

А. А. Егоров

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье,  
Украина

Научный руководитель: д-р биол. наук, профессор И. Ф. Беленичев

**ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЙ L-ЛИЗИНА НА СОСТОЯНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА  
ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ  
ПО ТИПУ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

Одной из актуальных проблем современной неврологии является резкое увеличение числа случаев острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). В настоящее время в мире инсульт занимает третье место в структуре смертности. Ежегодно в мире инсульт переносят около 6 млн. человек, 1/3 из которых умирает в течении первого года заболевания и 1/3 остаются инвалидами. Основными причинами инсульта являются артериальная гипертензия, атеросклероз, аневризмы церебральных сосудов [1–2]. Такие статистические данные являются стимулом для поиска новых высокоэффективных соединений, действие которых было бы направлено на профилактику и лечение ОНМК.

Как известно, головной мозг утилизирует около  $j$  всего кислорода, поступающего в организм, и является наиболее чувствительным органом к дефициту кислорода и глюкозы. Поэтому, в случае мозговых катастроф, необходимо как можно быстрее ликвидировать субстратно-кислородную недостаточность и обеспечить адекватное кровоснабжение и питание клеток мозга. В результате снижения мозгового кровотока менее 20 мл/100 г/мин. происходит формирование очага некроза, в основе которого лежат реакции глутамат-кальциевого каскада, первый этап которого, характеризуется нарушением энергетического метаболизма. Первой реакцией, в ответ на ишемию, является активация анаэробного гликолиза и усиление образования лактата и ионов  $H^+$ , что приводит к развитию метаболического ацидоза. Развитие ацидоза приводит к угнетению метаболических реакций и нарушению ионного транспорта. В дальнейшем происходит ингибирование NAD/NADH-зависимого пути окисления, что приводит к потере способности клетки к окислению энергетических субстратов и обуславливает развитие «субстратного голода». Как следствие, наблюдается снижение содержания аденозинтрифосфата (АТФ) и аденозиндифосфата (АДФ), тогда как количество аденозинмонофосфата (АМФ) резко увеличивается, что приводит к активации протеинкиназ и представляет собой дополнительный механизм нейродеструкции. Снижение уровня АТФ и нарастающий лактат-ацидоз приводят к нарушению функционирования  $Na^+/K^+$ -АТФазной ферментной системы, что обуславливает пассивный ток  $K^+$  из клетки и увеличение внутриклеточного  $Ca^{2+}$ . Накопление ионов кальция внутри клетки подавляет окислительное фосфорилирование и катаболизм. Итак, как видно из вышеизложенного, нарушение энергетического обмена в клетке запускает ключевые механизмы нейродеструкции, ведущим из которых является накопление ионов кальция внутри клетки [3–9].

**Цель исследования:** изучить влияние соединений L-лизина на состояние углеводно-энергетический обмена при моделировании ОНМК по ишемическому типу.

**Материалы и методы.** Экспериментальная часть выполнена на белых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г. Острое нарушение мозгового кровообращения (ишемический инсульт) вызывали необратимой двухсторонней окклюзией общих сонных артерий [10]. Процедуру выполняли под этаминал-натриевым наркозом (40 мг/кг).

Животные были разделены на 8 экспериментальных групп по 10 животных. Первая группа — интактные животные, вторая — животные с ОНМК, третья — животные с ОНМК и введением L-лизина гидрохлорида (50 мг/кг), четвертая — животные с ОНМК и введе-

нием L-лизина сукцината (50 мг/кг), пятая — животные с ОНМК и введением L-лизина эсцината (50 мг/кг), шестая — животные с ОНМК и введением «Лизиния» (соединение L-лизина и 3-метил-1,2,4-триазалил-5-тиоацетата) (50 мг/кг), седьмая — животные с ОНМК и введением тиотриазолина (50 мг/кг), восьмая — животные с ОНМК и введением пираретама (500 мг/кг). Изучаемые препараты вводили внутривентриально сразу после выхода животных из наркоза, один раз в сутки в течение 4 дней.

По истечении срока наблюдения животные выводились из эксперимента под этил-барбитурат-натриевым наркозом путем декапитации. В гомогенате головного мозга, приготовленного по стандартной методике, биохимическим методом определяли содержание пирувата, лактата и малата [11]. Содержание адениловых нуклеотидов — аденозинтрифосфата (АТФ), аденозиндифосфата (АДФ), аденозинмонофосфата (АМФ) — проводили хроматографическим методом [12].

Сравнение групп проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни для независимых выборок. 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

Моделирование ОНМК по ишемическому типу приводит к выраженному энергетическому дефициту. Так в контрольной группе животных отмечается снижение содержания АТФ в 1,88 раза и АДФ на 67,56 %, тогда как содержание АМФ увеличивалось на 69,38 % относительно группы ложноперирированных животных. В экспериментальных группах с введением исследуемых соединений наблюдалась тенденция к восстановлению баланса адениловых нуклеотидов в различной степени выраженности (табл. 1).

Таблица 1

#### Влияние соединений L-лизина на содержание адениловых нуклеотидов в коре головного мозга крыс на 4-е сутки ИИ ( $M \pm m$ )

Группа животных	АТФ мкмоль/г ткани	АДФ мкмоль/г ткани	АМФ мкмоль/г ткани
Ложноперирированные животные (n=10)	2,72±0,09	0,46±0,01	0,13±0,01
Животные с ИИ (n=6)	0,94±0,03	0,27±0,02	0,22±0,01
Животные с ИИ + L-лизина гидрохлорида (n=6)	1,03±0,08	0,31±0,03	0,2±0,01
Животные с ИИ + L-лизина сукцинат (n=7)	1,84±0,17*	0,38±0,03*	0,15±0,01*
Животные с ИИ + L-лизина эсцинат (n=8)	1,1±0,06	0,32±0,02	0,19±0,01*
Животные с ИИ + «Лизиний» (n=9)	2,15±0,1*§	0,42±0,03*	0,13±0,01*§
Животные с ИИ + тиотриазолин (n=8)	1,88±0,14*	0,37±0,02*	0,15±0,01*
Животные с ИИ + пираретам (n=5)	1,52±0,16*	0,35±0,03	0,17±0,02*

Примечание: здесь и далее

\* —  $p < 0,05$  по отношению к контролю;

« —  $p < 0,05$  по отношению к группе с введением тиотриазолина;

§ —  $p < 0,05$  по отношению к группе с введением пираретама.

Назначение L-лизина сукцината приводило к увеличению содержания АТФ и АДФ на 95,74 % и 40,07 % соответственно, при уменьшении содержания АМФ на 44,48 % по отношению к контрольной группе и превосходил ее статистически достоверно по всем показателям ( $p < 0,05$ ). Введение «Лизиния» увеличивало концентрацию АТФ и АДФ в гомогенате головного мозга экспериментальных животных в 1,28 раза и на 53,66 %, соответ-

ственно, на фоне снижения содержания АМФ на 68,98 % относительно контроля. «Лизиний», как и L-лизина сукцината, превосходил группу контроля по показателю содержания адениловых нуклеотидов, а по степени влияния на содержание АТФ и АМФ и группу пирацетама ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Моделирование ишемического инсульта приводит к выраженному дисбалансу субстратов углеводно-энергетического обмена, что проявляется в снижении содержания пирувата и малата и увеличении содержания лактата. В группе животных с моделированием ОНМК отмечается снижение содержания пирувата в 1,09 раза, малата в 1,73 раза, на фоне увеличения содержания лактата в 2,66 раза по отношению к интактной группе (табл. 2).

Таблица 2

**Влияние соединений L-лизина на показатели углеводно-энергетического обмена в коре головного мозга животных на 4-е сутки ишемического инсульта ( $M \pm m$ )**

Группа животных	Пируват, мкмоль/г ткани	Лактат, мкмоль/г ткани	Малат, мкмоль/г ткани
Ложнооперированные животные (n=10)	0,46±0,05	2,32±0,09	0,31±0,04
Животные с ИИ (n=6)	0,22±0,04	8,52±0,14	0,11±0,01
Животные с ИИ + L-лизина гидрохлорида (n=6)	0,27±0,05	7,9±0,32 <sup>§</sup>	0,13±0,02
Животные с ИИ + L-лизина сукцинат (n=7)	0,36±0,02*	7,63±0,26* <sup>§</sup>	0,27±0,02* <sup>§</sup>
Животные с ИИ + L-лизина эсцинат (n=8)	0,3±0,04	7,49±0,23* <sup>§</sup>	0,14±0,02
Животные с ИИ + «Лизиний» (n=9)	0,41±0,04*	4,69±0,15* <sup>§?</sup>	0,29±0,04* <sup>§</sup>
Животные с ИИ + тиотриазолин (n=8)	0,38±0,02*	5,42±0,18* <sup>§</sup>	0,24±0,04*
Животные с ИИ + пирацетам (n=5)	0,31±0,05	10,34±0,45	0,15±0,03

Назначение исследуемых соединений в различной степени выраженности приводили к нормализации показателей углеводно-энергетического обмена. В группе с введением L-лизина сукцината отмечается увеличение содержания пирувата на 63,64 %, малата в 1,41 раза, при снижении количества лактата на 11,68 % относительно контрольной группы. Проведение экспериментальной терапии «Лизинием» в дозе 50 мг/кг приводило к повышению содержания пирувата и малата на 86,87 % и в 1,54 раза соответственно, тогда как количество лактата снижалось на 81,76 % по отношению к контролю. Необходимо отметить тот факт, что введение пирацетама в дозе 500 мг/кг приводит к резкому увеличению лактата в гомогенате головного мозга, что на 21,34 % больше, чем показатель контрольной группы (табл.2).

По нашему мнению, такая высокая активность L-лизина сукцината связана с наличием в структуре данного соединения янтарной кислоты, которая участвует в энергопродукции через шунт Робертса. Особенности механизма действия «Лизиния», является наличие в его структуре 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетата, который активирует окислительное фосфорилирование и малат-аспартатный механизм [2, 8].

**Выводы**

1. Моделирование ОНМК по ишемическому типу приводит к выраженному дисбалансу адениловых нуклеотидов и субстратов углеводно-энергетического обмена.
2. Экспериментальная терапия соединениями L-лизина и референс препарата приводила к нормализации всех показателей энергетического обмена в различной степени выраженности.

3. Наибольшую активность проявили L-лизина сукцинат и «Лизиний», которые благодаря особенностям своей структуры, привели к повышению содержания АТФ, АЛФ, пирувата и малата, на фоне снижения АТФ и лактата, достоверно превосходя группу контроля, а по некоторым показателям - и референс-препараты.