

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ HSP70-ЗАВИСИМЫХ МЕХАНИЗМОВ ЭНДОГЕННОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ В УСЛОВИЯХ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ ЦЕРЕБРОКУРИНОМ И ТИОЦЕТАМОМ

**В.А. Стеценко, Е.П. Соколик**

Научный руководитель — д.б.н., проф. И.Ф. Беленичев  
Запорожский государственный медицинский университет,  
Запорожье, Украина

**Введение.** В настоящее время практически нет работ о фармакологической модуляции HSP70-зависимых молекулярных факторов эндогенной нейропротекции при хронической алкогольной интоксикации. Не существует и подходов к использованию нейропротекторов с HSP70-3<sup>hc^m</sup> действием в комплексной терапии пренатальной хронической алкоголизации. Мы описали нейропротективные эффекты цереброкурина, тиоцетама и пирацетама при алкогольной энцефалопатии.

**Цель исследования.** Изучение концентрации белков теплового шока (HSP70) и фактора, индуцированного гипоксией (HIF-1), в головном мозге крысят, перенесших хроническую пренатальную алкоголизацию в различные сроки ишемии, и установление роли данных белков в реализации нейропротективного эффекта цереброкурина и тиоцетама.

**Материалы и методы.** Крысы с 5-го по 20-й день беременности получали этанол в дозе 6-8 г/кг в день, контрольные крысы - изокалорический раствор сахарозы. Потомству алкоголизированных крыс сразу после рождения в течение 25 дней внутрибрюшинно вводили тиоцетам (125 мг/кг), пирацетам (125 мг/кг) и цереброкурин (0,05 мл/кг), контроль получал физиологический раствор. В каждой группе было по 20 новорожденных. Концентрацию в тканях головного мозга HSP- и HIF-белков определяли методом Вестерн-блот анализа. Детекцию HSP-, HIF-белков осуществляли при помощи денситометрии в программе «Adobe Photoshop». Об эффективности проводимой фармакокоррекции судили по выраженности неврологического дефицита, который определяли по шкале McGrow.

**Результаты.** Курсовое назначение цереброкурина и тиоцетама приводило к достоверному повышению содержания HIF и HSP белков в головном мозге. Нейропротективное действие цереброкурина и тиоцетама проявлялось в уменьшении неврологического дефицита, о чем свидетельствовало достоверное снижение среднего балла по шкале Р. McGrow В условиях токсического пренатального повреждения головного мозга белки теплового шока (HSP) и фактор, индуцированный гипоксией (HIF-1) препятствуют развитию некроза за счет позитивного влияния на

синтез антиоксидантных ферментов, за счет шаперонной активности, стабилизации актиновых филаментов.

**Выводы.** Данными исследованиями показано, что применение цереброкурина и тиоцетама по предложенной нами схеме оказывает позитивное воздействие на экспрессию HSP и HIF и значительно повышает их концентрацию в головном мозге в условиях пренатальной алкоголизации. Таким образом, полученные нами результаты раскрывают не только молекулярный механизм нейропротективного действия цереброкурина и тиоцетама, но и являются экспериментальным обоснованием для внедрения их в клиническую практику.

## **PHARMACOLOGICAL MODULATION OF HSP70-DEPENDENT MECHANISMS OF ENDOGENOUS NEUROPROTECTION IN CONDITIONS OF PRENATAL CHRONIC ALCOHOLISM BY CEREBROCURIN AND TIOCETAM**

**V.A. Stetsenko, E.P. Sokolik**

Scientific Advisor — DBiolSci, Prof. I.F. Belenichev Zaporizhzhia State Medical University, Zaporozhye, Ukraine

**Introduction.** At present, there are almost no studies about pharmacological modulation of HSP70-dependent molecular factors for endogenous neuroprotection in chronic alcohol intoxication. There are no approaches for using neuroprotective drugs with HSP70-dependent effect in the complex therapy of chronic prenatal alcoholism. Our work described neuroprotective effects of Cerebrocurin, Tiocetam and Piracetam in alcoholic encephalopathy. **Aim.** To investigate the concentration of heat shock protein (HSP70) and hypoxia-inducible factor (HIF-1) in the brain of rats undergoing chronic prenatal alcoholism in different periods of ischemia and define the role of these proteins in the implementation of neuroprotective effect of Cerebrocurin and Tiocetam. **Materials and methods.** Rats from the 5th to the 20th day of gestation received ethanol in a dose of  $8 \text{ g/kg}$  per day, control rats — isocaloric sucrose solution. Offspring of alcoholized rats immediately after birth during 25 days were injected intraperitoneal Tiocetam ( $125 \text{ mg/kg}$ ), Piracetam ( $125 \text{ mg/kg}$ ) and Cerebrocurin ( $0.06 \text{ mg/kg}$ ), control rats received saline. There were 20 infants in each group. Concentration in the brain tissue and HSP-, HIF-proteins was determined by Western blot analysis. Detection of HSP-, HIF-proteins was performed with use of densitometry in the program Adobe Photoshop. We judged about the effectiveness of pharmacological correction by the degree of neurological deficit, which was determined on a scale McGrow. **Results.** Course treatment by Cerebrocurin and Tiocetam have resulted in significant increased content of HIF- and HSP-proteins in the brain. Neuroprotective activity of Cerebrocurin and Tiocetam was observed in reduction of neurological deficit, as

evidenced by the significant decrease in the average score on a scale of C.P. McGrow. In condition of chronic prenatal alcohol brain damage heat shock proteins (HSP) and factor induced by hypoxia (HIF-1) due to the positive impact on the synthesis of antioxidant enzymes, due to chaperone activity, stabilization of actin filaments, hinder the development of necrosis. Conclusion. It is known by the studied drugs - Cerebrocurin and Tiocetam directly or indirectly can modulate the expression of early response of genes c-fos and thus the “run” software adaptation protein synthesis (including HSP and HIF) in neurons with acute cerebral ischemia. These studies have shown that using Cerebrocurin and Tiocetam on our proposed scheme has a positive impact on the expression of HSP and HIF and significantly increases their effect on concentration in the brain under conditions of prenatal alcoholism. Thus, our results reveal not only the study of the molecular mechanism of neuroprotective activity of Cerebrocurin and Tiocetam, but also the experimental basis for their introduction into clinical practice.

**Опубліковано:**

Стеценко В. А. Фармакологическая модуляция HSP70-зависимых механизмов эндогенной нейропротекции в условиях пренатальной хронической алкоголизации цереброкурином и тиоцетамом : материалы X Междунар. (XIX Всероссийской) Пироговской науч. мед. конференции студентов и молодых ученых, Москва, 19 марта 2015 г. / В. А. Стеценко, Е. П. Соколик // Вестник РГМУ. – 2015. – № 2. – С. 326.