Семенович Д.С., ²Мойсеев А.Г.**

¹Гродненский государственный университет им.Я.Купалы,

²Институт биохимии биологически активных соединений НАНБ, Гродно

Проблема лечения нейродегенеративных заболеваний приобретает все большую остроту в современном обществе, потому что число подобных заболеваний с каждым годом увеличивается. Перспективным направлением разработки способов нейропротекции является поиск комбинаций лекарственных средств и метаболических факторов, близких к

естественным метаболитам и способствующим восстановлению метаболических процессов в нервной ткани [5, 8].

Среди препаратов комплексного действия на процессы метаболизма в мозге особое внимание привлекает церебролизин, который представляет собой комплекс аминокислот (аланин, аргинин, аспартат, лейцин, лизин, метионин и др.) и пептидных факторов мозга в соотношении 15% и 85%. Основными механизмами действия церебролизина являются регуляция энергетического метаболизма мозга, собственное нейротрофическое влияние и модуляция активности эндогенных факторов роста, взаимодействие с системами нейропептидов и нейромедиаторов [4]. Экспериментальные исследования показали, что церебролизин уменьшает потребность мозга в кислороде, а также проявляет антиоксидантные свойства.

Представлялось перспективным изучение влияния церебролизина в комбинации с производными пантотеновой кислоты на фоне окислительного стресса, так как ранее была показана высокая нейропротекторная активность производных пантотеновой кислоты в различных моделях нейродегенерации [8, 9]. Окислительный стресс моделировали на крысах введением липополисахарида (0,4 мг/кг, в/бр за 24 ч. до декапитации). Исследуемые препараты вводили ежедневно в течение 7 дней: церебролизин – 2,5 мл/кг внутривенно; пантенол – 100 мг/кг в/бр; пантогам – 300 мг/кг в/бр.

С целью характеристики выраженности окислительного стресса было изучено содержание окисленной и восстановленной форм глутатиона в эритроцитах как важного фактора антиоксидантной защиты [6], а также активность редокс-потенциала в эритроцитах [3]. Степень повреждения энергетического метаболизма в ткани мозга оценивали по изменениям активности ферментов ГАМК-шунта – ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т) дегидрогеназы янтарного полуальдегида (ЯПА-ДГ) [7] и активности ферментов цикла трикарбоновых кислот – сукцинатдегидрогеназы (СДГ) [1] и оксоглутаратдегидрогеназы (ОГДГ) [2].

В результате исследований установлено, что введение липополисахарида сопровождается усилением процессов липоперекисления, о чем свидетельствуют нарушения

содержания окисленной и восстановленной форм глутатиона в эритроцитах. Так, содержание окисленной формы глутатиона на фоне липополисахарида увеличивается на 24,8% ($p < 0,05$), тогда как содержание его восстановленной формы снижается недостоверно. Соотношение GSH/GSSG при этом достоверно снижается ($p < 0,05$), что свидетельствует об усиленном окислении глутатиона с целью нейтрализации свободных радикалов, образующихся при воспалении, обусловленном действием липополисахарида.

В больших полушариях мозга при действии липополисахарида наблюдается снижение активности ОГДГ на 8,4% ($p < 0,05$) и небольшое снижение активности СДГ, что может быть следствием небольшого ослабления процессов энергетического метаболизма на фоне развития воспаления. Активность ферментов ГАМК-шунта в данных условиях не изменяется.

Введение церебролизина в течение 7 дней приводит к значительному повышению содержания восстановленного глутатиона (на 83%, $p < 0,05$), увеличению суммы восстановленной и окисленной форм этого пептида, а также повышению почти в 2 раза соотношения GSH/GSSG ($p < 0,05$). Отмечается также повышение активности редокс-потенциала эритроцитов практически в два раза ($p < 0,05$). Эти изменения подтверждают данные литературы о наличии у церебролизина выраженного антиоксидантного эффекта. В то же время активность реакций энергетического метаболизма в больших полушариях мозга при действии церебролизина изменяется незначительно: отмечается лишь небольшая активация ЯПА-ДГ и угнетение ОГДГ.

Производное пантотеновой кислоты D-пантенол проявляет заметный антиоксидантный эффект на фоне действия ЛПС, снижая уровень окисленного глутатиона и восстанавливая соотношение GSH/GSSG и активность редокс-статуса в эритроцитах, но слабо воздействует на показатели энергетического метаболизма в больших полушариях мозга.

Антиоксидантный эффект церебролизина на фоне окислительного стресса, обусловленного действием ЛПС, оказывается еще более выраженным (соотношение GSH/GSSG повышается в 3 раза по сравнению с контрольной группой и в 3,5 раза по сравнению с действием чистого ЛПС). При совместном

действии пантенола и церебролизина на фоне ЛПС антиоксидантные эффекты препаратов в эритроцитах усиливаются как в отношении системы глутатиона, так и в отношении редокс-статуса эритроцитов. Другое производное пантотеновой кислоты – пантогам – при действии совместно с церебролизином проявляет более слабый антиоксидантный эффект, что согласуется с нашими данными о более слабом его влиянии на процессы липопереокисления. Производные пантотеновой кислоты в комбинации с церебролизином практически не влияют на процессы энергетического метаболизма в больших полушариях мозга.

Следовательно, церебролизин обладает выраженным антиокислительным действием, способствуя поддержанию антиоксидантной защиты организма в условиях экспериментальной модели нейровоспаления. В условиях совместного введения церебролизина и пантенола системы антиоксидантной защиты усиливаются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ещенко Н.Д., Вольский Г.Г. Определение количества янтарной кислоты и активности СДГ // Методы биохим. исследований.- Л.: изд-во ЛГУ. – 1982. – С. 207-212.
2. Караедова Л.М., Островский Ю.М. Погрешности феррицианидного метода определения активности 2-ОГДГ // Клин. лабор. диагностика. – 1993. – № 2. – С. 30–35.
3. Мартинович Г.Г., Мартинович И.В., Черенкевич С.Н. Количественная характеристика редокс-состояния эритроцитов / Биофизика.- 2008. - Т.53, вып. 4.- С.618-623.
4. Чуканова Е.И. Патогенетические и клинические моменты применения церебролизина // Трудный пациент. - 2009. - Т. 7, № 6-7. - С. 3-7.
5. Шабанов П.Д. Фармакология пептидных препаратов // Медицинский академический журнал. - 2008. - Т. 8, № 4. - С. 3-24.
6. Akerboom T.P.M., Sies H. Assay for glutathione, glutathione disulfide, and glutathione mixed disulfides in biological samples // Methods Enzymol. – 1981. – Vol. 77. – P. 373-382.
7. DeBoer Th., Bruinvels J. Assay and properties of GABA-transaminase and SSA-DH rat brain tissue // J. Neurochem. – 1977. – V. 28, № 3. – P. 471-478.
8. Kanunnikova N.P., Bashun N.Z., Moiseenok A.G. Use of CoA biosynthesis modulators and selenoprotein model substances in correction of brain ischemic and reperfusion injuries // Lipid Peroxidation. Ch.23. - Intechopen. - 2012. - P. 492-513.
9. Moiseenok A.G., Komar V.I., Khomich T.I., Kanunnikova N.P., Slyshenkov V.S. Pantothenic acid in maintaining thiol and immune homeostasis // Biofactors. - 2000. - Vol. 11. - P. 53-55.