

эпидемиологического благополучия человека внедряется и реализуется социально-гигиенический мониторинг. Он включает в себя систематический анализ зависимости здоровья населения от факторов среды обитания. Его целью является определение приоритетов управления санитарно-эпидемиологическим благополучием через разработку научно обоснованных целевых программ и отдельных мероприятий.

Для анализа зависимости здоровья населения от факторов среды обитания используют два взаимодополняющих подхода: эколого-эпидемиологические исследования и оценку риска.

Факторы риска — факторы любой природы, которые в определенных условиях способны провоцировать или увеличивать риск возникновения или развития отклонений в состоянии здоровья человека. Среди факторов, существенно влияющих на здоровье населения, следует отметить интенсивную урбанизацию, которая проявляется в виде развития крупных городских агломераций, концентрации промышленного производства, интенсификации вмешательства в природную среду, изменении образа жизни населения. Согласно источникам, урбанизация негативно влияет в первую очередь на развитие аутоиммунных заболеваний, а так же сказывается на дерматологических патологиях. По данным ВОЗ в настоящее время 2/3 всех людей страдают кожными заболеваниями, в том числе аллергической природы, в связи с воздействием различных факторов окружающей среды.

В структуре факторов, формирующих риски здоровью, первое место занимает воздушная среда (66,7 %), второе — пищевые продукты (13,5 %) и третье — шумовая нагрузка (12,6 %). Следовательно, обеспечение атмосферной экологической безопасности должно быть приоритетным направлением развития гигиены, особенно в областях с напряженной санитарно-экологической обстановкой, в том числе и Запорожской области.

Литература

1. Величковский, Б. Т. О патогенетическом направлении изучения влияния факторов окружающей среды на здоровье населения / Б. Т. Величковский // Вестник Академии мед наук. — 2003. №3. — С. 3-8.
2. Севальнев А. И. Гигиена и экология: Курс лекция. З.: ЗГМУ МЗ Украина. — 2015.
3. Владимиров, В. В. Современные представления о псориазе и методы его лечения / В.В. Владимиров, Л.В. Меньшикова // Рос. мед. ж. — 1998. — Т. 20. — С. 8-13.
4. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М., 1999. — 459 с.

УДК 616.831-099-085.214:616.89-008.441.13

Е. П. Соколик

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье,
Украина

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ СИСТЕМЫ ОКСИДА АЗОТА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС

В повреждении нейронов головного мозга на фоне хронической алкогольной интоксикации важную роль играет система оксида азота. NO — высокотоксичная в больших концентрациях молекула, обладающая широким спектром биорегуляторного действия. Резкое усиление продукции АФК в условиях антиоксидантной недостаточности приводит к развитию оксидативного стресса, являющегося основным универсальным механизмом повреждения головного мозга. В условиях оксидативного стресса АФК атакуют макромолекулы клеточной мембраны нейрона, что приводит к их окислительной модификации и деструкции [1–7]. Перспективным является назначение нейропептидных церебропротекторов в качестве препаратов, активно влияющих на состояние системы оксида азота при формировании алкогольной энцефалопатии.

Цель исследования: установить особенности и степень выраженности действия цереброкурина, кортексина и церебролизина на систему оксида азота в нейронах головного мозга при экспериментальной алкогольной интоксикации.

Материалы и методы

В опытах использовали 50 белых беспородных крыс-самцов с массой тела 180-220 грамм и возрастом 4,5 месяцев, которые содержались в виварии при свободном доступе к пище (стандартный гранулированный корм) и воде, при естественной смене дня и ночи. Животные были получены из питомника ГУ «Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины». Все экспериментальные процедуры осуществляли в соответствии с «Положением об использовании животных в биомедицинских исследованиях» [8-9].

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 акоголизацию и проводили экспериментальную терапию изучаемыми препаратами и продолжали наблюдение в течение 14 дней. Все крысы были разделены на 5 групп:

- 1-я группа получала в течение 30 дней этанол и с 31 по 44 сутки цереброкурин в дозе 0,06 мг/кг;
- 2-я группа получала в течение 30 дней этанол и с 31 по 44 сутки церебролизин в дозе 4 мг/кг;
- 3-я группа получала в течение 30 дней этанол и с 31 по 44 сутки — кортексин в дозе 0,5 мг/кг;
- 4-я группа получала в течение 30 дней этанол (контроль);
- 5-я группа — интакт (вместо этанола — физиологический раствор) [10].

Цереброкурин — нейропептид нового поколения, полученный из эмбрионов крупного рогатого скота. Представляет собой белую, слегка желтоватую прозрачную жидкость, с рН 6,1–6,4 ед. Цереброкурин содержит свободные аминокислоты, нейропептиды и низкомолекулярные продукты контролируемого протеолиза низкомолекулярных белков и пептидов эмбрионов крупного рогатого скота. Церебролизин безопасен с точки зрения прионного вирусносительства, т.к. препарат пропускается через систему специальных фильтров, а для его производства используются эмбрионы животных одного хозяйства. Как известно, именно эмбрион на раннем этапе онтогенеза содержит наибольшую концентрацию регуляторных нейропептидов, которые при соответствующей технологической обработке составляют основу Цереброкурина. В исходную суспензию препарата могут попадать и нейробластные стволовые клетки. Регуляторные нейропептиды, составляющие основу препарата, способствуют ремиелинизации, глиальной пролиферации и регенерации новых нейронов; производитель: ООО «НИР», Украина, Киев. Цереброкурин содержит нейропептиды, в том числе и белки S-100, рилин, фактор роста нервов (NGF) (не менее 2 мг/мл), аминокислоты: аспарагиновая кислота (446 нмоль/мг), треонин (212 нмоль/мг), серин (268 нмоль/мг), глутаминовая кислота (581 нмоль/мг), пролин (187 нмоль/мг), глицин (298 нмоль/мг), аланин (346 нмоль/мг), валин (240 нмоль/мг), изолейцин (356 нмоль/мг), тирозин (109 нмоль/мг), фенилаланин (162 нмоль/мг), гистидин (116 нмоль/мг), лизин (253 нмоль/мг), аргинин (202 нмоль/мг). В препарате присутствуют NaCl 0,9 %, хиназол 0,1 %. Эффекты цереброкурина, связанные с повышением пластичности нейронов, могут опираться в своем действии не только на мембранную фракцию пептидов, но и на гетерогенную фракцию нейронспецифичных липидов.

1 мл раствора для инъекций церебролизина содержит 215,2 мг комплекса пептидов, полученных из мозга свиньи; производитель «Ebeve», Австрия [11].

Кортексин — препарат полипептидной природы, получаемый путем экстракции из коры головного мозга крупного рогатого скота; его ингредиенты представлены L-аминокислотами, витаминами и минеральными веществами; производитель — «Герофарм», Россия.

Активность NO-синтазы и L-аргинина определяли флюорометрическим способом [12]. Уровень каталазы определяли спектрофотометрически. Также определяли показатели супероксиддисмутазы (СОД). Свободные метаболиты NO определяли по методике Грисса с помощью 12,5 % уксусной кислоты.

Сравнение групп проводили при помощи критерия t-Стьюдента. Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA for Windows 6.1» (StatSoft Inc., № AXX R712D833214SAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003».

Результаты и обсуждение

При формировании у крыс хронической алкогольной интоксикации было отмечено повышение уровня свободных метаболитов оксида азота и NO-синтазы при одновременном снижении показателей L-аргинина, каталазы и супероксиддисмутазы, ярко выраженное в группе контроля. Наибольшее значение в защите нейрона в условиях алкогольного повреждения имеет СОД, которая содержит тиольные группы (цистеин, метионин и цистин), а также гистидиносодержащие дипептиды (карнозин, анзерин, гомакарнозин). Нейроны с дефицитом СОД менее устойчивы к повышенным концентрациям глутамата, перекиси водорода и доноров NO. Проведенный 14-дневный курс лечения привел к тому, что уровень свободных метаболитов NO и NO-синтазы снизился соответственно в группе церебролизина на 30 % и 29 %, кортексина на 42 % и 40 %, цереброкурина на 55 % и 60 % по отношению к группе контроля. В то же время отмечено повышение показателей L-аргинина, каталазы и СОД соответственно в группе церебролизина на 135 %, 107 % и 90 %, кортексина на 196 %, 153 % и 146 %, цереброкурина на 326 %, 248 % и 195 % по отношению к группе контроля (таб.).

Показатели системы оксида азота в головном мозге крыс на фоне 30-дневной хронической алкогольной интоксикации и последующего 14-дневного лечения

Группы животных (n=10)	Свободные метаболиты оксида азота (NO ₂), мкМ/грамм	NO-синтаза, нмоль/мг/белка/мин	L-аргинин, мкмоль/грамм ткани	Каталаза, мкат/мг белка	СОД, у.е./мг белка/мин
Интакт	4,04±0,83	2,01±0,37	3,64±0,52	7,81±1,34	243,17±51,58
Контроль	14,08±2,6	5,02±0,97	0,72±0,13	2,06±0,34	81,67±14,85
Церебролизин	9,86±1,4*	3,56±0,75*	1,69±0,34*	4,26±0,74*	155,33±29,42*
Кортексин	8,18±1,24*	3,01±0,52*	2,13±0,37*	5,21±1,83*	201,26±45,05*
Цереброкурин	6,39±1,18*	2,03±0,29*	3,07±0,6*	7,17±1,42*	240,7±46,47*

Примечание: * — p<0,05 относительно контроля.

Результаты исследования определили наиболее эффективный препарат — цереброкурин, который по всем вышеуказанным препаратам практически приближался к группе интакта. Цереброкурин тормозит перекисидацию мембранных фосфолипидов, тормозит активность липоксигеназы в каскаде арахидоновой кислоты, блокирует продукцию O₂• и OCl⁻ активированными лейкоцитами, ингибирует индуцибельную NO-синтазу и защищает от действия ONOO⁻. Цереброкурин тормозит экспрессию провоспалительных цитокинов, уменьшает степень цитотоксического отека. Установлено, что препарат опосредо-

ванно, через снижение уровня АФК тормозит выработку факторов транскрипции и в дальнейшем снижает экспрессию генов, ответственных за синтез индуцибельной NO-синтазы [13]. Защитные эффекты Цереброкурина на ткань мозга включают его оптимизирующее действие на энергетический метаболизм мозга и гомеостаз кальция, стимуляцию внутриклеточного синтеза белка, замедление процессов глутамат-кальциевого каскада и перекисного окисления липидов. Вместе с тем препарат обладает выраженными нейротрофическими эффектами. Показано также, что нейротрофические свойства Цереброкурина связаны с защитой цитоскелета нейронов вследствие ингибирования кальцийзависимых протеаз, в том числе кальпаина, и увеличения экспрессии микротубулярного кислого протеина-2 (MAP2). Наряду с этим Цереброкурин увеличивает аффинность связывания BDNF с его рецепторами. Влияние препарата на *trk-B*-рецепторы нейротрофинов может свидетельствовать о вовлечении его в регуляцию естественных факторов роста. В экспериментальных исследованиях выявлена способность Цереброкурина предотвращать гиперактивацию микроглии и снижать продукцию ИЛ-1 α и других провоспалительных цитокинов, что отражает влияние препарата на выраженность местной воспалительной реакции и процессов оксидантного стресса [14].

Заключение

Установлена дисфункция системы оксида азота в нейронах головного мозга крыс на фоне хронической алкогольной интоксикации. При назначении церебролизина, кортексина и цереброкурина была отмечена нормализация изучаемых показателей. Самым терапевтически активным препаратом оказался цереброкурин.

Литература

1. Нечипуренко Н. И. // Журнал «Медицинские новости». — №1. — 2004 год.
2. Гуревич К. Г., Шимановский Н. Л. // Вопр. биологии, медицины и фармацевт. химии. — 2000. — № 4. — С.16-22.
3. Koshland D.E. // Science. — 1992. — vol. 258. — p.1861.
4. Раевский К. С. // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. — 1997. — Т.123, № 5. — С. 484-490.
5. Bredt D. S., Snyder S. H. // Ann. Rev. Biochem. — 1994. — V. 63. — P. 175-195.
6. Kam P. C. A., Govender G. // Anaesthesia — 1994. — V. 49. — P. 515-521.
7. Knowles P. G., Moncada S. // Biochem. J. — 1994. — V. 298. — P. 249-258.
8. Кожемякин Ю. М. Научно-практические рекомендации по содержанию лабораторных животных и работе с ними. / Ю. М. Кожемякин, О. С. Хромов, М. А. Филоненко, Г. А. Сайфетдинова. — Киев, 2002 г.
9. Хабриев Р. У., Рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств/ Р.У. Хабриев. — Москва, 2005 г.
10. Беленичев И. Ф., Соколик Е. П. // Патология. — 2010. — том 7, №2. — С.50-53.
11. Громова О. А., Катаев А. С., Третьяков В. Е., Машковский С. А [и др.], Международный неврологический журнал. — 2006. — 2 (6).
12. Патент № 13132 (Украина), МПК JOIN 33/48.- (UA). — №200509119 / Колесник Ю. М., Беленичев И. Ф., Абрамов А. В., Павлов С. В. / Способ определения активности фермента NO-синтазы в гомогенатах тканей. — Заявл. 27.09.2005.
13. Беленичев И. Ф. Рациональная нейропротекция/ Беленичев И. Ф., Черний В. И., Колесник Ю. М. // Донецк: издатель Заславский А. Ю., 2009. — 262 с.
14. Беленичев И. Ф., Павлов С. В., Соколик Е. П., Бухтиярова Н. В. //Международный неврологический журнал. — 2009. — №1(23). — С. 116-180.