

## СРАВНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ МЕКСИДОЛА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Воронков А.В., Поздняков Д.И., Хури Е.И., Рыбалко А.Е.

*Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет, Пятигорск, e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru*

---

Проведено исследование, посвященное сравнительной оценке антиоксидантной активности мексидола при повреждениях головного мозга различного генеза в эксперименте. В качестве моделей повреждения головного мозга использовались: модель правосторонней окклюзии средней мозговой артерии (метод пережигания под местом пересечения с обонятельным трактом) и модель черепно-мозговой травмы. В результате проведенного исследования установлено, что оба рассмотренных в работе состояния сопровождаются развитием оксидативного стресса, сопровождаемого повышением содержания прооксидантов (малоновый диальдегид и диеновые конъюгаты) и снижением активности ферментов эндогенной антиоксидантной системы (каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы). Применение мексидола в обоих случаях и практически в равной степени способствовало восстановлению про/антиоксидантного баланса, при этом наблюдалось как снижение образования продуктов окисления, так и повышение активности системы антиоксидантной защиты.

---

Ключевые слова: мексидол, ишемия головного мозга, черепно-мозговая травма, антиоксиданты.

## COMPARISON OF MEXIDOL ANTIOXIDANT ACTIVITY OF VARIOUS GENESIS BRAIN DAMAGE IN EXPERIMENT

Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Khoury E.I., Rybalko A.E.

*Pyatigorsk medical and pharmaceutical Institute-a branch of federal state educational institution of higher education "Volograd state medical University, Pyatigorsk, e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru*

---

Conducted a study on comparative evaluation of antioxidant activity of mexidol in the brain damage of different genesis in the experiment. As models of brain damage were used: the model of right-sided occlusion of the middle cerebral artery (method of burning under the place of intersection with olfactory tract) and the model of traumatic brain injury. In result of the conducted research determined that both the investigated conditions are accompanied by development of oxidative stress, accompanied by elevated levels of pro-oxidants (malonic dialdehyde and diene conjugates) and decreased activity of enzymes of the endogenous antioxidant system (catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase). The use of mexidol in both cases, and almost equally contributed to the restoration of the pro/antioxidant balance was observed as a decrease in the formation of oxidation products and increased activity of the antioxidant defense system.

---

Keywords: mexidol, cerebral ischemia, traumatic brain injury, antioxidants.

Окислительный стресс является базовым патофизиологическим механизмом повреждения головного мозга [8]. Гиперпродукция реакционно-активных свободных радикалов кислорода (РФК) сопровождается нарушением работы важных редокс-чувствительных ферментных систем, ДНК, мембранных рецепторов, ионных каналов, фосфолипидов мембран, а также активации каспазного механизма апоптоза [4,10]. Исходя из существенной роли окислительного стресса в патогенезе повреждения головного мозга, важным защитным механизмом от окислительного повреждения является активация эндогенной антиоксидантной защиты [4–12]. Системы антиоксидантной защиты клетки могут быть классифицированы на ферментативные и неферментативные. Существует

несколько ферментативных антиоксидантов, которые преобразуют РФК ( $O_2^{\cdot-}$ ,  $\cdot OH$ ) в менее токсичные соединения. Примерами таких систем могут служить: супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГП), каталаза. В совокупности эти ферменты обеспечивают первую линию обороны от действия  $O_2^{\cdot-}$  и  $\cdot OH$  [7].

Медь-цинк зависимая супероксиддисмутаза (CuZn-СОД, СОД1) обеспечивает систему защиты от окислительного стресса путем усиления дисмутации  $O_2^{\cdot-}$  в  $O_2$  и  $H_2O_2$ . Литературные данные показывают, что гиперэкспрессия СОД1 предотвращает нейрональную гибель в области СА1 гиппокампа. Однако чрезвычайно короткий период полураспада СОД1 в циркулирующей крови затрудняет использование ферментной терапии при повреждениях головного мозга [5,7].

Глутатионпероксидаза – еще один важный фермент эндогенной антиоксидантной защиты. В некоторых исследованиях показано, что ГП обеспечивает большую защиту от окислительного стресса, чем СОД. Экспрессия ГП, так же как и СОД, обеспечивает нейропротекторный эффект [11,12].

Каталаза, мембраносвязанный фермент, является важным элементом поддержания внутриклеточной концентрации восстановленного глутатиона и играет решающую роль в нейтрализации свободных радикалов [9]. Данные об изменении активности каталазы при повреждениях головного мозга носят противоречивый характер. С одной стороны, отмечается снижение уровня каталазы, а с другой, ее повышение [4,12].

Таким образом, исходя из высокой роли ферментов эндогенной антиоксидантной защиты в нейропротекции, применение средств, повышающих их активность, можно считать одной из основных стратегий фармакотерапии заболеваний, сопряженных с нейродефицитным синдромом [5]. Одной из таких групп препаратов являются антиоксиданты – производные 3-оксипиридина, среди которых выделяется отечественный препарат с поливалентным механизмом действия – мексидол [1]. Особое место мексидол занимает в терапии заболеваний, сопровождающихся нейродегенеративными изменениями в головном мозге, в частности при острых нарушениях мозгового кровообращения [1] и черепно-мозговой травме [2]. Поэтому целью данного исследования явилась сравнительная оценка антиоксидантной активности мексидола на фоне ишемии головного мозга и при черепно-мозговой травме.

### **Материалы и методы**

Исследование выполнено на 60 крысах – самцах линии Wistar. Повреждение головного мозга воспроизводили на 2-х экспериментальных моделях. Первая модель – правосторонняя окклюзия средней мозговой артерии (ОПСМА) предполагает ишемическое повреждение мозговой ткани, по типу ишемического инсульта. Вторая – модель черепно-

мозговой травмы (ЧМТ) опосредует травматическое повреждение головного мозга. Соответственно этому данное исследование было разделено на 2 серии экспериментов. В 1-й серии проводили оценку влияния мексидола на состояние про/антиоксидантного равновесия на модели ОПСМА. Во 2-й оценивали аналогичные 1-й серии параметры, но на модели ЧМТ. В каждой серии исследований были сформированы следующие экспериментальные группы (n=10 каждая группа) животных: ложнооперированная группа крыс (Л/О), группа животных негативного контроля (НК) и крысы, получавшие *peros*мексидол (ФАРМАСОФТ, Россия) в дозе 30 мг/кг [3]. ОПСМА воспроизводили под местом пересечения средней мозговой артерии с обонятельным трактом методом коагуляции. Оперативное вмешательство проводили под хлоралгидратной анестезией (350мг/кг). На предварительно депилированной коже (участок 2см<sup>2</sup> ниже и правее глаза) делали надрез. Затем разделяли мышцы, удаляли отросток скуловой кости. Специально сконструированным бором делали трепанационное отверстие в черепной коробке над местом пересечения средней мозговой артерии с обонятельным трактом. Затем с использованием десмокоагулятора собственной конструкции осуществляли коагуляцию (пережигание) средней мозговой артерии, под местом ее пересечения с обонятельным трактом. ЧМТ моделировали методом свободного падения груза массой 150 г с высоты 50 см. По истечении 3-х суток при моделировании ОПСМА и 7-ми суток при моделировании ЧМТ животных декапитировали под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг), извлекали головной мозг. В гомогенате головного мозга определяли содержание диеновых конъюгатов – ДК [В.Б Гаврилов,1983] и малонового диальдегида – МДА [И.Д. Стальная, 1977]. В постъядерной фракции головного мозга крыс оценивали активность ферментов эндогенной антиоксидантной защиты (АОЗ): супероксиддисмутазы (СОД) [В.Н Чумаков,1977], глутатионпероксидазы (ГП) [Pierce, S,1978] и каталазы [М.А. Королюк, 1988].

Результаты опытов обрабатывали методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США для операционной системы Windows). Вычисляли среднее значение и стандартную ошибку среднего значения ( $M \pm m$ ). Полученные данные проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения данных для сравнения средних использовали t-критерий Стьюдента. При ненормальном распределении результатов эксперимента дальнейшую статистическую обработку данных проводили с использованием U-критерия Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при ( $p < 0,05$ ).

### **Результаты и обсуждение**

При ишемическом повреждении головного мозга у крыс группы негативного

контроля по сравнению с ложнооперированными животными отмечено повышение содержания МДА и ДК (рис. 1) на 163 % ( $p<0,05$ ) и 165,5 % ( $p<0,05$ ) соответственно. Также у НК группы крыс в результате ОПСМА снизилась активность ферментов эндогенной антиоксидантной защиты (рис. 2, рис.3): СОД – в 16,3 раза ( $p<0,05$ ), ГП – в 6,5 раза ( $p<0,05$ ), каталазы – в 5,8 раза ( $p<0,05$ ).

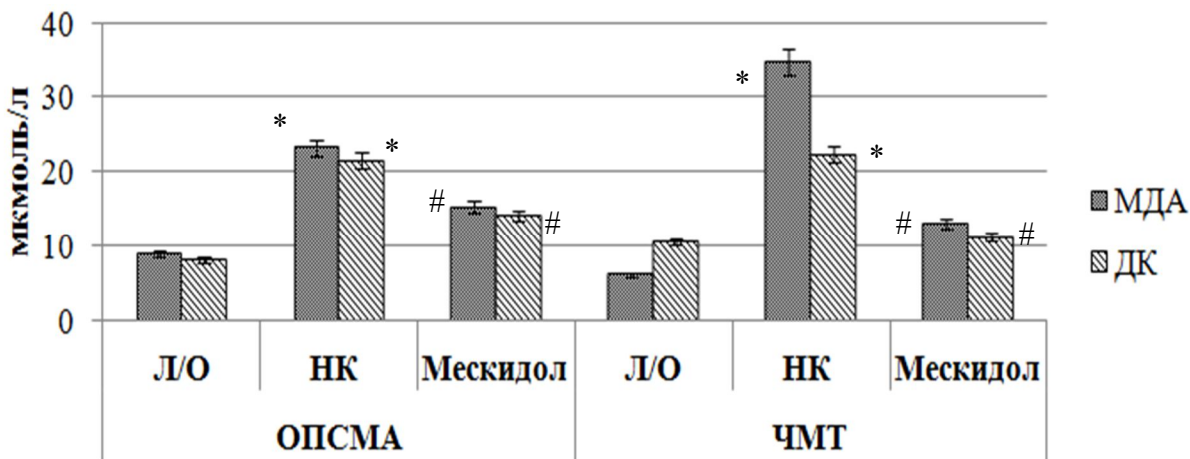


Рис. 1. Влияние мексидола на процесс накопления в ткани головного мозга крыс малонового диальдегида и диеновых конъюгатов при ОПСМА и ЧМТ

Примечание:

\* – статистически значимо относительно группы ложнооперированных животных ( $p<0,05$ ),

# – статистически значимо относительно группы крыс негативного контроля ( $p<0,05$ ).

В условиях ишемии головного мозга применение мексидола способствовало восстановлению про/антиоксидантного баланса, что подтверждается снижением содержания МДА и ДК у крыс, получавших мексидол, по отношению к НК группе животных на 52,6 % ( $p<0,05$ ) и 54 % ( $p<0,05$ ) соответственно. Также на фоне применения мексидола у крыс с ОПСМА увеличилась (относительно группы крыс негативного контроля) активность СОД в 15,5 раза ( $p<0,05$ ), ГП – в 4,2 ( $p<0,05$ ) раза и каталазы – в 3,1 ( $p<0,05$ ) раза.

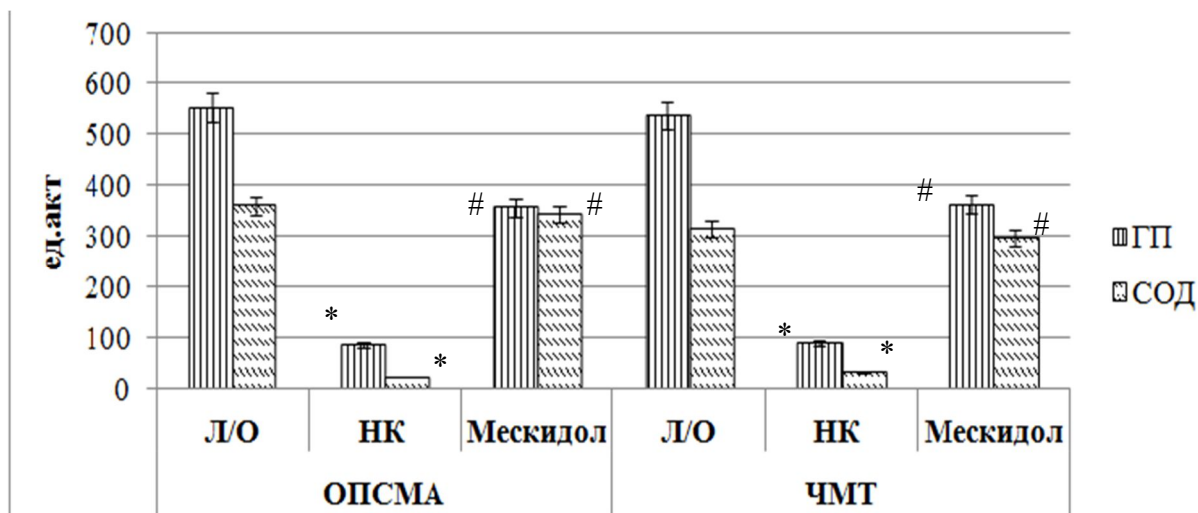


Рис. 2. Влияние мексидола на активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в ткани головного мозга крыс при ОПСМА, и ЧМТ

Примечание:

\* – статистически значимо относительно группы ложнооперированных животных ( $p < 0,05$ ),  
# – статистически значимо относительно группы крыс негативного контроля ( $p < 0,05$ ).

Экспериментально смоделированная черепно-мозговая травма привела к развитию у крыс явления оксидативного стресса, что выражается в снижении активности ферментов эндогенной антиоксидантной защиты и повышении содержания МДА и ДК. у данной группы крыс относительно ложнооперированных животных. Так, у крыс с ЧМТ и без фармакологической поддержки концентрация МДА и ДК (рис.1) превысила аналогичные значения Л/О группы животных в 5,7( $p < 0,05$ ) раза и 112,4 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, активность ферментов СОД, ГП (рис. 2) и каталазы (рис. 3) у крыс НК группы была соответственно ниже, чем у ложнооперированных животных в 10,5 ( $p < 0,05$ ) раза, 6 ( $p < 0,05$ ) раз и 4,4 раза.

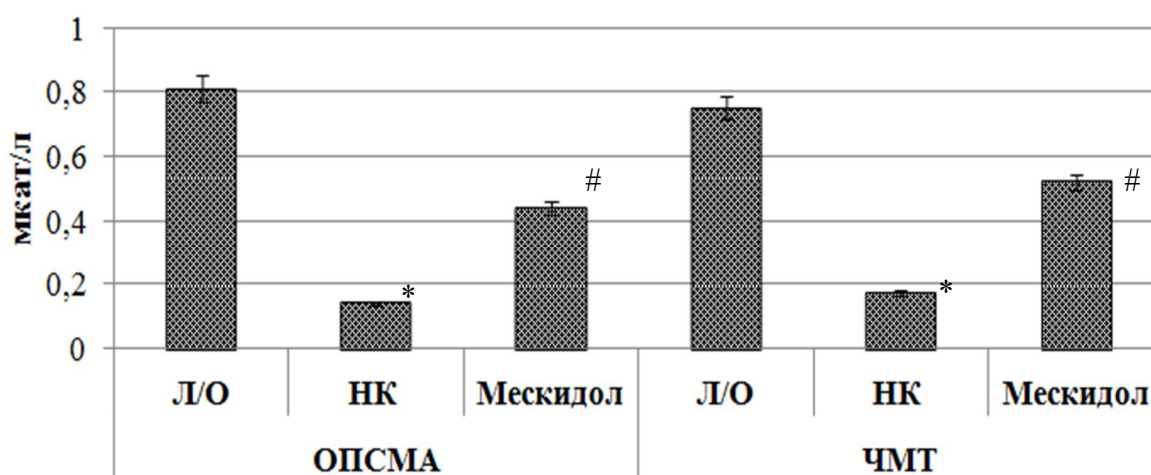


Рис. 3. Влияние мексидола на активность каталазы в ткани головного мозга крыс при ОПСМА и ЧМТ

Примечание:

\* – статистически значимо относительно группы ложнооперированных животных ( $p < 0,05$ ),  
# – статистически значимо относительно группы крыс негативного контроля ( $p < 0,05$ ).

Применение мексидола на фоне ЧМТ способствовало сохранению активности ферментов эндогенной АОЗ, что находит свое отражение в повышении относительно НК группы крыс активности СОД, ГП и каталазы в 9,9 ( $p < 0,05$ ) раза, 4,1 ( $p < 0,05$ ) раза и 3,1 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно. Также при применении мексидола у крыс с ЧМТ наблюдалось снижение (по сравнению с группой крыс негативного контроля) содержания МДА и ДК на 169,7 % ( $p < 0,05$ ) и 101,1 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Полученные в ходе исследования результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями, посвященных оценке

антиоксидантных свойств мексидола [1].

Антиоксидантный эффект является одним из важных аспектов механизма действия мексидола. Именно наличие антиоксидантных свойств определяет возможность применения данного лекарственного препарата при нейродегенеративных заболеваниях, таких как: деменция, болезнь Альцгеймера, дискурляторная энцефалопатия, что немаловажно для неврологической практики [1].

### **Выводы**

1. Экспериментально смоделированная ишемия головного мозга, как и экспериментально вызванная черепно-мозговая травма, вызывает у крыс смещение про/антиоксидантного баланса в сторону образования прооксидантов, что подтверждается повышением содержания продуктов (малоновый диальдегид и диеновые конъюгаты), характеризующих интенсификацию окислительных процессов. Также при данных состояниях отмечено снижение активности ферментов супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы.
2. Применение мексидола в дозе 30 мг/кг в обоих случаях способствовало восстановлению баланса в системе прооксиданты/антиоксиданты. Данный факт повреждается увеличением (по сравнению с группой крыс, не получавших фармакологическую поддержку) активности ферментов СОД, ГП и каталазы на фоне ишемии головного мозга соответственно в 9,9 ( $p < 0,05$ ) раза, 4,1 ( $p < 0,05$ ) раза и 3,1 ( $p < 0,05$ ). На фоне черепно-мозговой травмы активность указанных ферментов также мела тенденцию к увеличению. Содержание прооксидантов (МДА и ДК) при применении мексидола снижалось в обоих случаях.
3. Мексидол в дозе 30 мг/кг в равной степени проявляет антиоксидантные свойства, как на фоне ишемии головного мозга, смоделированной постоянной окклюзией средней мозговой артерии, так и на фоне черепно-мозговой травмы, воспроизведенной методом свободного падения груза.

### **Список литературы**

1. Воронина Т.А. Мексидол. Основные нейropsychотропные эффекты и механизм действия // Поликлиника. – 2009. – № 5. – С. 32-36.
2. Корокин М.В., Пашин Е.Н., Бобраков К.Е. и др. Изучение эндотелиопротективного и коронарного действия производных 3 – оксопиридина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – Т.109, № 4. – С.104–109.
3. Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Смирнов Л.Д. Влияние производных 3-оксопиридина на

процессы гидратации в мозге и крови в динамике черепно-мозговой травмы // Психофармакол. и биол. наркол. – 2005. – Т. 5. – № 2. – С. 946-952.

4. İşlekel S, İşlekel H, Güner G, et.al. Alterations in superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase activities in experimental cerebral ischemia-reperfusion // Res. Exp. Med. 1999. – № 199. – P. 67-76.

5. Kim G.W., Lewen A., Copin J, et.al. The cytosolic antioxidant, copper/zinc superoxide dismutase, attenuates blood-brain barrier disruption and oxidative cellular injury after photothrombotic cortical ischemia in mice // Neuroscience. – 2001. – № 105. – P. 7-18.

6. Kleinschnitz C., Grund H., Wingler K. et al. Post-stroke inhibition of induced NADPH oxidase type 4 prevents oxidative stress and neurodegeneration // PLoS Biology. – 2010. – № 8. – P.1-13.

7. Kofler J., Hurn P.D., Traystman R.J. SOD1 overexpression and female sex exhibit region-specific neuroprotection after global cerebral ischemia due to cardiac arrest // J. Cereb Blood. Flow. Metab. – 2005. – № 25. – P. 11-30.

8. Rodrigo R., Fernandez-Gajardo R., Gutierrez R. et al. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities // CNS Neurol Disord Drug Targets. – 2013. – № 12. – P.698–714.

9. Steare S.E., Yellon D.M. The protective effect of heat stress against reperfusion arrhythmias in the rat // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1993. – № 25. – P.71-81.

10. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., et.al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // Int.J Biochem. Cell. Biol. – 2007. – № 39. – P. 44-84.

11. Yan B.C., Park J.H., Ahn J.H., et.al. Neuroprotection of posttreatment with risperidone, an atypical antipsychotic drug, in rat and gerbil models of ischemic stroke and the maintenance of antioxidants in a gerbil model of ischemic stroke // J. Neurosci. Res. – 2014. – № 92. – P. 795-807.

12. Zhang Y.B., Kan M.Y., Yang Z.H., et.al Neuroprotective effects of N-stearoyltyrosine on transient global cerebral ischemia in gerbils // Brain Res. – 2009. – № 1287. – P. 146-56.