

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

І. Ф. Беленічев, Т. В. Кучер, Н. В. Кузьо**Запорозький державний медичний університет, г. Запорозьке****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 пиррацетам, 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, пиррацетам.

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

и, одновременно, трудно решаемой проблемой не только здравоохранения, но и государства в целом. Систематическое употребление алкоголя является предпосылкой возникновения и прогрессирования заболеваний всех внутренних органов, но особенно чувствителен к алкоголю головной мозг. В основе повреждения нейронов при хроническом алкоголизме лежит этанол-индуцированная эксайтотоксичность [10], гиперпродукции NO в результате гиперэкспрессии pNOS [13], инициации механизмов глутамат-Ca²⁺-каскада [15] и, в конечном итоге, активация нейроапоптоза [2].

Длительный прием алкоголя даже в небольших дозах, вызывает диффузные изменения, распространенные по всей нервной системе и очаговые поражения (местный паренхиматозный распад, глиозные рубцы, кровоизлияния, петрификаты, мелкие кисты, очаги демиелинизации [11]. Все это диктует настоятельную необходимость поиска высокоэффективных нейропротективных средств для комплексной терапии алкогольной болезни. Интерес представляют тиольные антиоксиданты ацетилцистеин, производное метионина гептрал, тиотриазолин и его комбинированный препарат Тиоцетам, которые оказывают позитивное влияние на метаболические процессы и антиоксидантную систему головного мозга после хронической алкоголизации [3, 4].

Целью работы было оценить влияние тиоцетама, гептрала и ацетилцистеина на морфофункциональные показатели и апоптоз нейронов CA-1 зоны гиппокампа у экспериментальных животных после хронической алкогольной интоксикацией.

Материал и методы исследования. В опытах использовались 60 белых беспородных крыс-самцов с массой тела 180-220 г и возрастом 4,5 месяцев, которые содержались в виварии при свободном доступе пищи (стандартный гранулированный корм) и воды, при естественной смене дня и ночи; животные получены из питомника ГУ «Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины». Все экспериментальные процедуры осуществляли в соответствии с «Положением об использовании животных в биомедицинских исследованиях». Хроническую алкогольную интоксикацию (ХАИ) 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-х суток прекращали алкоголизацию и проводили экспериментальную терапию изучаемыми препаратами.

Все животные были разделены на 6 групп по 10 особей в каждой. Исследуемые препараты вводили внутрижелудочно с помощью металлического зонда - Гептрал® (Abbott S.r.L., Италия) в дозе 100 мг/кг; N- ацетилцистеин (АЦЦ®Hexal AG, Германия) - 100 мг/кг; Пирацетам (Артериум) - 250 мг/кг; Тиоцетам (Артериум) - 250 мг/кг [8]. Контрольная и интактная группы получали физиологический раствор. По окончании эксперимента животные выводились из эксперимента через 2-4 мин. после инъекции этаминала натрия (40 мг/кг) (до потери рефлекса выпрямления) с целью минимализации нейрометаболических сдвигов. У животных быстро изымался головной мозг, который помещали на сутки в фиксатор Буэна и после стандартной гистологической проводки ткань заключали в парапласт X-TRA, после чего на ротационном микротоме изготавливали срезы изучаемых отделов головного мозга толщиной 5 микрон [8].

Срезы гиппокампа окрашивали для определения нуклеиновых кислот галлоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону [8]. Морфометрические исследования проводили на микроскопе Axioskop (Zeiss, Германия), увеличение x40. Изображение нейронов в области зоны CA1 гиппокампа, получаемые на микроскопе, с помощью высокочувствительной видеокамеры AxioCam-ERc 5s (Carl Zeiss) вводили в компьютерную программно-аппаратную систему цифрового анализа изображения ImageJ. Анализ изображений проводили в полуавтоматическом режиме. Определяли следующие показатели: - плотность нейронов, апоптотических и деструктивно измененных нейронов (количество клеток на 1мм² площади среза коры мозга), - клеточный состав в области CA1 гиппокампа в процентах, - площадь тел нейронов, апоптотических и деструктивно измененных нейронов (мкм²), - содержание РНК в нейронах, апоптотических и деструктивно измененных нейронах (единицы оптической плотности, ЕОП), которые рассчитывали как логарифм отношения оптической плотности тела клетки к оптической плотности межклеточного вещества, - индекс отношения количества выживших нейронов к числу апоптотических и деструктивно измененных нейронов.

Обработка данных. Результаты исследования рассчитывали с применением стандартного статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc., №AXXR712D833214FAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Office Excel 2003». Нормальность распределения оценивали по критерию Shapiro-Wilk. Для сравнения независимых переменных в

более чем двух группах применяли дисперсионный анализ (ANOVA) с post hoc поправкой Бонферрони при нормальном распределении или критерий Kruskal-Wallis для распределения, отличного от нормального, с последующим попарным сравнением групп с помощью критерия Манна-Уитни. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия $p < 0,05$ (95%).

Результаты исследования и их обсуждение. При морфологическом анализе нейронов СА1 зоны гиппокампа головного мозга у крыс с 30-дневной хронической алкогольной интоксикацией выявлены структурные и гистохимические изменения нейронов, свидетельствующие о развитии дегенеративных процессов (табл.1, 2). У животных контрольной группы на 14-е сутки после 30-суточного введения этанола наблюдалось уменьшение плотности нейронов (на 31,1%), площади нейронов (на 18,8%), а также на 11% содержания нуклеиновых кислот (табл.1). У нелеченых животных после хронической алкоголизации регистрировали восьмикратное увеличение количества дегенерирующих пирамидных нейронов и их доли в СА-1 зоне гиппокампа (рис.1).

Таблица 1

Морфо-функциональные показатели нейронов СА1 зоны гиппокампа крыс после 30-суточной алкогольной интоксикации и и последующим 14-дневным лечением

Показатели	Плотность нейронов (нейрон/мм ²)	Площадь нейронов (мкм ²)	Содержание РНК (Еоп)
Интакт	989±22	88,3±2,11	4,50±0,06
Контроль (ХАИ)	681±29*	71,7±2,98*	4,00±0,06*
ХАИ+АЦЦ	780±281	69,6±3,35	5,44±0,081
ХАИ+гептрал	763±211	72,6±1,79	4,57±0,051
ХАИ+ тиоцетам	821±211	81,2±1,341	6,11±0,051
ХАИ+пирацетам	724±181	71,0±4,59	5,65±0,091

Примечание: * - достоверная разница ($p < 0,05$) по сравнению с интактом 1 - достоверная разница ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Таблица 2

Плотность апоптических и деструктивно измененных клеток в зоне СА-1 гиппокампа головного мозга крыс после 30 суточной алкогольной интоксикацией и последующим 14-дневным лечением

Исследуемые показатели	Плотность апоптотических клеток на 1 мм ²	Доля апоптических клеток, %
Интакт	23±9	2,32±0,08
Контроль (ХАИ)	193±29*	27,2±1,8*
ХАИ+АЦЦ	104±141	13,3±0,81
ХАИ+гептрал	96±141	12,6±2,41
ХАИ+ тиоцетам	89±81	9,58±0,081
ХАИ+пирацетам	151±11	22,9±1,8

Примечание: * - достоверная разница ($p < 0,05$) по сравнению с интактом 1 - достоверная разница ($p < 0,05$) по сравнению с контролем

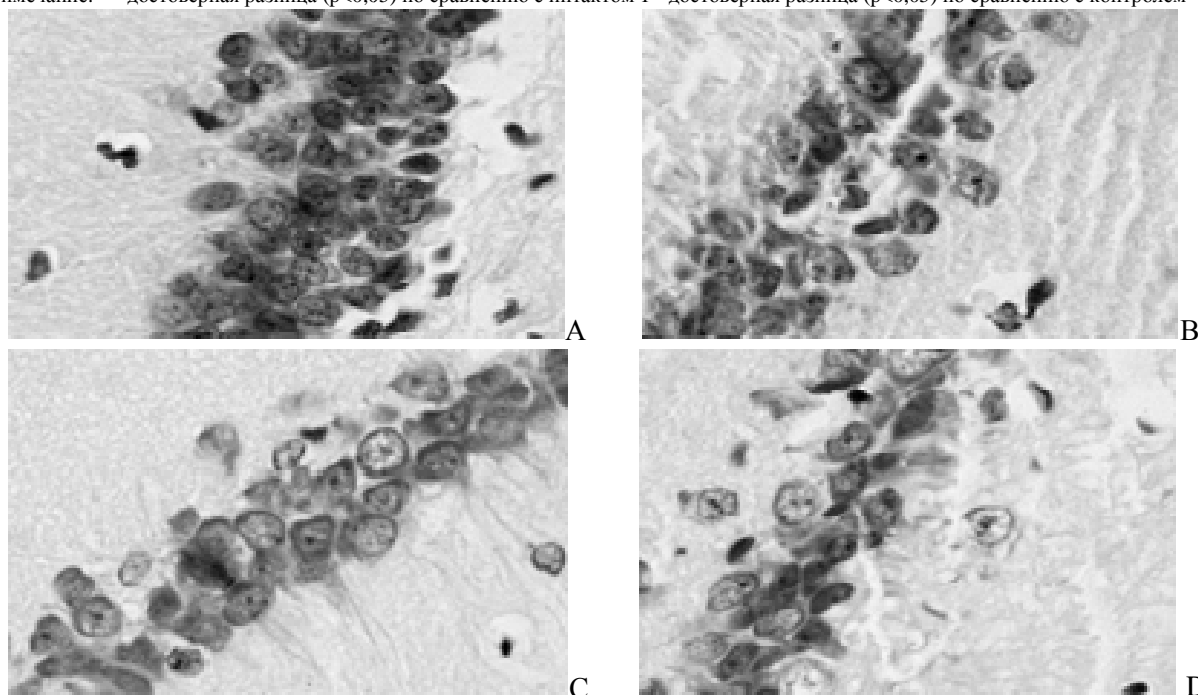


Рис. 1. Картина нейродегенерации после 30-дневной алкогольной интоксикации и последующего 14-дневного лечения (применялась окраска галоцианин-хромовыми квасцами по Эйнарсону, увеличение х40). А – СА-1 зона гиппокампа у животных группы интакта; В – СА-1 зона гиппокампа у животных контрольной группы; С – СА-1 зона гиппокампа у животных группы Тиоцетама; D – СА-1 зона гиппокампа у животных группы Пирацетама.

Эти данные согласуются с нашими предыдущими исследованиями и результатами других авторов, которыми показано, что после длительной алкоголизации и последующей ее отмены в головном мозге наблюдается сморщивание нейронов, появление у них признаков атрофии, подавление транскрипционных и трансляционных процессов, набухание митохондрий, выявляются проапоптотические белки [7].

Курсовое введение с 31 по 45 день тиольного антиоксиданта N-ацетилцистеина (АЦЦ) приводило к достоверному повышению на 14,5% плотности нейронов, на 35,7% концентрации нуклеиновых кислот, достоверному снижению на 46,1% плотности апоптотических нейронов и на 51% доли апоптотических нейронов. Площадь нейронов достоверно не изменялась.

Курсовое введение с 31 по 45 день тиольного антиоксиданта гептрала приводило к достоверному повышению на 12% плотности нейронов, на 14,3% содержания нуклеиновых кислот, достоверному снижению на 50,3% плотности апоптотических нейронов и на 53,7% доли апоптотических нейронов. Площадь нейронов достоверно не изменялась.

Курсовое назначение Тиоцетама животным после 30-суточного введения алкоголя приводило к достоверному повышению плотности нейронов СА1 гиппокампа на 20,6%, повышению их площади на 13,2% и увеличению в ядрах нейронов РНК на 52,8%. Тиоцетам выражено тормозил нейроапоптоз в гиппокампе после хронической алкоголизации. Так, введение Тиоцетама приводило к снижению плотности апоптотических клеток на 53,9% и снижению их доли в гиппокампе на 64,7%. По степени влияния на морфо-функциональные показатели нейронов Тиоцетам достоверно превосходит, как референс-препарат пирарцетам, так и гептрал и АЦЦ. По степени снижения плотности апоптотических нейронов и их удельной доли Тиоцетам также достоверно превосходит изучаемые препараты. Применение препарат сравнения пирарцетама с 31 дня приводило к достоверному увеличению плотности нейронов на 6,3%, увеличению в них РНК на 41,3%, но не оказывало влияние на значения площади нейронов. Пирарцетам уменьшал плотность и процент апоптотических нейронов на 21,3% и 15,7% соответственно.

Повышение концентрации нуклеиновых кислот в нейронах СА1 зоны гиппокампа на фоне введения препаратов может свидетельствовать об усилении процессов синтеза белка вследствие активации трансляции мРНК на рибосомах и, вероятно, связано с участием гептрала, как донора метильной группы, в реакциях трансамелирования, которые выступают в качестве ключевых этапов метилирования нуклеиновых кислот, протеинов, фосфолипидов, репарации ДНК [12].

Механизм церебропротективного действия АЦЦ связан со способностью ингибировать и инактивировать АФК [14, 16], но и его способностью оказывать ингибирующее действие на активность маркера апоптоза каспазы-3, активность транскрипционного фактора NF - каппа В, тем самым оказывая антиапоптотическое действие [9]. Механизм нейропротективного действия Тиоцетама обусловлен как взаимопотенцирующим влиянием входящих в его состав тиотриазолина и пирарцетама на митохондрии и энергетический метаболизм, так и антиоксидантным эффектом тиотриазолина, являющегося специфическим сквенджером цитотоксических дериватов NO [3]. Благодаря этим свойствам Тиоцетам модулирует Red/Oxi - зависимые и АТФ-зависимые механизмы экспрессии генов раннего реагирования c-fos и, таким образом, «запускает» программу синтеза адаптационных (в том числе HSP70 и HIF-1a) в нейронах в условиях острой церебральной ишемии [2] и антиапоптотического белка bcl-2 после хронической интоксикации этанолом [4]. Эти данные согласуются с нашими предыдущими работами, в которых показано, что применение тиольных антиоксидантов приводит к уменьшению активности реакций СРО, ограничению гиперпродукции NO [2], продуктов окислительной модификации белка и сопровождается стабилизацией тиол-дисульфидной системы головного мозга [6].

Выводы

1. По результатам морфо-гистохимического анализа нейронов СА-1 зоны гиппокампа тиольные антиоксиданты гептрал, АЦЦ и Тиоцетам демонстрируют нейропротективное действие в условиях хронического алкогольного поражения ЦНС, направленное на достоверное увеличение плотности нейронов и глиальных клеток, содержания в них РНК, уменьшение количества апоптотически и деструктивно измененных нейронов, а также повышение индекса выживаемости нейронов и, по ряду показателей, достоверно превосходят действие референс-препарата Пирарцетам. Наиболее выраженное нейропротективное действие в условиях хронической алкогольной интоксикации оказывает Тиоцетам, который по всем показателям достоверно превосходит гептрал и АЦЦ.
2. Полученные данные являются экспериментальным обоснованием применения Тиоцетама при алкогольной болезни в качестве нейропротективного средства.

Список літератури

1. Belenichev I. F. Rol gena rannego reagirovaniya C-FOS v norme i v neurodestruktivnoy toksicheskoj patologii. Vozmozhnosti farmakokorreksii neuropeptidnymi lekarstvennymi sredstvami / I. F. Belenichev, E. L. Levitskiy, S. V. Pavlov [i dr.] // *Sovremennyye problemy toksikologii: nauchno - prakticheskiy zhurnal*. - 2008. - No.1. - S. 17-27.
2. Belenichev I. F. NO-moduliruyuschaya aktivnost tiotsetama: vozmozhnyy mehanizm neyroprotektivnogo deystviya / I. F. Belenichev, S. V. Pavlov, Yu. M. Kolesnik [i dr.] // *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal*. - 2010. - t. 12, No.5. - S. 119-121.
3. Belenichev I. F. Nitroziruyuschiy stress i apoptoz neuronov SA1-zony gippokampa v usloviyah modelirovaniya hronicheskoy alkogolnoy intoksikatsii: neyroprotektivnyye efekty tiotsetama / I. F. Belenichev, T. V. Kucher, L. I. Kucherenko [i dr.] // *VNMT*. -2014. - No.3. - S. 86-90.
4. Belenichev I. F. Neyroproteksiya i neyroplastichnost / I. F. Belenichev, V. I. Cherniy, E. A. Nagorna [i dr.] // - Kiev: Logos, - 2015. - 512 s.
5. Belenichev I. F. Deprivatsiya glutationovoy sistemy v tsitozole i mitohondriyah golovno mozga kryis s hronicheskoy alkogolnoy intoksikatsiey: zaschitnyye efekty tiolnykh antioksidantov / I. F. Belenichev, T. V. Kucher // *Vestnik problem biologii i meditsiny*. - 2016. - Vyipusk 4, t.1, No.135. - S.111-116.
6. Belenichev I. F. Vliyanie tiolnykh antioksidantov na sostoyanie nitroziruyuschego stressa v golovnom mozge kryis, podverzhennykh hronicheskoy alkogolnoy intoksikatsii / I. F. Belenichev, T. V. Kucher // *Farmakologiya ta likarska toksikologiya*. - 2016. - No. 2. - S. 24-29.
7. Sokolik E. P. Farmakologicheskaya regulyatsiya molekulyarno - morfologicheskikh karakteristik neyroapoptoza pri hronicheskoy alkogolizme / E. P. Sokolik, I. F. Belenichev, A. V. Abramov // *Molekulyarnaya meditsina*. - 2012. - No. 1. - S.54 - 57.
8. Chekman I. S. Doklinicheskoe izuchenie spetsificheskoy aktivnosti potentsialnykh lekarstvennykh sredstv pervichnoy i vtorichnoy neyroproteksii / I. S. Chekman, I. F. Belenichev, E. A. Nagornaya [i dr.] // *Metodicheskie rekomendatsii GP «Gosudarstvennyy ekspertnyy tsentr MZ Ukrainy»* - 2016. - 80 s.
9. Bavarsad S. R. N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities / S.R. Bavarsad, M. R. Harrigan, A. V. Alexandrov // *Brain Behav*. - 2014. - № 4 (2). - P. 108 - 122.
10. Collins M. A. Excitotoxicity and Adult Brain Damage: An Experimentally Unproven Chain-of-Events / M.A. Collins, E.J. Neafsey // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. - 2016. - № 9(8).
11. De la Monte S.M. Human alcohol-related neuropathology. / S.M. De la Monte, J.J. Kril // *Acta neuropathologica*. - 2014. - № 127(1). - P.71-90.
12. Heppell B. Molecular insights into the ligand-controlled organization of the SAM-I riboswitch / B. Heppell, S. Blouin, A.M. Dussault [et al.] // *Nature Chemical Biology*. - 2011. - № 7. - P. 384-392.
13. Oliveira R.M.W. Expression of neuronal nitric oxide synthase in the hippocampal formation in affective disorders / R.M.W. Oliveira., F.S. Guimarães, J.F.W. Deakin // *Braz J Med Biol Res*. - 2008. - Vol. 41(4). - P. 333-341.
14. Rushworth G. F. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits / G.F. Rushworth, I. L. Megson // *Pharmacol Ther*. - 2014. - Volume 141, Issue 2. - P.150-159.
15. Reynolds A. R. Ethanol withdrawal is required to produce persisting N-methyl-D-aspartate receptor-dependent hippocampal cytotoxicity during chronic intermittent ethanol exposure / A. R. Reynolds, J. N. Berry, L. Sharrett-Field [et al.] // *Alcohol (Fayetteville, NY)*. - 2015. - № 49(3). - P.219 - 227.
16. Sun L. N-acetylcysteine protects against apoptosis through modulation of group I metabotropic glutamate receptor activity / L. Sun, L. Gu, S. Wang [et al.] // *PLoS One*. - 2012. - Vol.7(3). - 32503 p.
17. Shield K.D. Chronic diseases and conditions related to alcohol use / K.D. Shield, C. Parry // *Rehm J Alcohol Res*. - 2013. - № 35 (2). - P.155-173.

Реферати

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОНІВ СА1 ЗОНИ ГІПОКАМПА ЩУРІВ ПІСЛЯ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ І НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ТІОЛЬНИХ АНТИОКСИДАНТІВ

Беленічев І.Ф., Кучер Т.В., Кузьо Н.В.

Метою дослідження була оцінка впливу тиольних антиоксидантів (ТО) тиоцетаму, гептралу і N-ацетилцистеїну (АЦЦ) на морфофункціональні показники і апоптоз нейронів СА-1 зони гіпокамбу у експериментальних тварин. Застосування ТО приводило до достовірного збільшення концентрації нуклеїнових кислот, щільності нейронів, а також до достовірного зменшення щільності і частки апоптотичних нейронів. За ступенем впливу на морфофункціональні показники нейронів і ступінь зниження щільності апоптотических нейронів Тиоцетам достовірно перевершує, як рефенс-препарат пірацетам, так і гептрал та АЦЦ. Отримані дані є обґрунтуванням для застосування тиольних антиоксидантів як нейропротекторів у комплексній терапії та профілактики хронічної алкогольної інтоксикації.

Ключові слова: хронічна алкогольна інтоксикація, нейрони СА1-зони гіпокамбу, нейроапоптоз, Тиоцетам, гептрал, N-ацетилцистеїн, пірацетам.

Стаття надійшла 3.01.2017 р.

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF NEURONS OF THE CA1 ZONE OF THE HIPPOCAMPUS AFTER THE CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION AND WITH THE BACKGROUND OF THIOL ANTIOXIDANTS IN RATS

Belenichev I.F., Kucher T.V., Kuzo N.V.

Development of new methods of the neuroprotection is an important task of the modern pharmacology. In current study we assessed the neuroprotective activity of thiol antioxidants (TO) such as thioctam, heptal, and N-acetylcystein in terms of their influence on morphofunctional indices and apoptosis of neurons of the CA-1 zone of hippocampus in experimental animals. Study performed on 40 white mongrel male rats with weight of 160-180 grams, which were treated with intragastric instillation of ethanol according to the scheme: 10 days – 15 % solution with dose of 4 g/kg, next 10 days – 15% solution with dose of 6 g/kg and last 10 days – 25% solution with dose of 4 g/kg.

Key words: chronic alcoholic intoxication, CA-1 zone neurons of hippocampus, neuroapoptosis, thioctam, heptal, n-acetylcystein, piracetam

Рецензент Чайковський Ю.Б.