

УДК 616.89-48-02-091.8

И.Ф. Белевичев, И.В. Павлюк, Л.И. Кучеренко, А.В. Абрамов
 Запорожский государственный медицинский университет,
 НИО «Фарматрон», г. Запорожье

ФАРМАКОКОРРЕКЦИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ НЕЙРОТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ЭТАНОЛОМ

Работа посвящена фармакокоррекции нейротоксических поражений при тяжелом отравлении этанолом. Экспериментальная часть выполнена на 60 беспородных белых крысах самцах, массой 160-180 г. Модель острой алкогольной интоксикации моделировали путем однократного интрагастрального введения 25% раствора этанола из расчета 22,4 г/кг. Данная модель сопровождается психо-неврологическими изменениями, а также патобиохимическими и морфогистологическими нарушениями головного мозга. У крыс, перенёвших острое тяжёлое отравление этанолом на фоне однократного превентивного или последующего введения Ангиолина в дозе 50 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, характер ориентировочно-двигательной активности соответствовал критериям «неассоциативного обучения», что свидетельствует о высоком нейропротективном и ноотропном действии препарата, направленном, в том числе, на восстановление естественных процессов сохранения и угасания навыка. Внутривнутрибрюшинное ведение Ангиолина (50 мг/кг) в лечебном и, особенно, в профилактическом режиме крысам, перенесшим тяжёлое отравление этанолом, приводило к достоверному повышению плотности нейронов CA1-зоны гиппокампа, увеличению содержания в них РНК и снижению количества нейронов с признаками апоптоза. По силе нейропротективного действия Ангиолин при профилактическом и лечебном режиме введения животным, перенесшим острое тяжёлое отравление этанолом, достоверно превосходил действие Милдроната (100 мг/кг), вводимого в аналогичных режимах.

Ключевые слова: острое отравление алкоголем, нейропротекция, ориентировочно-исследовательская активность, нейроапоптоз, Ангиолин, Милдронат.

Работа является фрагментом НИР «Молекулярно-биохимические механизмы формирования митохондриальной дисфункции нейронов головного мозга в условиях острой церебральной ишемии: новые мишени нейропротекции», № гос. регистрации: 0113U000797.

Проблеме острой алкогольной интоксикации (ОАИ) посвящено достаточно большое число исследований, однако, несмотря на значительное количество терапевтических методов и инвазивных способов детоксикации (плазмаферез, не прямое электрохимическое окисление крови и др.), достигнуть значительного снижения летальности и частоты осложнений не удается [1,3,4,5,9,13]. В настоящее время для лечения синдрома отмены предпочтение отдается следующим препаратам: бензодиазепины, антидепрессанты, нейролептики, антиконвульсанты, бета-адреноблокаторы, клонидин, нейролептики, ноотропы и некоторые другие препараты [4,6,9].

В патогенезе многих социально-значимых болезней, в том числе при острой алкогольной интоксикации, большое внимание уделяют окислительному стрессу, приводящему к нарушению генерации, образования, проводимости нервного импульса, нарушению синаптической передачи и, как следствие, к нейроапоптозу и ухудшению когнитивно-мнестических функций головного мозга [6,7,10,12,14]. Препараты с антиоксидантной активностью мексидол и цитофлавин хорошо изучены при острой алкогольной интоксикации [9]. Изучение применения нейропротекторов для лечения и профилактики хронического алкоголизма является наиболее перспективным. Известны нейропротективные свойства глицина при алкогольной интоксикации, обусловленные его способностью связывать ацетальдегид [2,6,9]. В настоящее время существуют попытки использовать при алкогольной энцефалопатии ноотропы (пирacetам, пикамилон), метаболитотропные препараты (милдронат, пропентофиллин, цитофлавин) с целью улучшить когнитивно-мнестические функции ЦНС, что, к сожалению, не решает проблемы [2,4,6,9].

Представляется эффективным использование препаратов, которые обладают особыми нейропротекторными свойствами, оказывающих влияние на основные биологические процессы в организме и позволяющих значительно повысить качество лечения больных. В этом отношении интерес представляет потенциальный оригинальный препарат «Ангиолин» - (S)-2,6-диаминогексановой кислоты 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетат, разработанный в НИО «Фарматрон». Предыдущими исследованиями показано, что назначение «Ангиолина» в дозе 50 мг/кг внутривнутрибрюшинно животным с ишемическим инсультом приводит к повышению плотности эндотелиоцитов сосудов мозга, повышает количество пролиферирующих эндотелиоцитов, повышает экспрессию VEGF, повышает плотность нейронов коры, повышает содержание РНК, тормозит нейроапоптоз [2,14]. Данные исследования являются продолжением комплексной

научной программы «Целенаправленный поиск биологически активных веществ в ряду азатетероциклов и создание оригинальных лекарственных средств и фиксированных комбинаций лекарственных препаратов», реализуемой сотрудниками НПО «Фарматрон» и специалистами кафедр фармацевтической химии и фармакологии и медицинской рецептуры ЗДМУ, которые осуществляются под руководством профессора И.А. Мазура.

Целью работы было изучение нейропротективного действия у потенциального препарата «Ангиолин» на модели острой алкогольной интоксикации (ОАИ) по таким показателям, как предупреждение когнитивно-мнестических нарушений, а также по снижению гибели нейронов гиппокампа и уменьшению нейроапоптоза.

Материал и методы исследования. Доклинические исследования проведены в соответствии с «Методическими рекомендациями по представлению документации на лекарственные средства в Государственный Экспертный Центр МЗ Украины» [8]. Все манипуляции были проведены согласно положению об использовании животных в биомедицинских опытах (Страсбург, 1986г., с изменениями, внесенными в 1998 г.) и «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001). Экспериментальная часть выполнена на 60 половозрелых белых крысах самцах, массой 160-180 г. Крысы получены из питомника Института фармакологии и токсикологии АМН Украины. Модель острой алкогольной интоксикации (ОАИ) моделировали путем однократного интрагастрального введения 25% раствора этанола из расчета 22,4 г/кг. Это количество этанола считают дозой высокой токсичности (ее величина считается 0,8ЛД₅₀). Данная модель сопровождается психо-неврологическими изменениями, а также патобиохимическими и морфогистологическими нарушениями головного мозга [1]. Ангиолин вводили однократно внутривентриально как за 30 мин. до введения этанола (профилактический режим введения), так и через 30 мин. после введения алкоголя (лечебный режим введения) в дозе 50 мг/кг. В качестве референс-препарата применяли Милдронат в дозе 100 мг/кг [2] по аналогичной схеме. В этом эксперименте было 6 групп животных по 10 особей в каждой группе. В работе использовались «Ангиолин» производства НПО «Фарматрон» (Украина) и Милдронат - 10% р-р для инъекций в ампулах по 5 мл производства Grindex (Латвия). В течение двух суток проводили наблюдения за экспериментальными животными, регистрировали их поведенческие и психо-неврологические показатели. Выраженность поражения функций ЦНС оценивалась по реакциям ориентировочно-исследовательского поведения в тесте «открытое поле» - регистрировали горизонтальную и вертикальную двигательную активность, груминг, обнюхивание отверстий, дефекацию [8]. На 3-е сутки эксперимента животные выводились из эксперимента под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг), у них извлекался головной мозг и помещался на сутки в фиксатор Буэна и после стандартной гистологической проводки ткань заключали в парафин [8]. Для изучения морфологии нейронов на ротационном микротоме изготавливали срезы СА-1 зоны гиппокампа толщиной 5 микрон. Срезы гиппокампа депарафинировали и окрашивали для определения нуклеиновых кислот галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону [8]. Морфометрические исследования проводили на микроскопе Axioskop (Zeiss, Германия), увеличение х40. Изображение нейронов в области зоны СА-1 гиппокампа, получаемые на микроскопе с помощью высокочувствительной видеокамеры СОНУ-4922 (СОСНУ Inc., США) вводили в компьютерную программно-аппаратную систему цифрового анализа изображения VIDAS. Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № АХХR712D833214FAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Отдельные статистические процедуры и алгоритмы реализованы в виде специально написанных макросов в соответствующих программах. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате проведенных исследований было установлено, что острая интоксикация этанолом вызывала нарушение регистрируемых в открытом поле более сложных форм поведения: исследовательской активности, пространственной ориентации и уровня мотивации. У крыс, перенесших острое тяжелое отравление этанолом, характер динамики изменения двигательной активности не соответствовал критериям «неассоциативного обучения», что говорит об искажении под влиянием этанола естественных процессов сохранения и угасания навыка. Оценка состояния поведения и двигательной активности крыс с использованием метода открытое поле, позволила установить снижение

двигательной активности крыс за счёт уменьшения горизонтальных и вертикальных перемещений на 3 сутки после отравления (Табл. 1).

Таблица 1

Ориентировочно-исследовательская активность животных (в течение 5 мин.) после острой алкогольной интоксикации (ОАИ) на 3 сутки эксперимента

Группы животных	Количество горизонтальных движений	Количество вертикальных движений	Грумминг (акты)	Исследование отверстий	Дефекация
Интакт (n=10)	65±4,1	23,2±3,2	3,6±0,41	11,2±0,8	0,4±0,11
Контроль ОАИ (n=10)	10,7±1,6	3,81±0,41	0,7±0,08	1,22±0,2	0,57±0,08
ОАИ + Ангиолин, 50 мг/кг, лечебный режим (n=10)	28,7±4,2*	7,23±0,91*	2,1±0,17*	2,65±0,32*	0,3±0,1
ОАИ + Ангиолин, 50мг/кг, профилактический режим (n=10)	37,1±4,4* ¹ (+247%)	10,7±1,3* (+181%)	3,5±0,14*	4,22±0,52* ¹	0,3±0,1
ОАИ+Милдронат, 100мг/кг, лечебный режим (n=10)	11,4±2,8	3,32±0,82	1,1±0,45	1,5±0,41	0,6±0,2
ОАИ+ Милдронат, 100мг/кг, профилактический режим (n=10)	14,7±3,8	5,21±1,0	1,5±0,11*	1,7±0,61 (+39%)	0,6±0,1 (+5%)

Примечание: * - P < 0,001 по отношению к контрольной группе ; ¹ - P < 0,005 по отношению к группе ,получавшей милдронат в соответствующем режиме введения.

Однократное профилактическое введение Ангиолина на 3 сутки увеличивало горизонтальную двигательную активность в 2,4 раза, вертикальную - в 1,8 раз и в 2,4 раза исследовательскую активность по сравнению с группой контроля. Также профилактическое введение Ангиолина снижало в 4 раза посталкогольную тревожность животных. Однократное введение Ангиолина в лечебном режиме увеличивало горизонтальную двигательную активность в 1,6 раз, вертикальную - на 90% и в 1,19 раз исследовательскую активность по сравнению с группой контроля. Также профилактическое введение Ангиолина снижало в 2 раза посталкогольную тревожность животных. Сравнение показателей ориентировочно-исследовательской активности в группах животных, получавших как в профилактическом, так и в лечебном режимах введения Ангиолин с аналогичными показателями интактной группы не выявил достоверных отличий. Таким образом, однократное введение Ангиолина в лечебном и, особенно, в профилактическом режиме нивелировало нарушения сложных форм поведения после тяжелого острого отравления этанолом: исследовательской активности, пространственной ориентации и уровня мотивации. У крыс, перенёсших острое тяжёлое отравление этанолом на фоне превентивного или последующего введения Ангиолина, характер ориентировочно-двигательной активности соответствовал критериям «неассоциативного обучения», что свидетельствует о высоком нейропротективном и ноотропном действии препарата, направленном, в том числе, на восстановление естественных процессов сохранения и угасания навыка. Таким образом, установлено, что раствор «Ангиолин» в лечебном и, особенно, профилактическом режиме снижают степень неврологических нарушений при острой алкогольной интоксикации

Тяжелая острая интоксикация этанолом оказывала негативное влияние на нейроны гиппокампа. Так, влияние этилового спирта в субтоксической дозе на нейроны СА-1 зоны гиппокампа ярко проявилось в контрольной группе, которая получала только этанол. Плотность нейронов в этой группе снизилась на 3 сутки после тяжелой острой алкоголизации до 901 нейрон/мм², в то время как в интактной группе это показатель составил 1447,2 нейрон/мм² (табл.2). На 3 сутки после острой алкогольной интоксикации и на фоне профилактического введения Милдроната плотность нейронов составила на 6% больше по отношению к контролю, а после профилактического введения Ангиолина – на 55% больше по сравнению с контролем.

Подобные изменения были отмечены и в отношении показателя площади нейронов – в контрольной группе он снизился до 143 мкм² по сравнению с 168,2 мкм² группы интакта. Проводимая экспериментальная терапия оказывала влияние на этот показатель. Так, профилактическое и лечебное введение Милдроната не оказывало на этот показатель достоверного влияния. Профилактическое введение Ангиолина повышало этот показатель на 14%, а введение в лечебном режиме - на 5%.

Также повысилось содержание РНК по сравнению с группой контроля в нейронах гиппокампа животных, получавших Ангиолин профилактически на 28% и на 33% - при лечебном

пути введения препарата. Милдронат при изучаемых путях введения не влиял на уровень РНК после острой алкогольной интоксикации. Обнаруженные изменения, по нашему мнению, отражают характер повреждения нейронов в условиях тяжелой острой алкогольной интоксикации, выразившийся в значительном уменьшении структурных и пластических компонентов клеток. Курсовое назначение Ангиолина демонстрировало более выраженное нейропротективное действие, чем Милдронат, которое характеризовалось восстановлением плотности и площади тел нейронов по сравнению с интактной группой животных, а также значительным восстановлением содержания РНК в клетках. Таким образом, по результатам морфо-гистохимического анализа нейронов СА-1 зоны гиппокампа Ангиолин демонстрировал положительные эффекты на репаративные процессы в нейронах, обеспечивая тем самым нейропротекцию в условиях острой алкогольной интоксикации.

Таблица 2

Морфо-функциональные показатели нейронов СА-1 гиппокампа крыс после острой алкогольной интоксикации (ОАИ) на 3 сутки эксперимента

Исследуемые показатели	Плотность нейронов (нейрон/мм ²)	Площадь нейронов (мкм ²)	Содержание РНК (Е _{оп})
Интакт (n=10)	1447,2±127,1	168,2±12,2	15,3±0,81
Контроль ОАИ (n=10)	901±70,1	143,0±8,1	11±0,8
ОАИ + Ангиолин, 50 мг/кг, лечебный режим (n=10)	1108,7±52,2* ¹	150±9,7* ¹	14,7±0,77* ¹
ОАИ+Ангиолин, 50мг/кг, профилактический режим (n=10)	1401,2±97,5* ¹	162,7±11,1* ¹	14,1±0,7* ¹
ОАИ+Милдронат, 100мг/кг, лечебный режим (n=10)	917±62,1*	144,0±11,1	12±10,1
ОАИ+Милдронат, 100мг/кг, профилактический режим (n=10)	953±50,7*	145,0±9,1	12±0,7

Примечание: * – p≤0,05 относительно контроля; ¹ – p≤0,05 относительно милдроната.

Накопление в нейрональной клетке продуктов окислительной модификации липидов, белков, нуклеиновых кислот в условиях тяжелой острой алкогольной интоксикации, как было отмечено выше, может приводить к токсической и апоптической гибели определенной популяции нервных клеток [2,11]. Анализ плотности деструктивно измененных и апоптических нейронов в СА-1 зоне гиппокампа показал, что хроническая алкогольная интоксикация сопровождалась увеличением плотности поврежденных клеток на 93% по отношению к интакту (табл.3).

Таблица 3

Показатели апоптоза нейронов СА-1 гиппокампа крыс после острой алкогольной интоксикации (ОАИ) на 3 сутки эксперимента

Исследуемые показатели	Плотность апоптотических и деструктивных клеток на 1 мм ²	Доля апоптических клеток, %
Интакт (n=10)	73,3±5,3	3,8±0,5
Контроль ОАИ (n=10)	141,2±8,0	15,2±0,82
ОАИ + Ангиолин, 50 мг/кг, лечебный режим (n=10)	87,2±7,1* ¹	5,1±0,22* ¹
ОАИ+Ангиолин, 50мг/кг, профилактический режим (n=10)	77,8±5,2* ¹	3,8±0,4* ¹
ОАИ+Милдронат, 100мг/кг, лечебный режим (n=10)	123,2±8,1*	14,4±0,6
ОАИ+Милдронат, 100мг/кг, профилактический режим (n=10)	118,0±6,0*	10,2±0,6*

Примечание: * – p≤0,05 относительно контроля; ¹ – p≤0,05 относительно милдроната.

Профилактическое введение препарата Милдроната приводило к снижению плотности апоптически и деструктивно измененных нейроцитов на -16%. Лечебное введение Милдроната снижало этот показатель на 13%. Профилактическая терапия Ангиолином привела к значительному снижению количества апоптических и деструктивно измененных нейронов – на 45% меньше, чем у контрольной группы. Лечебное введение Ангиолина снижало этот показатель на 38%. Профилактическая и лечебная терапия Ангиолином и Милдронатом приводила к достоверному снижению доли апоптотических клеток. Наиболее эффективным в этом отношении было введение Ангиолина в профилактическом режиме введения.

Висновки

1. У крыс, перенесших острое тяжёлое отравление этанолом на фоне превентивного или последующего введения Ангиолина, характер ориентировочно-двигательной активности соответствовал критериям «неассоциативного обучения», что свидетельствует о высоком нейропротективном и ноотропном действии препарата, направленном, в том числе, на восстановление естественных процессов сохранения и угасания навыка.
2. Внутривентрикулярное введение Ангиолина (50 мг/кг) в лечебном и, особенно, в профилактическом режиме крысам, перенесших тяжёлое отравление этанолом, приводило к достоверному повышению плотности нейронов CA1-зоны гиппокампа, увеличению содержания в них РНК и снижению количества нейронов с признаками апоптоза.
3. По силе нейропротективного действия Ангиолин при профилактическом и лечебном режиме введения животным, перенесшим острое тяжёлое отравление этанолом, достоверно превосходил действие Милдроната (100 мг/кг), вводимого в аналогичных режимах.

Список литературы

1. Dolgo-Saburov V. B. Tsentralnyie neyrohimicheskie efektyi ostrogo i hronicheskogo vozdeystviya etanola. Mehanizmy tolerantnosti i zavisimosti / V. B. Dolgo-Saburov // Biomeditsinskiy zhurnal. Medline.ru. - 2011. - T. 12. - S. 1423-1436.
2. Neuroproteksiya i neyroplastichnost / [Belenichev I. F., Cherniy V. I., Kucherenko L. I. i dr.]. – K. : Logos, 2015. - 512 s.
3. Nemtsov A. V. Alkogolnaya istoriya Rossii: noveyshiy period / Nemtsov A. V. - M. : Knizhnyiy dom «Librokom», 2009. - 320 s.
4. Nuzhnyiy V. P. Mehanizmy i klinicheskie proyavleniya toksicheskogo deystviya alkogolya : Rukovodstvo po narkologii / Nuzhnyiy V. P.; pod red. N. I. Ivantsa. – M. : Medpraktika, 2002. – T.1. – S.74-94.
5. Stan psihichnogo zdorovya naselennya ta psihiatrichnoyi dopomogi v Ukraini : Informatsiyno-analitchniy oglyad za 2000-2009 rr. – H., 2010. - 160 s.
6. Syropyatov O. G. Patogenez i biologicheskoe lechenie alkogolizma (Posobie dlya vrachey) / O. G. Syropyatov, N. A. Dzeruzhinskaya. – K. : UVMA, 2000. – 46s.
7. Chekman I. S. Antioksidanti: kliniko-farmakologicheskie aspekty / I. S. Chekman, I. F. Belenichev, L. I. Kucherenko, N. V. Bukhtiyarova // Ukrayinskiy medichniy chasopis. - 2014. – No. 3. - S.1-7.
8. Chekman I. S. Doklinicheskoe izuchenie spetsificheskoy aktivnosti potentsialnyih neyroprotektivnyih preparatov : Metodicheskie rekomendatsii GFTs MZ Ukraini / Chekman I. S., Belenichev I. F., Gromov L. A. – K., 2010. – 81 s.
9. Shpilevoy Ya. V. Novyye podhody k terapii alkogolnih psihozov s vyrazhennymi alkogolnimi psihozami / Ya. V. Shpilevoy // Ukrayinskiy vestnik psihonevrologii. – 2011. – T.19, No.3 (68). – S.105-107.
10. Belenichev I. F. Reduction of apoptotic death of neurons CA-1 zone of hippocampus of rats in the condition of prenatal chronic alcoholisation by cerebrocurin and tiocetam / I. F. Belenichev // Elixir International Journal Elixir Pharmacy. -2013. - № 65 A. - P. 20005-20008.
11. Belenichev I. F., Gorbacheva S. V., Bukhtiyarova N. V. The Thiol-Disulfide Balance and the Nitric Oxide System in the Brain Tissue of Rats Subjected to Experimental Acute Impairment of Cerebral Blood Flow: The Therapeutic Effects of Nootropic Drugs / I. F. Belenichev, S. V. Gorbacheva, N. V. Bukhtiyarova // Neurochemical Journal. - 2014. - Vol. 8, No. 1.-P. 24–27.
12. Evans P.H. Free radicals in brain metabolism and pathology / P.H. Evans // Brit. Med. Bull. – 2007. – Vol. 1370. – P.577-587.
13. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders / J. Rehm, C. Mathers, S. Popova [and others] // Lancet. – 2009. – № 373 (9682). – P.23-33.
14. Leasure J.L. Exercise neuroprotection in a rat model of binge alcohol consumption/ Leasure J.L.,Nixon K.// Alcohol. Clin.Exp.Res.-2010.-Vol.1, №34(3).-P.404-414

Реферати

**ФАРМАКОКОРЕКЦІЯ НАСЛІДКІВ
НЕЙРОТОКСИЧНИХ УРАЖЕНЬ ПРИ ВАЖКИХ
ФОРМАХ ГОСТРИХ ОТРУЄНЬ ЕТАНОЛОМ**

Беленічев І.Ф., Павлюк І.В., Кучеренко Л.І., Абрамов А.В.

Робота присвячена фармакокорекції нейротоксичних уражень при важкому отруєнні етанолом. Експериментальна частина виконана на 60 безпородних білих щурах самця, масою 160-180 г. Модель гострої алкогольної інтоксикації моделювали шляхом одноразового інтрагастрального введення 25% розчину етанолу з розрахунку 22,4 г/кг. Дана модель супроводжується психо-неврологічними змінами, а також патобіохімічними і морфогістологічними порушеннями головного мозку. У щурів, які перенесли гостре важке отруєння етанолом на фоні одноразового превентивного або подальшого введення Ангіоліну в дозі 50 мг/кг, внутрішньочеревно, характер орієнтовно-рухової активності відповідав критеріям «неасоціативне навчання», що свідчить про високу нейропротективну і ноотропну дію препарату, спрямовану, в тому числі, на відновлення природних процесів

**PHARMACOCORRECTION OF NEUROTOXIC
LESIONS CONSEQUENCES IN SEVERE FORMS OF
ACUTE POISONING WITH ETHANOL**

Belenichev I.F., Pavlyuk I., Kucherenko L., Abramov A.

The work deals with pharmacocorrection of neurotoxic lesions in severe poisoning with ethanol. Experiments have been conducted on 60 white outbred male rats with weight from 160 to 180 grams. Acute alcohol intoxication was modeled by a single intragastric administration of 25% ethanol solution, 22.4 g per kg. This model is accompanied by psycho-neurological changes as well as by pathobiochemical and morphohistological disorders in brain. In rats underwent acute heavy ethanol poisoning on the background of a single preventive or subsequent Angiolin intraperitoneal administration at a dose of 50 mg / kg, the mode of the orienting-motor activity corresponded to the criteria of "non-associative learning", which confirms the high neuroprotective and nootropic effect of the drug, directed as well on the restoration of the natural processes of

збереження і згасання навички. Внутрішньоочеревне ведення Ангіоліну (50 мг/кг) в лікувальному і, особливо, в профілактичному режимі щурам, які перенесли важке отруєння етанолом, призводило до достовірного підвищення щільності нейронів СА1-зони гіпокампу, збільшення вмісту в них РНК і зниження кількості нейронів з ознаками апоптозу. За силою нейропротективної дії Ангіолін при профілактичному і лікувальному режимі введення тваринам, які перенесли гостре важке отруєння етанолом, достовірно перевершував дію Мілдронату (100 мг / кг), що вводився в аналогічних режимах.

Ключові слова: гостре отруєння алкоголем, нейропротекція, орієнтовно-дослідницька активність, нейроапоптоз, Ангіолін, Мілдронат.

Стаття надійшла 23.09.2016 р.

maintaining and fading of the skills. Intraperitoneal Angiolin administration (50 mg/kg) in therapeutic and, especially, in prophylactic regimen to rats which underwent heavy ethanol poisoning resulted in a significant increase of the density of neurons of the hippocampus CA1 zone, increase of RNA content in them and decrease of the number of neurons with apoptotic features. Neuroprotective activity of Angiolin in prophylactic and therapeutic regimen of administration to animals underwent acute heavy ethanol poisoning was significantly higher than the effect of Mildronate (100 mg/kg), administered under the same conditions.

Key words: acute alcohol poisoning, neuroprotection, orienting-investigative activity, neuroapoptosis, Angiolin, Mildronate

Рецензент Чайковський Ю.Б.

УДК 611.84+615.281+615.065

Н. З. Довга

ІНІЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", м. Івано-Франківськ

ЕЛЕКТРОННОМІКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПАКЛІТАКСЕЛУ НА СІТКІВКУ ОКА В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Метою дослідження було вивчення будови сітківки в процесі розвитку паклітаксел-індукованої ретинопатії методом електронної мікроскопії. Білим щурам (30 тварин) вводили внутрішньоочеревинно паклітаксел (Actavis, Румунія) у дозі 2 мг/кг маси тіла через одну добу 4 рази, сумарна доза – 8 мг/кг. Термін дослідження – 1, 7, 14 і 27 діб, 2 і 3 міс. Встановлено, що паклітаксел індукує ретиноксичність, яка проявляється вираженими структурними змінами в сітківці. Найбільш уразливими є фоторецепторні нейрони, в яких спостерігаються деформація, вакуолізація та руйнування зовнішніх сегментів. У клітинах нейронного ланцюга сітківки домінують явища каріопікнозу, набряку гіалоплазми, вакуольної трансформації мітохондрій, дегрануляції ендоплазматичної сітки. Із 2-го міс дослідження характерною є неоваскуляризація шару нервових волокон.

Ключові слова: сітківка ока, паклітаксел, фоторецепторні клітини, нейрони.

Препарати групи таксанів (паклітаксел, доцетаксел, тамоксифен та інші) є одними з найбільш ефективних препаратів в якості лікування першої лінії поширених видів раку. Однак вони часто супроводжуються тяжкими периферійними симптомами нейротоксичності і нейропатичного болю. Структурні порушення в спинномозкових гангліях і чутливих нервах викликають втрату чутливості, парестезії, дизестезії та оніміння, які призводять до страждань пацієнта, а також обмежують протипухлинну терапію [8, 9]. Паклітаксел ініціює апоптоз із допомогою декількох механізмів. Водночас мікротрубочки різного статусу, наприклад, цитоскелету і мітотичних веретен мають різну чутливість до паклітакселу, що може відбитися не тільки на перебігу мітозу, але й накласти відбиток на мікротрубочки нормальних клітин. Тобто, виконуючи активну протипухлинну дію, таксани водночас проявляють значні токсичні впливи на здорові тканини [1, 10].

Останнім часом з'явилися повідомлення про такі офтальмотоксичні ускладнення застосування таксанів, як макулопатія з втратою зору [4, 5]. Встановлено, що при лікуванні паклітакселом пошкоджується зоровий нерв, шар нервових волокон сітківки з подальшим звуженням поля зору, про що повідомляють Н. Kashiwagi [3], В. Vakbak et al. [2]. Причиною втрати зору є загибель фоторецепторних клітин, яка відбувається, в основному, за рахунок апоптозу [6].

Таким чином, проблема ретиноксичності препаратів таксанового ряду вимагає глибокого дослідження, оскільки її морфологічна основа до цього часу мало вивчена.

Метою роботи було вивчити будову сітківки в процесі розвитку паклітаксел-індукованої ретинопатії методом електронної мікроскопії.

Матеріал та методи дослідження. В експерименті білим щурам-самцям масою 150-200 г (30 тварин) вводили внутрішньоочеревинно паклітаксел (Actavis, Румунія) у дозі 2 мг/кг маси тіла через одну добу 4 рази, сумарна доза – 8 мг/кг за методом R.S. Polomano et al. [7]. У контрольній групі (15 тварин) тваринам вводили внутрішньоочеревинно ізотонічний розчин NaCl еквівалентного об'єму. Матеріал для дослідження забирали через 1, 7, 14 і 27 діб, 2 і 3 міс після останнього введення паклітакселу.