

**ВЛИЯНИЕ МЕКСИДОЛА НА АНТИОКСИДАНТНЫЙ ПРОФИЛЬ
ПЛАЗМЫ КРОВИ КРЫС В МОДЕЛИ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Федорова М. В.

*соискатель кафедры медицинской биофизики
учреждения образования «Московский государственный университет
имени М.В.Ломоносова», Москва, Россия
theklazontag@yandex.ru*

Созарукова М. М.

*к. б. н., младший научный сотрудник лаборатории синтеза
функциональных материалов и переработки минерального сырья
государственного учреждения «Институт общей и неорганической
химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук», Москва, Россия
S_MadinaM@bk.ru*

Сапрыкин В. П.

*д. м. н., профессор,
учреждения образования «Российский университет дружбы народов»,
кафедра биологии и общей генетики, Москва, Россия
v_p_s@mail.ru*

Проскурнина Е. В.

*д. м. н., доцент, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной
биологии
государственного учреждения «Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П.Бочкова», Москва, Россия
proskurnina@gmail.com*

В патогенезе острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) существенную роль играет окислительный стресс. Цель исследования — изучить влияние мексидола на антиоксидантную систему крови крыс при ОНМК. Антиоксидантный профиль анализировали методом хемилюминесценции, определяя емкость сильных, средней силы и слабых антиоксидантов. Как ложная операция, так и ОНМК приводили к окислительному стрессу по сравнению с интактными животными. Применение мексидола приводило к увеличению антиоксидантного потенциала плазмы для всех изученных параметров за счет прежде всего патогенетических механизмов.

***Ключевые слова:** антиоксидантный профиль; плазма крови; мексидол; острое нарушение мозгового кровообращения*

**EFFECT OF MEXIDOL ON ANTIOXIDANT PROFILE OF RAT
BLOOD PLASMA IN A ACUTE CEREBRAL CIRCULATION DISORDER**

Fedorova M. V.

Applicant for the Department of Medical Biophysics

*Moscow State University, Moscow, Russia
theklazontag@yandex.ru*

Sozarukova M. M.

*Candidate of Chemistry, Junior Researcher, Laboratory for Synthesis of
Functional Materials and Processing of Mineral Raw Materials
Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian
Academy of Sciences, Moscow, Russia*

S_MadinaM@bk.ru

Saprykin V. P.

*RUDN University, Medical Institute, Department of Biology and General
Genetics, Moscow, Russia*

v_p_s@mail.ru

Proskurnina E. V.

*Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Laboratory of Molecular
Biology*

Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

proskurnina@gmail.com

Oxidative stress plays a significant role in the pathogenesis of acute cerebrovascular accident (ACVA). The aim of the study was to study the effect of Mexidol on the antioxidant system of the blood of rats with stroke. The antioxidant profile was analyzed by chemiluminescence, determining the capacity of strong, medium, and weak antioxidants. Both sham surgery and ACVA resulted in oxidative stress compared to intact animals. The use of Mexidol led to an increase in the antioxidant potential of plasma for all studied parameters due primarily to pathogenetic mechanisms.

Keywords: *antioxidant profile; blood plasma; mexidol; acute cerebrovascular accident*

В патогенезе ишемического инсульта существенную роль играет окислительный стресс, приводящий к истощению антиоксидантных ресурсов крови. Многочисленными исследованиями показана эффективность его коррекции антиоксидантными и антигипоксантами препаратами, улучшающими клинические и биохимические показатели пациентов [1]. Одним из широко применяемых препаратов патогенетической терапии при инфаркте мозга является мексидол (2-этил-6-метил-3-гидрокси-4-пиридина сукцинат), который нейтрализует действие свободных радикалов, ингибирует перекисное окисление липидов, участвует в клеточном митохондриальном дыхании и обладает хорошей биодоступностью [2]. Таким образом, оценка антиоксидантных свойств крови является важной при общей оценке эффективности фармацевтических препаратов. Хемилюминесцентные методы являются высокочувствительными методами анализа свободнорадикальных реакций [3]. Цель исследования — изучить влияние мексидола на

антиоксидантную систему крови крыс при остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК).

Материалы и методы.

Животные. В экспериментах анализировали плазму крови самцов беспородных крыс. Острое нарушение мозгового кровообращения моделировали путем перевязки сонных артерий. После операции крысы в течение 7 дней получали мексидол в дозе 250 мг/кг (внутрижелудочковое введение). Забор крови в объеме 200 мкл осуществляли из хвостовой вены на седьмые сутки после операции. Кровь центрифугировали, плазму анализировали в течение рабочего дня. Контрольные подгруппы включали 10 интактных и 10 ложнооперированных животных. Исследуемые группы включали 10 животных с ОНМК, не получивших препарата, и 10 животных с ОНМК, получавших мексидол.

Хемилюминесцентный протокол. Антиоксидантную активность образца плазмы определяли методом активированной хемилюминесценции в системе генерации свободных радикалов 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорида (АБАП) (Sigma-Aldrich) в присутствии люминола (Sigma-Aldrich) [1]. Расчет параметров антиоксидантного профиля приведен на рис. 1: а) площадь депрессии сигнала S , образующейся в результате действия сильных антиоксидантов плазмы (мочевая кислота и аскорбат), б) площадь «треугольной» депрессии S_{Δ} , характеризующей антиоксиданты средней силы (предположительно, белки), в) параметр ΔI , представляющий разность между новым (I) и начальным (I_0) стационарными уровнями и отражающий емкость слабых антиоксидантов.

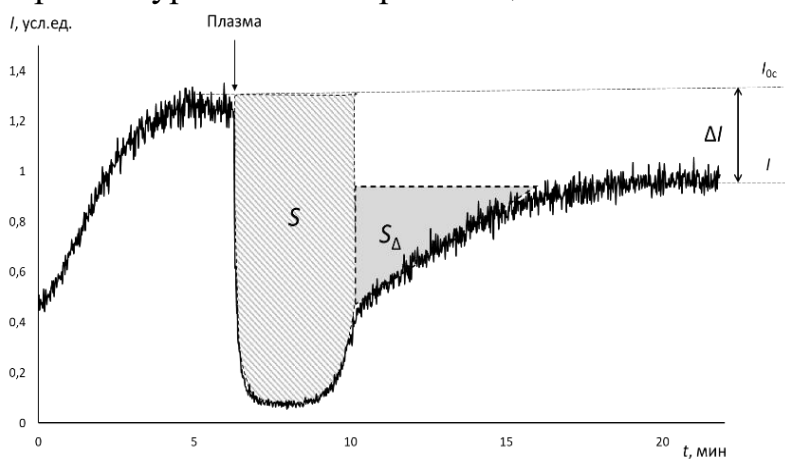


Рисунок 1. Хемилюминограмма плазмы крови крысы, получавшей мексидол после ОНМК и принцип расчета параметров антиоксидантного профиля; стрелкой показан момент внесения плазмы.

Статистическая обработка. Хемилюминограммы регистрировали в трех параллельных опытах. Статистический анализ проведен с помощью критериев Шапиро-Уилка и Манна-Уитни с использованием программы STATISTICA (Statsoft, США). Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха с указанием достоверности различий между сравниваемыми группами.

Результаты и обсуждение. По критерию Шапиро-Уилка данные не подчиняются нормальному распределению ($p < 0,05$). Описательная статистика для параметров, формирующих антиоксидантный профиль, приведена в табл. 1 и на рис. 2.

Таблица 1. - Описательная статистика антиоксидантного профиля

	S	S_{Δ}	ΔI
Интактный контроль	234 (79)	212 (61)	-0,05 (0,01)
Ложнооперированный контроль	166 (53)	56 (23)	-0,05 (0,01)
Крысы с ОНМК без лечения	127 (28)	31 (13)	-0,13 (0,08)
Крысы с ОНМК с терапией мексидолом	191 (58)	413 (92)	-0,16 (0,09)

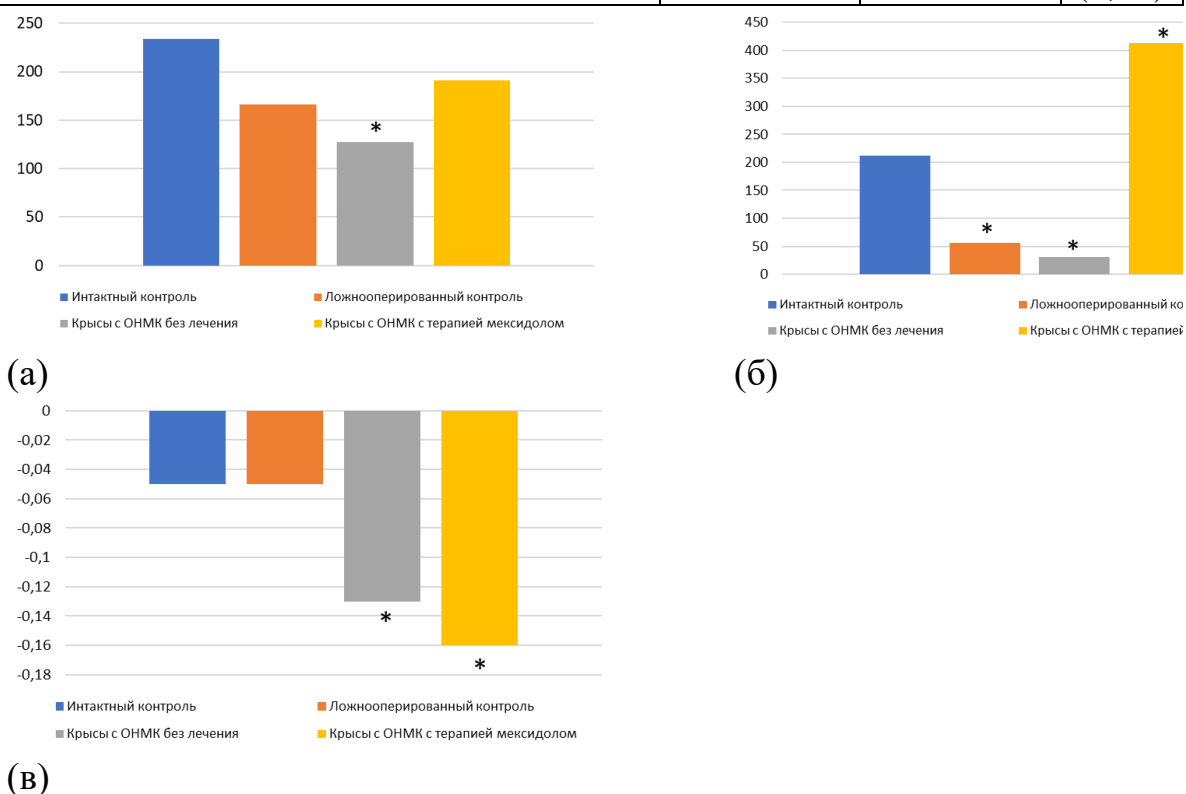


Рисунок 2. Гистограммы параметров: (а) S , (б) S_{Δ} , (в) ΔI .

Антиоксидантная емкость, обеспечиваемая сильными антиоксидантами («уратная» емкость), была максимальной в группе интактных животных, снижалась у ложнооперированных и в большей мере у крыс с ОНМК, не получающих лечения, что свидетельствует о развитии окислительного стресса. Терапия мексидолом привела к частичной компенсации окислительного стресса. Аналогичные закономерности были получены для антиоксидантов средней силы («белковая» емкость), однако влияние мексидола привело к избыточной антиоксидантной емкости. Емкость слабых антиоксидантов была одинаковой в группе интактных и ложнооперированных крыс, однако нарастала в группе крыс, не получивших лечения, и еще большей была в группе крыс, получивших лечение мексидолом. Сравнительная статистика приведена в табл. 2.

Таблица 2. - Сравнительная статистика по критерию Манна-Уитни, $p = 0,90$

Сравниваемые группы	S	S_{Δ}	ΔI
Интактный контроль и ложнооперированные	0,14	0,01	0,64
Интактный контроль и группа ОНМК	0,01	0,04	0,05
Ложнооперированные и группа ОНМК	0,31	0,51	0,05
Ложнооперированные и группа мексидола	0,93	0,06	0,07
ОНМК без лечения и с терапией мексидолом	0,23	0,15	0,90

Введение мексидола в хемилюминесцентную систему приводит к снижению уровня стационарного свечения (ΔI). Такое поведение характерно для кинетически «медленных» антиоксидантов (рис. 3).

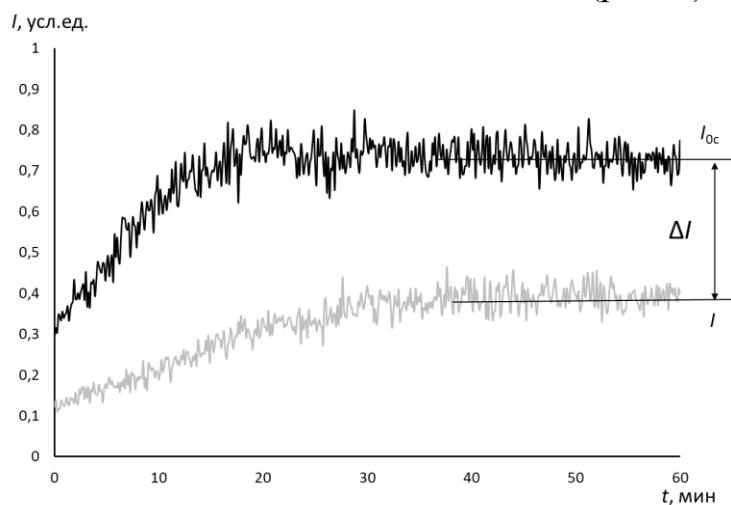


Рисунок 3. Хемилюминограмма 75 мкМ мексидола в системе АБАП-люминол.

В итоге была получена совокупность показателей, составляющих антиоксидантный профиль для каждой исследуемой группы. По отношению к «уратной» емкости S только группа ОНМК значительно отличалась от интактного контроля, хотя ложная операция тоже приводила к снижению этого параметра. Терапия мексидолом привела к частичной компенсации этого окислительного стресса. Поскольку сам мексидол не является сильным антиоксидантом, можно предположить, что это влияние реализуется за счет патогенетических механизмов. Емкость антиоксидантов средней силы оказалась более чувствительной к ишемии и терапии, чем антиоксидантная емкость сильной фракции. Операция как ложная, так и истинная приводила к значимому снижению этого параметра, причем в группе ОНМК без терапии изменения были более выраженными. В группе мексидола этот параметр оказался существенно выше значения группы интактного контроля, что требует дальнейшего исследования. По емкости слабых антиоксидантов значимые различия были получены между интактным контролем и группой мексидола, что можно объяснить антиоксидантными свойствами препарата. В группе ОНМК емкость слабых антиоксидантов была значимо выше, чем в группе контроля и

ложнооперированных животных, что может быть связано с выбросом в кровь ишемического токсина, обладающего антиоксидантными свойствами.

Список литературы

1. Романенко, А. В., Соловьева, Э. Ю // Механизмы гипоксически-ишемического повреждения мозга при инсульте, пути коррекции. Нервные болезни. 2021. — №1. — С. 18-26.
2. Кнни, К. С., Демин, Т. В., Адеева, Л. Б. // Влияние применения мексидола в период «терапевтического окна» ишемического инсульта на эффективность внутривенной тромболитической терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. — Т.10. —№ 3. — С. 86–90.
3. Алексеев, А. В., Проскурнина, Е. В., Владимиров, Ю. А. // Определение антиоксидантов методом активированной хемилюминесценции с использованием 2,2'-азо-бис(2-амидинопропана). Вестник Московского ун-та, сер: Химия. 2012. — Т. 53. — С. 187–193.