

УДК 616.89-48-02-091.8

И. Ф. Беленичев, И. В. Павлюк, Л. И. Кучеренко

Запорожский государственный медицинский университет, НПО «Фарматрон», г. Запорожье

ФАРМАКОКОРРЕКЦИЯ АНГИОЛИНОМ НАРУШЕНИЙ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ВСЛЕДСТВИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Моделирование хронической алкогольной интоксикации в течение 30 суток путем ежедневного внутривенного введения 4 г/кг 15% этанола (10 дней), затем 6 г/кг 15% этанола (10 дней) и затем 4 г/кг 15% этанола (10 дней) у животных контрольной группы (белые беспородные крысы самцы массой 160-180 г) приводит на 15 сутки отмены этанола к выраженному торможению окислительной продукции энергии, активации компенсаторных путей образования АТФ – гликолиза и шунта Робертса, которые не обеспечивают полностью потребность мозга в энергии и вызывают развитие лактат-ацидоза и дефицит нейротрансмиттерных аминокислот - ГАМК и глутамата, а также и глицина. Коррекция нарушений окислительного метаболизма Ангиолином (НПО «Фарматрон», Украина) (100 мг/кг, внутривенно) в течение 14 суток после алкоголизации повышает активность собственных биоэнергетических процессов и увеличивает уровень АТФ и АДФ за счет интенсификации реакций цикла Кребса, тормозит анаэробный гликолиз, а также ограничивает активность шунта Робертса и, тем самым, «сохраняет» ресурсы ГАМК и глутамата. Назначение референс-препарата Милдронат (250мг/кг) по аналогичной схеме не оказывало достоверного влияния на изучаемые показатели энергетического метаболизма головного мозга экспериментальных животных. Полученные результаты экспериментально обосновывают применение Ангиолина в комплексной терапии алкогольной болезни с целью нормализации энергетического метаболизма головного мозга.

Ключевые слова: хроническая алкогольная интоксикация, головной мозг, энергетический обмен, Ангиолин, Милдронат.

Работа является фрагментом НИР «Целенаправленный поиск биологически активных веществ в ряду азаетероциклов и создание оригинальных лекарственных средств и фиксированных комбинаций лекарственных препаратов», № регистрации – 0113U000802, и «Молекулярно-биохимические механизмы формирования митохондриальной дисфункции нейронов головного мозга в условиях острой церебральной ишемии: новые мишени нейропротекции», № государственной регистрации 0113U000797.

Начиная с 1990 года, в странах постсоветского пространства наблюдается новая волна увеличения злоупотребления алкоголем, и показатели алкоголизации населения значительно превышают среднеевропейский уровень. По данным официальной статистики, более 3% граждан России, Украины, Молдавии и т.д. вовлечено в болезненное пьянство [3, 11, 15, 16]. В последние годы отчетливо выявляется рост распространенности заболеваний, связанных с употреблением алкоголя среди молодежи, отмечается неуклонное снижение возраста приобщения к спиртным напиткам и увеличение числа подростков-алкоголиков [11, 15]. Несмотря на довольно широкое освещение затронутой проблемы в специальной литературе, подходы к медикаментозной коррекции поражения органов-мишеней и особенно, головного мозга, остаются мало разработанными и не обоснованными [12, 15, 16]. Требуют более детального рассмотрения особенности механизмов повреждения нейронов при хронической алкогольной интоксикации, связанных с нарушением энергетического метаболизма головного мозга, в частности, определение роли митохондриальной дисфункции, изменений в цикле Кребса, функционирования компенсаторных шунтов энергии (ГАМК-шунт, глицерофосфатный, малат-аспартатный и т.д.) [2, 10, 12, 14, 18]. Актуальным остается поиск и оценка наиболее перспективных звеньев-мишеней для фармакологического воздействия на этот процесс. Поэтому раскрытие молекулярно-биохимических механизмов гибели нейрона в условиях алкоголизации и разработка способов фармакологической коррекции являются одними из актуальных задач современной наркологии, неврологии и фармакологии. Использование при алкогольной болезни препаратов, влияющих на энергетический метаболизм головного мозга - милдроната, L-карнитина, мексидола, не дает ожидаемых результатов [7, 8, 9, 12]. Экспериментально обоснована перспективность применения тиотриазолина и его фиксированной комбинации с пирацетамом (Тиоцетам) при ишемическом поражении головного мозга и хронической алкогольной интоксикации с целью нормализации энергетического обмена и торможения оксидативного стресса [1, 2]. Сотрудниками НПО «Фарматрон» под руководством профессора И. А. Мазура путем химической модификации молекулы 3-метил-1,2,4-триазалил-5-тиоацета (тиотриазолина) разработан новый оригинальный нейро- и кардиопротектор с эндотелиотропными свойствами Ангиолин ((S)-2,6-диаминогексановой кислоты 3-метил-1,2,4-триазалил-5-тиоацетат) [2, 5, 6].

Целью работы было изучение влияния Ангиолина на показатели энергетического обмена и ГАМК-ергической системы головного мозга при хронической алкогольной интоксикации.

Материал и методы исследования. Исследования проводили на 70 белых беспородных крысах-самцах массой 160-180 г, полученных из вивария Института фармакологии и токсикологии АМН Украины. Все манипуляции были проведены согласно положению об использовании животных в биомедицинских опытах (Страсбург, 1986 г., с изменениями, внесенными в 1998 г.). Хроническую алкогольную интоксикацию вызывали ежедневным внутрижелудочным введением первые 10 дней – 15% раствора этанола в дозе 4 г/кг, следующие 10 дней – 15% раствора этанола в дозе 6 г/кг, и последующие 10 дней крысам вводили 25% раствор этанола в дозе 4 г/кг. С 30 суток прекращали алкоголизацию, проводили экспериментальную терапию изучаемыми препаратами и продолжали наблюдение в течение 14 дней [14]. Исследуемые препараты вводили 1 раз в сутки в течение 14 суток после 30-суточной алкоголизации внутрижелудочно в виде суспензии, стабилизированной Твином-80 с помощью металлического зонда: Ангиолин в дозе 100 мг/кг, Милдронат – 250 мг/кг. В этой серии эксперимента было четыре группы животных: 1) интактные, получали физиологический раствор с Твином-80 (10 крыс); 2) контрольные – нелеченые с хронической алкогольной интоксикацией (ХАИ), получали физиологический раствор с Твином-80 (10 крыс); 3) животные с ХАИ, получавшие «Ангиолин» (10 крыс); 4) животные с ХАИ, получавшие Милдронат (10 крыс).

В работе использовались: таблетки Ангиолин 200 мг производства ПАО «Киевмед-препарат» и Милдронат в капсулах по 250 мг производства АО «Гриндекс» (Латвия). По окончании эксперимента животные наркотизировались тиопентал натрием (40 мг/кг), у них изымался головной мозг и кровь из брюшной аорты. Из головного мозга быстро удаляли кровь, отделяли от мозговой оболочки, отмывали 0,15М КСl (2°C), затем кусочки лобной коры измельчали в жидком азоте до состояния порошка, точную навеску которого перемешивали в 10-кратном объеме среды при (2°C), содержащей (в мМ): сахарозы – 250, трис-НСl-буфера – 20, ЭДТА -1 (рН 7,4) При температуре +4⁰ С методом дифференциального центрифугирования (17000 g) на рефрижераторной центрифуге Sigma 3-30k (Германия) выделяли цитозольную фракцию [4, 17].

Также получали безбелковый экстракт путем внесения точной навески измельченных в жидком азоте кусочков лобной коры в хлорную кислоту (0,6М) с последующей нейтрализацией 5,0М калия карбонатом. В безбелковом экстракте определяли количество малата методом Хохорста по убыли НАДН при 340 нм [4], содержание пирувата - методом Цоха-Ломпрехта по убыли НАДН при 340 нм [4], содержание лактата методом Хохорста по повышению НАДН при 340 нм [4], содержание адениловых нуклеотидов - спектрофотометрически после разделения на тонком слое сорбента [4]. В этих пробах определяли содержание глутамата, ГАМК и глицина спектрофотометрически после разделения на тонком слое сорбента [4]. В цитозольной фракции определяли активность ключевых ферментов ГАМК-ергической системы - ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т) и глутаматдекарбоксилазы (ГДК) [17].

Результаты исследования рассчитывали с применением стандартного статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc., №АХХR712D833214FAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Office Excell 2003». Нормальность распределения оценивали по критерию Shapiro-Wilk. Данные представлены в виде среднего значения. Достоверность различий между средними значениями определяли по критерию Стьюдента при нормальном распределении. В случае распределения, отличного от нормального, или анализа порядковых переменных использовали критерий U Mann-Whitney. Для сравнения независимых переменных в более чем двух выборках применяли дисперсионный анализ (ANOVA) при нормальном распределении или критерий Kruskal-Wallis для распределения, отличного от нормального. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия $p < 0,05$ (95%).

Результаты исследования и их обсуждение. Хроническая алкоголизация крыс приводила к стойким нарушениям энергетического обмена в головном мозге – к снижению содержания АТФ, АДФ и повышению АМФ на фоне гиперпродукции лактата и снижению малата и пирувата. Однако анаэробный гликолиз не компенсирует потребности клетки в макроэргах, замыкая порочный круг энергетического дефицита (табл. 1 и 2). Вследствие накопления недоокисленных продуктов гидролиза АТФ и других макроэргических соединений и продуктов гликолиза происходит избыточное образование протонов, которое приводит к развитию некомпенсированного метаболического ацидоза [2, 16, 18]. Назначение Ангиолина приводило к уменьшению содержания лактата на 51% и повышение малата на 73% и пирувата – на 33%, что свидетельствовало об интенсификации аэробных процессов в цикле Кребса (табл. 1). Интенсификация аэробных процессов под действием Ангиолина в мозге

животных, получавших длительно алкоголь, приводила к увеличению продукции макроэргических фосфатов. В головном мозге животных, получавших Ангиолин, повышался уровень АТФ на 22%, АДФ – на 5,7% при снижении уровня АМФ на 8,0% (табл. 2). Курсовое назначение Милдроната после 30-дневной алкогольной интоксикации привело к дальнейшему повышению уровня лактата по отношению к группе нелеченых животных ($p \leq 0,05$), при неизменном уровне малата и пирувата в головном мозге животных, что свидетельствовало об активации реакций анаэробного гликолиза (табл. 1).

Таблица 1

Влияние Ангиолина и Милдроната на показатели энергетического метаболизма в головном мозге крыс с 30-дневной алкогольной интоксикацией и последующим 14-дневным лечением

Группы животных	Лактат, мкмоль/г ткани	Малат, мкмоль/г ткани	Пируват, мкмоль/г ткани
Интакт (n=10)	2,10±0,06	0,48±0,03	0,85±0,04
Контроль (n=10)	4,70±0,16	0,37±0,02	0,60±0,03
Милдронат, 250 мг/кг (n=10)	5,69±0,30*	0,39±0,02	0,66±0,03
Ангиолин, 100 мг/кг (n=10)	2,32±0,16*1	0,64±0,03*1	0,80±0,04*1

Примечание: * - $P < 0,05$ по отношению к контрольной группе; 1- $P < 0,05$ по отношению к группе, получавшей милдронат в соответствующем режиме введения

Таблица 2

Влияние Ангиолина и Милдроната на показатели адениловых нуклеотидов в головном мозге крыс с 30-дневной алкогольной интоксикацией и последующим 14-дневным лечением

Группы животных	АТФ, мкмоль/г ткани	АДФ, мкмоль/г ткани	АМФ, мкмоль/г ткани
Интакт (n=10)	3,56±0,08	0,43±0,02	0,176±0,02
Контроль (n=10)	1,77 ±0,05	0,35±0,017	0,227±0,01
Милдронат, 250 мг/кг (n=10)	1,94±0,10	0,37±0,02	0,253±0,02
Ангиолин, 100 мг/кг (n=10)	3,19±0,12*1	0,42±0,02*	0,198±0,01*

Примечание: * - $P < 0,05$ по отношению к контрольной группе; 1- $P < 0,05$ по отношению к группе, получавшей милдронат.

В группе животных с ХАИ, получавших Милдронат, показатели адениловых нуклеотидов достоверно не отличались от аналогичных группы контроля, и были значительно ниже по сравнению со значениями группы, получавшей Ангиолин. Механизм энергомодулирующего действия Ангиолина сложен и до конца не изучен. В предыдущих исследованиях на моделях ишемического повреждения головного мозга миокарда установлено, что Ангиолин снижает ультраструктурные, молекулярные и биохимические признаки митохондриальной дисфункции, также он способен влиять на молекулярные HSP70/HIF-механизмы активирования малат-аспартатного шунта [2, 13].

На фоне хронической алкогольной интоксикации в головном мозге животных контрольной группы была выявлена значительная активация ГАМК-ергической системы, выражающаяся в повышении уровня ГДК и ГАМК-Т, а также снижении глутамата, ГАМК и глицина (табл. 3).

Таблица 3

Влияние Ангиолина и Милдроната на показатели системы тормозных нейромедиаторов в головном мозге крыс с 30-дневной алкогольной интоксикацией и последующим 14-дневным лечением

Группы животных	ГАМК, мкм/г ткани	Глутамат, мкм/г ткани	Глицин, мкм/г ткани	ГДК, мкм/г ткани/ч	ГАМК-Т, мкм/г ткани/ч
Интакт (n=10)	3,47±0,31	17,36±1,42	4,30±0,33	15,5±0,54	16,5±0,97
Контроль (n=10)	1,23±0,11	7,21±0,63	2,82±0,27	19,5±1,19	25,7±2,13
Милдронат, 250 мг/кг (n=10)	1,02±0,09	7,13±0,44	2,81±0,23	22,01±2,7	27,8±2,14
Ангиолин, 100 мг/кг (n=10)	3,168±0,41*1	15,33±1,03*1	4,23±0,36*1	16,2±1,0*1	17,3±0,54*1

Примечание: * - $P < 0,05$ по отношению к контрольной группе; 1- $P < 0,05$ по отношению к группе, получавшей милдронат.

Подобные изменения состояния ГАМК-ергической системы при хронической алкогольной интоксикации расценивают как компенсаторную активацию дополнительного шунта образования энергии в условиях торможения цикла Кребса. Так, торможение окисления α -кетоглутарата приводит к активации ГДК и превращению глутамата в ГАМК, а затем при активации ГАМК-Т – в янтарный полуальдегид, который, превращаясь в сукцинат, окисляется в цикле Кребса [2, 10].

Полученные данные не противоречат результатам других исследователей, которыми показано, что однократный прием этанола приводит к увеличению ГАМК и глицина в головном мозге, а длительная алкоголизация с последующей отменой этанола вызывает дефицит ГАМК, глицина, усиливает тревогу, страх, беспокойство и нарушения сна [10, 18]. В результате проведенного курса лечения Ангиолином в головном мозге животных с хронической

алкоголизацией происходила нормализация показателей ГАМК-ергической системы. В головном мозге животных, принимавших Ангиолин, наблюдалось повышение уровней ГАМК, глутамата и глицина на 157%, 112% и 51% соответственно по отношению к контролю и снижение ГДК и ГАМК-Т на 18% и 32% соответственно по отношению к контролю (табл. 3).

Назначение Милдроната не оказывало достоверного влияния на показатели ГАМК-ергической системы головного мозга в условиях алкогольной интоксикации.

Заключение

Хроническая алкогольная интоксикация в течение 30 суток приводит на 15 сутки отмены этанола к выраженному торможению окислительной продукции энергии, активации компенсаторных путей образования АТФ – гликолиза и шунта Робертса, которые, однако, не обеспечивают полностью потребность мозга в энергии и вызывают развитие лактат-ацидоза и дефицит нейротрансмиттерных аминокислот - ГАМК и глутамата, а также и глицина. Коррекция нарушений окислительного метаболизма Ангиолином вследствие хронической алкогольной интоксикации повышает активность собственных биоэнергетических процессов за счет «подключения» дополнительных шунтов энергетического метаболизма мозга и интенсификации аэробных реакций окисления субстрата, а также ограничивает активность шунта Робертса и, тем самым, «сохраняет» ресурсы ГАМК и глутамата. Полученные результаты демонстрируют позитивное влияние Ангиолина на энергетический метаболизм головного мозга после хронической алкогольной интоксикации, направленное на восстановление фонда макроэргов, за счет нормализации реакций в цикле Кребса и активации энергетически более «выгодных» шунтов энергии и являются экспериментальным обоснованием применения препарата в лечении алкогольной болезни.

Список литературы

1. Belenichev I. F. Snizhenie apopticheskoy gibeli neyronov SA1 zonyi gippokampa kryvis v usloviyah prenatalnoy hronicheskoy alkogolizatsii i na fone vvedeniya tserebrokurina i tiotsetama / I. F. Belenichev, A. A. Egorov, O. V. Spahi // Neyronauki: teoreticheskie i klinicheskie aspektyi. - 2012. - T.8, No.2. - S.145-151.
2. Belenichev I. F. Neyroproteksiya i neyroplastichnost / I. F. Belenichev, V. I. Cherniy, S. V. Pavlov [i dr] // - Kiev: Logos, - 2015. - 512 s.
3. Ivanets N. N. Primenenie Fenotropila u bolnyh hronicheskim alkogolizmom / N. N. Ivanets, V. I. Ahapkina // Tezisy dokladov XI Rossiyskogo natsionalnogo kongressa «Chelovek i lekarstvo». - 2004. -169 s.
4. Osyichenko A. S. Osobennosti statisticheskikh dannyh otravleniy alkogolem / A. S. Osyichenko, A. D. Donnika // Adv. curr. nat. sci. - 2011. - No.8. - S. 128-130.
5. Patent 2370492 RF, MPK C 07 D 413/00 (2006.01). Liziniy 3-metil-1,2,4-triazolil-5-tioatsetat, proyavlyayuschiy neyroprotektivnoe, nootropnoe, kardioprotektivnoe, endotelioprotektivnoe, protivovospalitelnoe, protivogipoksicheskoe deystvie i obladayuschiy nizkoy toksichnostyu / Mazur I.A., Belenichev I.F., Kolesnik Yu.M., Abramov A.V., Kucherenko L.I., Voloshin N.A., Chekman I.S., Gorchakova N.A.; - zayavitel i patentoobladatel OOO NPO «Farmatron». - No. 2007121014; zayavl. 04.06.07; opubl. 20.10.09, Byul. 29.
6. Patent 86668 Ukrayina, MPK C 07 D 249/08 (2009.01), A 61 K 31/4196, A 61 P 9/00, A 61 P 9/10 (2009.01), A 61 P 25/28 (2009.01). Liziniy 3-metil-1,2,4-triazolil-5-tioatsetat / Mazur I.A., Belenichev I.F., Kolesnik Yu.M., Abramov A.V., Kucherenko L.I., Voloshin M.A., Chekman I.S., Gorchakova N.O., zayavnik i patentovlasnik TOV NVO «Farmatron». - No. a200705865; zayavl. 25.05.07; opubl. 12.05.09, Byul. 9.
7. Petrov V. M. Vliyaniye mildronata na povedencheskie reaksii u kryvis, s prinuditelnoy alkogolizatsiey v usloviyah nizkogorya / V. M. Petrov, G. I. Gorohova, V.A. Lemeshenko [ta in.] // - Bishkek, -2010. - V. 10. - S. 111-116.
8. Petrov V. M. Vliyaniye alkogolya na morfo-funktsionalnyie izmeneniya v organizme i ih korrektsiya v usloviyah nizko- i vyisogorya (eksperimentalnoe issledovanie): Avtoref. diss. ... k.med.n.-Bishkek, - 2012 - 19 s.
9. Chekman I. S. Doklinicheskoe izuchenie spetsificheskoy aktivnosti potentsialnyh lekarstvennyh sredstv pervichnoy i vtornichnoy neyroproteksii / I. S. Chekman, I. F. Belenichev, E. A. Nagornaya // - Metodicheskie rekomendatsii GETs MZ Ukraini, Kiev: Yuston.-2016. - 80 s.
10. Ammendola A. Gender and peripheral neuropathy in chronic alcoholism: Aclinical-electroneurographic study / A. Ammendola, D. Gemini, S. Iannacone // Alcohol and Alcoholism. - 2010. - Vol. 35. - P. 368-371.
11. Belenichev I. F. Pharmacological modulation of apoptosis signaling in neurons of CA1-zone of hippocampus of rats with chronic alcohol intoxication / I. F. Belenichev, A. V. Abramov // Innovation Journal of Medical and Health Science. 2011.- №1. - P.12-16.
12. Belenichev I. F. Functional nitric oxide conjugate systems state/restored heart thiols of rats in modeling isadrine-pituitrin's myocardial infarction using metabolitotropic cardioprotector "Angiolin" / I. F. Belenichev, L. I. Kucherenko, E. A. Nagornaya [et al.] // International Journal of Basic and Clinical Pharmacology. - 2015. - Vol.4, №1. - P.1-5.
13. Handbook of Biochemistry and Molecular Biology, Fourth Edition / Roger L. Lundblad, Fiona Macdonald. - CRC Press, - 2010. - 1098 p.
14. Fulton T. Mechanisms of Neurodegeneration and Regeneration in Alcoholism / T. Fulton, K. Nixon // Alcohol and Alcoholism. - 2010. - Vol.44, № 2. - P.115-127.
15. Global status report on alcohol and health - 2015 ed. / World Health Organization, - 2015. - 354 p.
16. Manzo-Avalos S. Mitochondrial Effects of Alcohol Consumption / S. Manzo-Avalos, A. Saavedra-Molina // Int. J. Environ. Res. Public Health. - 2010. -Vol.7, №12. - P. 4281-4304.
17. Samokhvalov A. V. Alcohol use and addiction services in Ukraine / A. V. Samokhvalov, V. S. Pidkorytov, I. V. Linsky [et al.] // International Psychiatry. - 2009. - Vol. 6, № 1. - P.5-7.

Реферати**ФАРМАКОКОРЕКЦІЯ АНГІОЛІНОМ ПОРУШЕНЬ ЕНЕРГЕТИЧНОГО МЕТАБОЛІЗМУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ВНАСЛІДОК ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ****Беленічев І. Ф., Павлюк І. В., Кучеренко Л. І.**

Моделювання хронічної алкогольної інтоксикації протягом 30 діб шляхом щоденного внутрішньошлункового введення 4 г/кг 15% етанолу (10 днів), потім 6 г/кг 15% етанолу (10 днів) і потім 4 г/кг 15% етанолу (10 днів) у тварин контрольної групи (білі безпородні щури самці масою 160-180 г) призводить на 15 добу відміни етанолу до вираженого гальмування окисної продукції енергії, активації компенсаторних шляхів утворення АТФ-гліколізу і шунта Робертса, які не забезпечують повністю потребу мозку в енергії і викликають розвиток лактат-ацидозу і дефіцит нейротрансмітерних амінокислот - ГАМК і глутамату, а також і гліцину. Корекція порушень окисного метаболізму Ангіоліном (НВО «Фарматрон», Україна) (100 мг/кг, внутрішньошлунково) протягом 14 діб після алкоголізації підвищує активність власних біоенергетичних процесів і збільшує рівень АТФ і АДФ за рахунок інтенсифікації реакцій циклу Кребса, гальмує гліколіз, а також обмежує активність шунта Робертса і, тим самим, «зберігає» ресурси ГАМК і глутамату. Призначення референс-препарату Мілдронат (250 мг/кг) за аналогічної схемою достовірно не впливало на досліджувані показники енергетичного метаболізму головного мозку експериментальних тварин. Отримані результати експериментально обґрунтовують застосування Ангіоліну в комплексній терапії алкогольної хвороби з метою нормалізації енергетичного метаболізму головного мозку.

Ключові слова: хронічна алкогольна інтоксикація, головний мозок, енергетичний обмін, Ангіолін, Мілдронат.

Стаття надійшла 7.01.2017 р.

PHARMACOCORRECTION WITH ANGIOLIN OF ENERGY METABOLISM DISORDERS DUE TO CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION IN THE BRAIN OF RATS**Belenichev I. F., Pavlyuk I. V., Kucherenko L. I.**

Experimental chronic alcohol intoxication was caused by 30-days intragastric administration of 15% ethanol (4 g/kg, 10 days), then by administration of 15% ethanol, 6 g/kg (10 days) and then by administration of 25% ethanol (4 g/kg, 10 days) in white outbred male rats weighing 160-180 g. Chronic alcohol intoxication results on the 15th day of alcohol withdrawal in a pronounced inhibition of oxidative energy production, activation of compensatory pathways of ATP formation - glycolysis and Roberts shunt, which, however, do not supply to the full extent the brain with energy and cause the development of lactate acidosis and the deficiency of the neurotransmitter amino acids - GABA and glutamate, as well as glycine. Correction with Angiolin at a dose of 100 mg / kg (SPC «Pharmatron», Ukraine) of oxidative metabolism violation by intragastrical administration for 14 days after alcoholization increases the activity of own bioenergetic processes due to the "adding" of additional shunts of brain energy metabolism and intensification of aerobic reactions of substrate oxidation and it limits activity of Roberts shunt and thereby "retains" the resources of GABA and glutamate. Reference drug Mildronate administration in the same way in dose of 250 mg/kg did not affect significantly on studied energy metabolism parameters of experimental animals' brain. Received results experimentally ground the use of Angiolin in complex treatment of alcoholism with the aim of normalizing the energy metabolism of the brain.

Key words: chronic alcohol intoxication, brain, energy metabolism, Angiolin, Mildronate.

Рецензент Скрипніков А.М.

УДК 616.89-008.441.3-099:616.831-018.83]-085.014.4]-092.9:599.323.41

И. Ф. Беленічев, Т. В. Кучер, Н. В. Кузьо**Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье****МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОНОВ СА1 ЗОНЫ ГИППОКАМПА КРЫС ПОСЛЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТИОЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ**

Целью исследования была оценка влияния тиольных антиоксидантов (ТО) тиоцетама, гептрала и N-ацетилцистеина (АЦЦ) на морфофункциональные показатели и апоптоз нейронов СА-1 зоны гиппокампа у экспериментальных животных. Применение ТО приводило к достоверному увеличению концентрации нуклеиновых кислот, плотности нейронов, а также к достоверному уменьшению плотности и доли апоптотических нейронов. По степени влияния на морфофункциональные показатели нейронов и степень снижения плотности апоптотических нейронов тиоцетам достоверно превосходит, как референс-препарат пирарцетам, так и гептрал и АЦЦ. Полученные данные являются обоснованием для применения тиольных антиоксидантов в качестве нейропротекторов в комплексной терапии и профилактике хронической алкогольной интоксикации.

Ключевые слова: хроническая алкогольная интоксикация, нейроны СА1-зоны гиппокампа, нейроапоптоз, тиоцетам, гептрал, N-ацетилцистеин, пирарцетам.

Работа является фрагментом НИР «Молекулярно-биохимические механизмы формирования митохондриальной дисфункции нейронов головного мозга в условиях острой церебральной ишемии: новые мишени для нейропротекции», № гос. регистрации 0113U000797; 2013-2015 гг.

Развал СССР в 1991 году, который признан гуманитарной катастрофой планетарного масштаба, повлек за собой многократное увеличение потребление алкоголя и значительное увеличение смертности и инвалидизации трудоспособного населения стран постсоветского пространства, особенно России, Украины и Молдавии [17]. Все это вызывает тревогу и озабоченность у известных политиков, государственных деятелей и ученых и является актуальной