

## **ВЛИЯНИЕ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА И ТИОТРИАЗОЛИНА НА ПРОТЕОЛИЗ В ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В УСЛОВИЯХ ОТМЕНЫ ЭТАНОЛА**

**Ходос О.А.**

*Витебский государственный медицинский университет (210000, Беларусь, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27), e-mail: Olga.kh@tut.by*

Проведено исследование влияния препаратов этилметилгидроксипиридина сукцинат и тиотриазолин на интенсивность протеолиза в экстракте ткани больших полушарий головного мозга и мозжечке крыс в условиях отмены этанола после хронической алкогольной интоксикации. Активность протеиназ и их эндогенных ингибиторов в больших полушариях головного мозга и мозжечке крыс изучали спектрофотометрически. В качестве субстрата использовали N- $\alpha$ -бензоил-D,L-аргинин-пара-нитроанилид (БАПНА). Показано, что после хронической алкогольной интоксикации без осуществления фармакологической коррекции в ткани больших полушарий головного мозга и мозжечке крыс отмечается нарушение протеиназо-ингибиторного баланса и гистологической организации. Введение препаратов этилметилгидроксипиридина сукцинат и тиотриазолин нормализует активность протеолитических ферментов и их эндогенных ингибиторов в ткани больших полушарий головного мозга и мозжечка крыс, а также оказывает вазо- и нейропротекторное действие, что определяется их модулирующим влиянием на метаболизм в ткани головного мозга и состояние гемодинамики, снижает выраженность деструктивных изменений нейроцитов.

Ключевые слова: этанол, протеиназы, ингибиторы, этилметилгидроксипиридина сукцинат, тиотриазолин, головной мозг.

## **ETHYLMETHYLHYDROXYPYRIDINE SUCCINATE AND THIOTRIAZOLIN INFLUENCE ON PROTEOLYSIS IN BRAIN TISSUE AFTER CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION**

**Khodos O.A.**

*Vitebsk state medical university (210000, Belarus, Vitebsk, Frunze str. 27), e-mail: Olga.kh@tut.by*

The influence of ethylmethylhydroxypyridine succinate and thiotriazolin on proteolysis in brain tissue extracts (cerebral hemispheres and cerebellum tissue) in rats at withdrawal after chronic alcohol intoxication was studied. The activity of proteinases and their endogenous inhibitors in cerebral hemispheres and cerebellum tissue was studied spectrophotometrically. The substrate was N- $\alpha$ -benzoyl-D,L-arginine-p-nitroanilide (BAPNA). It was obtained that chronic alcohol intoxication is accompanied by disorders of the balance of activity of proteinases and their endogenous inhibitors and severe hemodynamic disorders in the brain microcirculatory bed, increase of metabolic and irreversible dystrophic disturbances of atrophic (kario- and cytopcnosis) and (kario- and cytolysis, karioheksis) necrotic character. Ethylmethylhydroxypyridine succinate and Thiotriazolin normalize activity of proteinases and their endogenous inhibitors in cerebral hemispheres and cerebellum tissue. Use of ethylmethylhydroxypyridine succinate and Thiotriazolin leads to decrease of destructive changes due to their vaso- and neuroprotective influence resulting from their positive effect on brain tissue metabolism and microcirculation.

Key words: ethanol, proteinases, inhibitors, ethylmethylhydroxypyridine succinate, thiotriazolin, brain.

**Актуальность.** Хроническая интоксикация этиловым спиртом способна приводить к активации некоторых протеолитических ферментов, что может выступать в качестве одного из механизмов развития дегенеративных изменений в ткани головного мозга [7]. С целью восстановления протеиназо-ингибиторного баланса целесообразно осуществление фармакологической коррекции [10]. В последние годы достаточно активно изучаются лекарственные средства этилметилгидроксипиридина сукцинат и тиотриазолин. Оба

лекарственных препарата являются антиоксидантами. Этилметилгидроксипиридина сукцинат ингибирует свободно-радикальные процессы окисления липидов, активизирует энергосинтезирующие функции митохондрий, стабилизирует биологические мембраны клеток и оказывает модулирующее влияние на активность мембраносвязанных ферментов и ионных каналов [3]. Тиотриазолин проявляет восстановительные свойства из-за наличия в его структуре тиогруппы. Благодаря этому данный препарат способен становиться акцептором электронов от активных форм кислорода, блокировать окислительный стресс, предотвращать гибель клеток путем предупреждения обратимой и необратимой модификации белковых молекул [2]. Однако способность этилметилгидроксипиридина сукцината и тиотриазолина оказывать влияние на активность трипсиноподобных и цистеиновых протеиназ в ткани головного мозга при отмене этанола после хронической алкогольной интоксикации остается недостаточно изученной.

**Целью** работы являлось изучение влияния этилметилгидроксипиридина сукцината и тиотриазолина на интенсивность протеолиза в больших полушариях головного мозга и мозжечке крыс при хронической алкогольной интоксикации на фоне отмены этанола.

**Материалы и методы.** В экспериментах использовали половозрелых самцов крыс линии Wistar, средняя масса которых составляла 360 г. Животных содержали на нормированном полноценном рационе в стандартных условиях специализированного vivария ЦНИЛ УО «Витебский государственный медицинский университет». Животных разделяли по степени мотивации потребления алкоголя с помощью теста «этанолового наркоза» путем однократного внутрибрюшинного введения 25%-ного раствора этанола [1]. Для эксперимента отбирали животных, предрасположенных к добровольному потреблению алкоголя. Хроническую алкогольную интоксикацию моделировали путем предоставления животным опытных групп 15%-ного раствора этанола *ad libitum* в качестве единственного источника питья, в течение первых трех недель концентрацию растворов этанола увеличивали от 5 до 15% [1; 9]. Животным контрольных групп в качестве источника питья предоставляли водопроводную воду. Длительность потребления животными раствора этанола составляла 29 недель, затем прекращали их доступ к этиловому спирту и заменяли раствор этанола на водопроводную воду. Введение лекарственных препаратов опытным группам крыс осуществлялось в хвостовую вену в следующих дозах: этилметилгидроксипиридина сукцинат – 10 мг/кг массы тела животного, тиотриазолин – 50 мг/кг массы тела животного. Контрольным группам животных внутривенно вводили эквивалентное количество физиологического раствора. Активность протеиназ и особенности гистологической организации головного мозга изучали через 1, 3 и 7 суток после отмены этанола.

Для исследования активности протеолитических ферментов и их эндогенных ингибиторов в больших полушариях головного мозга и мозжечке крыс использовали низкомолекулярный хромогенный субстрат N- $\alpha$ -бензоил-D,L-аргинин-пара-нитроанилид (БАПНА). Для определения активности трипсиноподобных протеиназ и их эндогенных ингибиторов в качестве базовых методик использовались методы, описанные Erlanger B. [6], а также методики, предложенные Хватовым Т.А. и соавт. и Карягиной И.Ю. и соавт. [4; 5]. Для исследования активности цистеиновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов применяли метод Lenney J.F. [8]. Указанные методики были разработаны авторами для исследования протеолиза в сыворотке крови, поэтому они были адаптированы нами для изучения активности протеиназ и их эндогенных ингибиторов в экстрактах ткани головного мозга крыс. Статистическую обработку результатов проводили непараметрическими методами (тесты Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса, применяли поправку Бонферрони).

Для изучения гистологической структуры головной мозг фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине, и, после стандартной проводки, изготавливали гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином и по Ниссию. Структурную организацию в срезах коры головного мозга экспериментальных животных изучали микроскопически при увеличении  $\times 10$ , 20, 40, 100, 200, 400.

**Результаты и обсуждение.** Проведенные нами исследования показали, что через 1 сутки после прекращения доступа животных к раствору этанола без применения фармакологической коррекции активность трипсиноподобных протеиназ в экстракте ткани больших полушарий головного мозга увеличилась по сравнению с контролем на 94,59% ( $p=0,0042$ ), а в мозжечке – на 88,01% ( $p=0,0066$ ), таблица 1. Через 3 и 7 суток данный показатель не отличался от контрольных значений как в экстракте ткани больших полушарий головного мозга ( $p=0,4750$ ,  $p=0,1985$ ), так и мозжечка ( $p=0,5677$  и  $p=0,1160$ ). Активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ в экстрактах ткани больших полушарий головного мозга через 1 сутки после прекращения доступа к раствору этанола по отношению к контролю уменьшалась на 20,55% ( $p=0,0027$ ), через 3 суток снижалась на 23,32% ( $p=0,0042$ ), а через 7 суток – на 25,69% ( $p=0,0027$ ). В экстрактах мозжечка активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ через 1 сутки снижалась на 9,41% ( $p=0,0027$ ), тогда как через 3 и 7 суток не отличалась от контроля ( $p=0,0222$  и  $p=0,1160$ ).

**Таблица 1 – Активность протеиназ и их эндогенных ингибиторов в экстракте ткани больших полушарий головного мозга и мозжечке крыс после хронической алкогольной интоксикации**

| Показатель   | Контрольная группа | 1 сутки после отмены этанола | 3 суток после отмены этанола | 7 суток после отмены этанола |
|--|--------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>Большие полушария головного мозга</b>                                       |                    |                              |                              |                              |
| Активность трипсиноподобных протеиназ, нмоль/ч·мг белка                        | 50,604             | 98,472*                      | 56,925                       | 44,245                       |
|  | (42,013 – 68,243)  | (77,794– 128,230)            | (40,362– 87,339)             | (38,607– 55,843)             |
| Активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ, нмоль/с·мг белка | 0,488              | 0,388*                       | 0,374*                       | 0,363*                       |
|  | (0,429 – 0,508)    | (0,352 – 0,403)              | (0,353 – 0,401)              | (0,343 – 0,392)              |
| Активность цистеиновых протеиназ, нмоль/ч·мг белка                             | 18,737             | 31,395                       | 32,293*                      | 22,773                       |
|  | (14,844 – 21,822)  | (21,482 – 38,951)            | (22,969–46,032)              | (6,240 – 57,180)             |
| Активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ, нмоль/ч·мг белка      | 20,736             | 19,391                       | 15,557                       | 24,335                       |
|  | (15,545 – 29,109)  | (9,290 – 45,069)             | (7,589 – 28,176)             | (17,804– 31,662)             |
| <b>Мозжечок</b>  |                    |                              |                              |                              |
| Активность трипсиноподобных протеиназ, нмоль/ч·мг белка                        | 35,054             | 65,908*                      | 34,709                       | 28,367                       |
|  | (25,079 – 49,423)  | (52,100 – 87,900)            | (27,315– 54,254)             | (24,398– 33,957)             |
| Активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ, нмоль/с·мг белка | 0,498              | 0,451*                       | 0,444                        | 0,481                        |
|  | (0,478 – 0,549)    | (0,415 – 0,467)              | (0,421 – 0,488)              | (0,433 – 0,509)              |
| Активность цистеиновых протеиназ, нмоль/ч·мг белка                             | 28,243             | 37,782                       | 32,486                       | 27,918                       |
|  | (22,914 – 35,898)  | (28,656 – 50,073)            | (25,546– 39,434)             | (23,326– 34,497)             |
| Активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ, нмоль/ч·мг белка      | 26,964             | 21,099                       | 24,316                       | 22,834                       |
|  | (19,725 – 31,066)  | (9,836 – 25,319)             | (20,366– 30,339)             | (13,942– 27,048)             |

Данные представлены в виде медианы (-95%– +95%) – доверительный интервал.

\* – статистически значимые различия показателей по отношению к контролю.

Активность кислых лизосомальных цистеиновых протеиназ не отличалась от контроля через 1 сутки после отмены этанола ( $p=0,0222$ ), через 3 суток увеличивалась на 72,34% ( $p=0,0042$ ), а через 7 суток устанавливалась на уровне контроля ( $p=0,2530$ ). В экстрактах мозжечка активность цистеиновых протеиназ не отличалась от контроля во все сроки отмены этанола ( $p=0,1480$ ). Активность эндогенных ингибиторов кислых

лизосомальных цистеиновых протеиназ не изменялась в ткани больших полушарий головного мозга ( $p=0,2546$ ) и мозжечке ( $p=0,1436$ ) ни в один из сроков отмены этанола.

Нарушение протеиназо-ингибиторного баланса может являться одним из механизмов повреждения ткани головного мозга при алкогольной интоксикации и отмене этанола. Для того чтобы оценить повреждения головного мозга при указанном состоянии, мы провели исследование его гистологической структуры. При изучении гистологических срезов головного мозга было обнаружено, что отмена этанола после хронической алкогольной интоксикации сопровождается глубокими гемодинамическими нарушениями в микроциркуляторном русле головного мозга, нарастанием в динамике метаболических (снижение содержания в нейронах вещества Ниссля) и необратимых дистрофических изменений атрофического (карио- и цитопикноз) и некротического (карио- и цитоллизис, кариорексис) характера.

Таким образом, при отмене этанола после хронической алкогольной интоксикации в ткани больших полушарий головного мозга и мозжечке отмечается нарушение протеиназо-ингибиторного баланса и гистологической организации, что может служить основанием для применения фармакологической коррекции.

При проведении фармакологической коррекции с помощью препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината и тиотриазолин активность трипсиноподобных протеиназ в экстрактах ткани больших полушарий головного мозга и мозжечка стабилизировалась до уровня контроля во все сроки отмены этанола. Введение этилметилгидроксипиридина сукцината нормализовало активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ на уровне контрольных значений в больших полушариях головного мозга и в мозжечке крыс в изучаемые сроки отмены этанола, таблица 2. После применения препарата тиотриазолин активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ в больших полушариях головного мозга крыс через 1 сутки после отмены этанола не отличалась от контроля ( $p=0,3173$ ), через 3 суток увеличивалась на 16,59% ( $p=0,0066$ ), через 7 суток происходила нормализация данного показателя до контрольного уровня ( $p=0,0222$ ). Активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ в ткани мозжечка после введения тиотриазолина стабилизировалась на уровне контрольных значений через 1, 3 и 7 суток после отмены этанола ( $p=0,4750$ ,  $p=0,1531$ ,  $p=0,3173$ ).

**Таблица 2 – Активность протеиназ и их эндогенных ингибиторов в экстракте ткани больших полушарий головного мозга и мозжечке крыс после хронической алкогольной интоксикации на фоне проведения фармакологической коррекции**

| Показатель   | Контроль-<br>ная группа | 1 сутки<br>после<br>отмены<br>этанол+<br>этилметил-<br>гидрокси-<br>пиридина<br>сукцинат | 1 сутки<br>после<br>отмены<br>этанол+<br>тиотриа-<br>золин | 3 суток<br>после<br>отмены<br>этанол+<br>этилметил-<br>гидрокси-<br>пиридина<br>сукцинат | 3 суток<br>после<br>отмены<br>этанол+<br>тиотриа-<br>золин | 7 суток<br>после<br>отмены<br>этанол+<br>этилметил-<br>гидрокси-<br>пиридина<br>сукцинат | 7 суток<br>после<br>отмены<br>этанол+<br>тиотриа-<br>золин |
|--|-------------------------|--|--|--|--|--|--|
| <b>Большие полушария головного мозга</b>   |                         |  |  |  |  |  |  |
| Активность<br>трипсино-<br>подобных<br>протеиназ,<br>нмоль/ч·мг<br>белка                                   | 50,604                  | 71,833   | 62,151   | 55,585   | 72,636   | 40,945   | 63,544   |
|  | (42,013 –<br>68,243)    | (50,423–<br>85,352)  | (50,067–<br>73,5499)                                       | (35,210–<br>86,919)  | (66,012–<br>81,261)  | (27,839–<br>56,911)  | (47,222–<br>78,437)  |
| Активность<br>эндогенных<br>ингибито-<br>ров<br>трипсино-<br>подобных<br>протеиназ,<br>нмоль/с·мг<br>белка | 0,488                   | 0,425  | 0,427  | 0,395  | 0,569*   | 0,439  | 0,547  |
|  | (0,429 –<br>0,508)      | (0,375–<br>0,459)  | (0,394–<br>0,498)  | (0,346–<br>0,438)  | (0,519–<br>0,637)  | (0,374–<br>0,486)  | (0,495–<br>0,592)  |
| Активность<br>цистеино-<br>вых<br>протеиназ,<br>нмоль/ч·мг<br>белка  | 18,737                  | 37,093*  | 42,787*  | 32,087*  | 19,208   | 22,751   | 29,863   |
|  | (14,844 –<br>21,822)    | (23,894–<br>58,540)  | (27,829–<br>53,317)  | (26,140–<br>49,384)  | (3,314–<br>61,188)   | (9,667–<br>43,000)   | (16,632–<br>38,844)  |
| Активность<br>эндогенных<br>ингибито-<br>ров<br>цистеино-<br>вых<br>протеиназ,<br>нмоль/ч·мг<br>белка      | 20,736                  | 31,816   | 25,696   | 26,998   | 22,770   | 25,426   | 36,937   |
|  | (15,545 –<br>29,109)    | (28,767–<br>34,594)  | (20,682–<br>30,096)  | (17,210–<br>36,776)  | (12,552–<br>34,892)  | (16,023–<br>37,075)  | (21,642–<br>42,898)  |
| <b>Мозжечок</b>  |                         |  |  |  |  |  |  |
| Активность<br>трипсино-<br>подобных<br>протеиназ,<br>нмоль/ч·мг<br>белка                                   | 35,054                  | 33,535   | 32,595   | 29,979   | 29,823   | 34,044   | 27,274   |
|  | (25,079 –<br>49,423)    | (22,929–<br>48,333)  | (22,139–<br>37,225)  | (20,460–<br>39,615)  | (22,551–<br>37,592)  | (20,472–<br>44,981)  | (19,279–<br>43,796)  |
| Активность<br>эндогенных<br>ингибито-<br>ров<br>трипсино-<br>подобных<br>протеиназ,<br>нмоль/с·мг<br>белка | 0,498                   | 0,451  | 0,491  | 0,423  | 0,538  | 0,487  | 0,533  |
|  | (0,478 –<br>0,549)      | (0,412–<br>0,486)  | (0,428–<br>0,548)  | (0,382–<br>0,482)  | (0,506–<br>0,577)  | (0,457–<br>0,534)  | (0,499–<br>0,562)  |
| Активность<br>цистеино-<br>вых<br>протеиназ,<br>нмоль/ч·мг<br>белка  | 28,243                  | 30,031   | 32,808   | 26,073   | 32,559   | 25,896   | 36,961   |
|  | (22,914 –<br>35,898)    | (25,546–<br>32,829)  | (18,245–<br>43,252)  | (18,362–<br>36,114)  | (25,457–<br>36,948)  | (19,665–<br>33,423)  | (25,237–<br>44,804)  |

|   |                             |                            |                            |                            |                            |                            |                            |
|---|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Активность эндогенных ингибиторов цистеиновых протеиназ, нмоль/ч·мг белка | 26,964<br>(19,725 – 31,066) | 24,163<br>(18,507– 29,731) | 29,416<br>(25,139– 37,298) | 29,660<br>(22,511– 37,136) | 23,317<br>(14,814– 29,525) | 30,906<br>(21,391– 37,186) | 26,312<br>(15,117– 34,178) |
|---|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|

Данные представлены в виде медианы (-95%– +95%) – доверительный интервал.

\* – статистически значимые различия показателей по отношению к контролю.

При использовании этилметилгидроксипиридина сукцината активность кислых лизосомальных цистеиновых протеиназ в больших полушариях головного мозга через 1 сутки после отмены этанола увеличивалась на 97,96% ( $p=0,0023$ ) в сравнении с контролем, через 3 суток – на 71,24% ( $p=0,0011$ ), а через 7 суток не отличалась от контроля ( $p=0,4452$ ). После введения препарата Тиотриазолин активность цистеиновых протеиназ в ткани больших полушарий головного мозга через 1 сутки после отмены этанола увеличивалась на 128,35% ( $p=0,0011$ ), а через 3 ( $p=0,8356$ ) и 7 суток ( $p=0,0512$ ) стабилизировалась до уровня контрольных значений. В мозжечке активность цистеиновых протеиназ после фармакологической коррекции с помощью этилметилгидроксипиридина сукцината и тиотриазолина соответствовала контролю во все сроки отмены этанола ( $p=0,4694$ ).

Активность эндогенных ингибиторов кислых лизосомальных цистеиновых протеиназ в ткани больших полушарий головного мозга ( $p=0,2546$ ) и мозжечка ( $p=0,1436$ ) не отличалась от контроля как при разных сроках отмены этанола, так и при использовании фармакологической коррекции.

Таким образом, использование этилметилгидроксипиридина сукцината и тиотриазолина способствовало восстановлению протеиназо-ингибиторного баланса в ткани больших полушарий головного мозга и мозжечке крыс при хронической алкогольной интоксикации на фоне отмены этанола. Этилметилгидроксипиридина сукцинат нормализует активность трипсиноподобных протеиназ и их эндогенных ингибиторов в ткани больших полушарий головного мозга и мозжечке крыс до уровня контрольных значений во все изученные сроки отмены этанола, при этом приводит к стабилизации активности цистеиновых протеиназ больших полушарий головного мозга только к 7 суткам. Тиотриазолин стабилизирует активность эндогенных ингибиторов трипсиноподобных протеиназ в ткани больших полушарий головного мозга крыс до уровня контрольных значений через 7 суток после отмены этанола, устраняет дисбаланс активности цистеиновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов через 3 суток, тогда как в ткани мозжечка нормализует все исследуемые показатели через 1 сутки после отмены этанола. Таким

образом, исходя из полученных результатов, необходимо отметить, что этилметилгидроксипиридина сукцинат по сравнению с тиотриазолином обладает более высокой эффективностью в нормализации протеиназо-ингибиторного баланса в ткани головного мозга при хронической алкогольной интоксикации на фоне отмены этанола.

Стабилизирующее действие этилметилгидроксипиридина сукцината на протеолиз, видимо, можно объяснить способностью данного препарата к ингибированию свободно-радикальных процессов. Этиловый спирт и его метаболит ацетальдегид активизируют процессы перекисного окисления липидов, что способствует повреждению мембран лизосом и высвобождению протеиназ. Регулирующее действие препарата тиотриазолин на интенсивность протеолиза может быть обусловлено способностью препарата к предотвращению модификации молекул протеинов, так как, конкурируя за супероксидный радикал с цистеиновыми и метиониновыми фрагментами белков биологических мембран, он предотвращает гибель клеток [2].

При изучении гистологической структуры головного мозга было обнаружено, что применение этилметилгидроксипиридина сукцината сопровождалось положительным его воздействием на состояние сосудов микроциркуляторного русла и метаболизм клеток, что выражалось, главным образом, в нормализации сосудистого тонуса с исчезновением участков спазмирования сосудов, оптически пустых капилляров, уменьшении степени периваскулярного отека уже к исходу 1 суток после его введения. По сравнению с группой животных, которым препарат не вводили, увеличивалось количество клеток с явлениями компенсаторно-приспособительного характера. Это выражалось в увеличении количества гипертрофированных нейроцитов, утолщении их отростков, а также увеличении количества клеток с высоким содержанием тигроида, что может свидетельствовать о стимулирующем действии этилметилгидроксипиридина сукцината на процессы метаболизма в нервной ткани и повышении уровней энергетического и пластического обмена в клетках.

Введение тиотриазолина после хронической алкогольной интоксикации на фоне отмены этанола способствовало уменьшению выраженности в нейроцитах дистрофически-атрофических и дистрофически-некротических изменений. На фоне диффузного поражения ткани головного мозга уменьшалось количество клеток с явлениями кариопикноза, кариорексиса, карио- и цитолизиса, количество клеток-«теней» и мест выпадения клеток, увеличивалось количество гипертрофированных и гиперхромных нейроцитов.

Данные результаты свидетельствуют о том, что этилметилгидроксипиридина сукцинат и тиотриазолин при хронической алкогольной интоксикации на фоне отмены этанола способны нормализовать активность протеолитических ферментов и их эндогенных ингибиторов в ткани больших полушарий головного мозга и мозжечка, а также оказывать

положительное воздействие на гистологическую структуру головного мозга, однако этилметилгидроксипиридина сукцинат проявляет несколько более высокую эффективность в нормализации исследуемых показателей.

### **Выводы**

1. При хронической алкогольной интоксикации в условиях отмены этанола происходит нарушение протеиназо-ингибиторного баланса в ткани больших полушарий головного мозга и мозжечка.

2. Этилметилгидроксипиридина сукцинат и тиотриазолин при хронической алкогольной интоксикации на фоне отмены этанола способствуют нормализации активности протеиназ и их эндогенных ингибиторов в ткани больших полушарий головного мозга и мозжечке крыс, а также снижают выраженность деструктивных изменений нейроцитов, повышают в них содержание вещества Ниссля, оказывают вазо- и нейропротекторное действие на ткань головного мозга.

3. Этилметилгидроксипиридина сукцинат по сравнению с тиотриазолином обладает более высокой эффективностью в нормализации протеиназо-ингибиторного баланса в ткани головного мозга при хронической алкогольной интоксикации в условиях отмены этанола.

### **Список литературы**

1. Буров Ю.В., Ведерникова Н.Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. – М. : Медицина, 1985. – 240 с.
2. Визир В.А. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике. – Запорожье, 2006. – 36 с.
3. Воронина Т.А. Отечественный препарат нового поколения мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. – М., 2004. – 21 с.
4. Карягина И.Ю. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ,  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -макроглобулина в гастроэнтерологической клинике / И.Ю. Карягина, Р.А. Зарембский, М.Д. Балябина // Лабораторное дело. – 1990. – № 2. – С. 10–13.
5. Хватов В.Б., Белова Т.А. Ускоренный метод определения основных ингибиторов протеиназ в плазме крови человека : метод. рекомендации. – М., 1981. – 27 с.
6. Erlanger B.F. The preparation and properties of two new chromogenic substrates of trypsin / B.F. Erlanger, N. Kokowsky, M. Cohen // Arch Biochem. Biophys. – 1961. – Vol. 95. – № 2. – P. 271-278.
7. Han J.Y. Ethanol Induces Cell Death by Activating Caspase-3 in the Rat Cerebral Cortex // Molecules and Cells. – 2005. – Vol. 20. – № 2. – P. 189–195.

8. Lenney J.F. Thermostable endogenous inhibitors of cathepsins B and H // Eur J Biochem. – 1979. – Vol. 101. – № 1. – P. 153–161.
9. Museridze D.P. Metabolic Activity of Cells in Brain Cortex after Alcohol Intoxication and Correction of Changes with Dolivin / D.P. Museridze, T.V. Sanikidze, I.K. Svanidze // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2006. – Vol. 142. – № 3. – P. 283–285.
10. Nakashima K. Leucine suppresses myofibrillar proteolysis by down-regulating ubiquitin-proteasome pathway in chick skeletal muscles / K. Nakashima, A. Ishida, M. Yamazaki // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2005. – Vol. 336. – № 2. – P. 660–667.

**Рецензенты:**

Питкевич Эдуард Сергеевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой лечебной физкультуры и спортивной медицины УО «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова», г. Витебск.

Субботин Александр Михайлович, д.б.н., первый проректор УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины», г. Витебск.