



*И.Ф. Беленичев, Е.О. Фильянский, С.В. Павлов, Н.В. Бухтиярова, Л.И. Кучеренко, А.Н. Егоров*

**ВЛИЯНИЕ ТИОЦЕТАМА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА  
И СОПРЯЖЕННОГО С НИМ ГАМК-ШУНТА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПОТОМСТВА,  
РОЖДЕННОГО ОТ АЛКОГОЛЬЗАВИСИМЫХ МАТЕРЕЙ**

*Запорожский государственный медицинский университет,*

*НПО «Фарматрон», г. Запорожье*

**Ключові слова:** *алкогольна внутрішньоутробна інтоксикація плода, Тіоцетам, нейропротекція.*

**Ключевые слова:** *алкогольная внутриутробная интоксикация плода, Тиоцетам, нейропротекция.*

**Key words:** *alcoholic intranatal intoxication of fetus, Thiocetam, neuroprotection.*

Проведеними експериментальними дослідженнями в умовах алкоголізації вагітних щурів встановлено нейропротективну й ноотропну дію препарату Тіоцетам при його парентеральному введенні експериментальним тваринам у дозі 250 мг/кг. Тіоцетам мав позитивний вплив на основні ланцюги енергетичного метаболізму головного мозку новонароджених, зменшуючи лактат-ацидоз і нерациональне використання нейротрансмітерних амінокислот у компенсаторних шунтах синтезу АТФ.

Проведеними експериментальними дослідженнями в умовах алкоголізації вагітних щурів виявлено нейропротективне й ноотропне действие препарату «Тиоцетам» при его парентеральном введении экспериментальным животным в дозе 250 мг/кг. Тиоцетам оказывал благоприятное влияние на основные звенья энергетического метаболизма головного мозга новорожденных, уменьшая лактат-ацидоз, снижая нерациональное использование нейротрансмиттерных аминокислот в компенсаторных шунтах синтеза АТФ.

By experimental researches in condition of alcoholisation of pregnant rats neuroprotective and nootrope action of «Thiocetam» has been revealed at its parenteral introduction to the experimental animal in a dose of 250 mg/kg. Thiocetam rendered a beneficial effect on the links of energy metabolism of newborns brain, reducing lactat-acidosis, reducing irrational uses of neurotransmitter amino acids in compensative shunts of ATP synthesis.

В последние годы отчетливо выявляется рост распространенности заболеваний, связанных с употреблением алкоголя среди женщин [1]. Сегодня отмечается неуклонное снижение возраста приобщения к спиртосодержащим напиткам и увеличение числа девочек-алкоголичек [1–3]. Актуальность женского алкоголизма обусловлена тем, что, в первую очередь, наносится урон состоянию здоровья детей, рожденных от данного контингента женщин. Кроме того, пристрастившиеся к алкоголю матери теряют качества родителей, часто становятся злейшими врагами детей [2]. Поэтому все более актуальным становится изучение последствий употребления женщиной алкоголя во время беременности. Помимо прямого воздействия на организм будущей матери, употребление алкоголя влияет на развитие плода и на исход беременности. У зародыша при внутриутробном воздействии этанола развивается пассивная алкогольная зависимость. Новорожденные от алкогользависимых матерей отличаются различными клинико-метаболическими, иммунологическими, гормональными расстройствами адаптации к внеутробной жизни, высокой частотой инфекционных заболеваний, психоневрологических нарушений и существенных отклонений развития в последующие годы жизни [3]. По данным специальной литературы, основными последствиями применения этанола во время беременности для ребенка служат преждевременное рождение или рождение с малой массой тела, развитие абстинентного синдрома, синдром мекониальной аспирации и замедление внутриутробного роста [4,5], врожденные уродства, инфекции [6–9]. Считается, что сниженные массо-ростовые показатели в дальнейшем трансформируются в задержку

физического развития. В настоящее время прослеживается тенденция применения ноотропов, нейропротекторов, антигипоксантов с целью уменьшения негативного внутриутробного влияния алкоголя на плод и постнатальное развитие ребенка [10,11].

#### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Экспериментальное изучение нарушений различных звеньев энергетического метаболизма головного мозга животных раннего возраста, рожденных от наркозависимых матерей, и обоснование возможности применения нейропротектора и ноотропа «Тиоцетам» для коррекции этих нарушений.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Все исследования выполнены на беременных крысах линии Вистар массой 180–200 г. При уходе за животными, питании и проведении экспериментов руководствовались базисными нормативными документами: рекомендациями комитета по биоэтике МОЗ Украины по экспериментальной работе с использованием животных, рекомендациями ВОЗ, рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей [5]. Для моделирования алкогольной внутриутробной интоксикации с 10–11 дня беременности в течение 7 дней вводили внутривенно с помощью металлического зонда 25% этанол в дозе 20 мл/кг. Срок беременности определяли, считая со дня обнаружения спермиев в вагинальном мазке. В каждой экспериментальной группе было по 7 беременных самок. Тиоцетам вводился внутривенно с 15–16 суток беременности раз в сутки в дозе 250 мг/кг в течение 7 дней до момента наступления

Таблица 1

**Влияние тиоцетама и пирacetама на продукцию, транспорт и утилизацию энергии в головном мозге новорожденных крысят от алкогользависимых самок**

Группы животных	АТФ мкм/г	АДФ мкм/г	АМФ мкм/г	м-КФК, мкм/мг/мин	АТФ-азная активность, мкм/мг/мин
Интактная	3,45±0,05	0,51±0,01	0,13±0,02	1,911±0,011	24,7±0,67
Контрольная (алкогользависимые самки)	2,78±0,08	0,37±0,01	0,18±0,01	0,974±0,010	17,4±0,21
алкогользависимые самки + тиоцетам	3,21±0,01*	0,47±0,01*	0,12±0,03*	1,624±0,020*#	21,1±0,11*#
алкогользависимые самки + пирacetам	2,91±0,01	0,40±0,09	0,12±0,03*	1,095±0,012	17,0±0,33

Примечания: \* – достоверные отличия (P<0,05) от группы контроля; # – достоверные отличия (P<0,05) от группы пирacetама.

родов. Препарат сравнения – пирacetам – вводился по той же схеме в дозе 500 мг/кг [10]. После протекания физиологических родов на 21–22 день, часть новорожденных выводилась из эксперимента под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг), у них извлекался головной мозг для биохимических исследований. Ткани мозга гомогенизировались на холоде в солевой изотонической среде (0,15 М КСl) при температуре +4°C, с помощью стеклянного гомогенизатора, в соотношении ткань–солевой раствор 1:40. После чего методом дифференциального центрифугирования выделялась цитозольная фракция и митохондрии. Безбелковый экстракт получали добавлением точной навески гомогената ткани мозга в хлорную кислоту (0,6 М) с последующей нейтрализацией 5 М калия карбонатом [12]. Состояние энергетического обмена (гликолиз, окисление в цикле Кребса, митохондриальная активность, ГАМК-шунт) определяли по уровню наиболее значимых интермедиатов – АТФ, АДФ, АМФ, лактата, пирувата, малата, по активности митохондриальной креатинфосфокиназы (м-КФК) и малатдегидрогеназы (МДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ), глутаматдекарбоксилазы, ГАМК-трансферазы, содержанию глутамата и ГАМК. Количество малата определяли по методу Хохорста по убыли НАДН при 340 нм [12]. Содержание изоцитрата определяли по методу Цоха-Ломпрехта по убыли НАДН при 340 нм [12]. Содержание пирувата определяли по методу Цоха-Ломпрехта по убыли НАДН при 340 нм [12]. Содержание лактата определяли по методу Хохорста по повышению НАДН при 340 нм [12]. Активность СДГ, МДГ, ГАМК-трансферазы и глутаматдекарбоксилазы определяли спектрофотометрически [12]. Адениловые нуклеотиды, ГАМК, глутамат определяли методом тонкослойной хроматографии [13].

Статистическая обработка результатов проводилась с ис-

пользованием пакета статистических программ «Statistica 4.0» (Statistica Inc., USA). Достоверность отличия в группах определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Проведенные биохимические исследования мозга новорожденных крысят от алкогользависимых самок выявили стойкие нарушения энергетического обмена. Нами впервые установлено, что протекание беременности в условиях приема алкоголя приводит к развитию митохондриальной дисфункции в головном мозге новорожденных. Так, в головном мозге крысят контрольной группы зарегистрировано угнетение АТФ-азной активности и активности митохондриальной креатинфосфокиназы (м-КФК) и малатдегидрогеназы (МДГ), что свидетельствовало о нарушении основных функций митохондрий – продукции и транспорта энергии (табл. 1). Кроме того, выявлено снижение уровня малата, изоцитрата и торможение активности СДГ, свидетельствовавшее о дискоординации в цикле Кребса (табл. 2). В мозге у крысят контрольной группы наблюдалось активация компенсаторного шунта Робертса, о чем свидетельствовала активация ГАМК-Т и ГДК и снижение уровня ГАМК и глутамата. Кроме этого, наблюдалась активация гликолиза (повышение уровня лактата) (табл. 3). Однако активация компенсаторных энергетических реакций в условиях митохондриальной дисфункции не обеспечивает достаточного уровня энергии, о чем свидетельствовал низкий уровень АТФ в головном мозге новорожденных от самок, принимающих во время беременности алкоголь.

Назначение алкогользависимым животным тиоцетама во время беременности приводило к уменьшению явлений митохондриальной дисфункции в головном мозге новорожденных. Так, выявлено увеличение продукции АТФ в

Таблица 2

**Влияние тиоцетама и пирacetама на показатели углеводно-энергетического обмена в головном мозге новорожденных крысят от алкогользависимых самок**

Группы животных	Пируват, мкм/г	Лактат, мкм/г	Малат, мкм/г	Изоцитрат мкм/г	СДГ, мкм/мг /мин	МДГ, мкм/мг/мин
Интактная	0,47±0,01	2,12±0,03	0,44±0,02	0,61±0,02	6,44±0,10	11,4±0,10
Контрольная (алкогользависимые самки)	0,31±0,01	4,78±0,11	0,27±0,02	0,35±0,03	2,88±0,17	6,0±0,05
алкогользависимые самки+тиоцетам	0,44±0,02*	2,77±0,21*#	0,48±0,04*#	0,56±0,01*#	5,22±0,12*	9,7±0,10*#
алкогользависимые самки+пирacetам	0,39±0,04	5,12±0,10	0,34±0,02*	0,37±0,03	3,91±0,15*	7,0±0,11

Примечания: # – достоверные отличия (P<0,05) от группы пирacetама; \* – достоверные отличия (P<0,05) от группы контроля.



Влияние тиоцетама и пирацетама на показатели ГАМК-ергической системы в головном мозге новорожденных крысят от алкогользависимых самок

Группы животных	ГАМК мкм/г	Глутамат, мкм/г	ГДК, мкм/г /мин	ГАМК-Тмкм/г /мин
Интактная	4,37±0,1	18,8±0,5	12,5±0,7	14,7±0,2
Контрольная (алкогользависимые самки)	2,51±0,05	10,11±0,1	18±0,2	25,1±0,7
алкогользависимые самки +тиоцетам	4,01±0,02*	17±0,1*#	14,22±0,2*#	17,4±0,2*
алкогользависимые самки + пирацетам	3±0,06	13,7 ± 0,11	17,3±0,3	20±0,3

Примечания: \* – достоверные отличия (P<0,05) от группы контроля; # – достоверные отличия (P<0,05) от группы пирацетама.

окислительных реакций цикла Кребса (увеличение уровня малата и изоцитрата), повышение активности СДГ и митохондриальной МДГ и м-КФК, общей АТФ-азной активности. Назначение тиоцетама приводило к нормализации шунта Робертса, повышению уровня ГАМК и глутамата в головном мозге, что обеспечивало функциональное равновесие процессов возбуждения и торможения в головном мозге новорожденных и ограничивало возбуждение NMDA-рецепторов, снижая тем самым развитие глутаматной «эксайтотоксичности» (табл. 1) [4,10]. Кроме того, введение тиоцетама в период беременности обеспечивало и уменьшение явлений лактат-ацидоза в головном мозге новорожденных, являющегося негативным прогностическим фактором при подобной патологии беременности [10]. Введение во время беременности пирацетама не оказывало защитного действия в отношении дисфункции митохондрий, окислительной продукции энергии. Пирацетам, как видно из таблицы 2, напротив, усиливал явления лактат-ацидоза в тканях головного мозга, что требует более жесткого контроля при его использовании во время беременности. Полученные данные о развитии лактат-ацидоза в нервной ткани при назначении пирацетама в острый период церебральной патологии описан и другими исследователями [10,14].

#### ВЫВОДЫ

Проведенными экспериментальными исследованиями в условиях алкоголизации беременных крыс было выявлено нейропротективное и ноотропное действие препарата «Тиоцетам» при его парентеральном введении экспериментальным животным в дозе 250 мг/кг. Тиоцетам оказывал благоприятное влияние на основные звенья энергетического метаболизма головного мозга новорожденных. Известно, что более трети детей, рожденных от алкогользависимых матерей, отличаются высокой частотой инфекционных, сердечно-сосудистых, психоневрологических заболеваний [1,3,14]. Можно с уверенностью, базируясь на полученных данных, утверждать, что в симптомокомплексе этой патологии имеются признаки полисистемного нарушения клеточной энергетики. Одним из важнейших звеньев патогенеза можно считать митохондриальную дисфункцию [4]. Известны и описаны наследственные (первичные) митохондриальные дисфункции, связанные с повреждением ядерного генома [14,15]. Среди них – различные формы младенческих миопатий, болезни Альперса, Лея, Барта, Менкеса, синдромы недостаточности карнитина, некоторых ферментов цикла Кребса и дыхательной цепи митохондрий.

У новорожденных от алкогользависимых матерей, по всей видимости, обнаруживаются признаки «вторичной» митохондриальной дисфункции. Именно в этих случаях показана энерготропная терапия, позволяющая добиться существенного клинического эффекта во всех сферах проявления патологического процесса. Тиоцетам является уникальным препаратом, сочетающим энерготропные и антиоксидантные свойства. Он оказывал благоприятное энерготропное действие в головном мозге новорожденных, направленное на интенсификацию митохондриальной продукции и транспортировке энергии, на уменьшение лактат-ацидоза, на снижение нерационального использования нейротрансмиттерных аминокислот в компенсаторных шунтах синтеза АТФ. По выраженности митопротективного и энерготропного механизмов нейропротективного действия, направленного на снижение негативного воздействия алкоголя на потомство, Тиоцетам значительно превосходит базовый ноотропный препарат «Пирацетам». Таким образом, полученные результаты являются экспериментальным обоснованием клинического применения тиоцетама при патологии беременности, обусловленной употреблением алкоголя.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Клиническая перинатология / В.В. Абрамченко. – СПб., 1996. – 240 с.
2. Афанасьев В.В. Цитолафин в интенсивной терапии / В.В. Афанасьев. – СПб, 2006. – 36 с.
3. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология / Барашнев Ю.И. – М.: Триада-Х, 2001. – 638 с.
4. Беленичев И.Ф. Антиоксидантная система защиты организма / И.Ф. Беленичев, С.Л. Левицкий, Ю.И. Губский // Совр. пробл. токсикол. – 2003. – №2. – С. 32–38.
5. Бунин А.Т. Особенности мозгового кровообращения плода в норме и при синдроме задержки его развития / А.Т. Бунин, А.Н. Стрижаков, М.В. Медведев // Вопр. охраны материнства и детства. – 1990. – №2. – С. 43–47.
6. Бурдули Г.М. Репродуктивные потери (причины, факторы риска, пути профилактики): автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.05 / Г.М. Бурдули. – М., 1998. – 47 с.
7. Качалина Т.С. Морфофункциональное обоснование целесообразности использования новых антигипоксантов в комплексной терапии фетоплацентарной недостаточности / Т.С. Качалина // Нижегородский мед. журн. – 2006. – №7. – С. 81–89.
8. Каткова Н.Ю. Новый подход к лечению фетоплацентарной недостаточности / Н.Ю. Каткова // Ремедиум – Приволжье. – 2006. – С. 28–33.
9. Курцер М.А. Перинатальная смертность и пути ее снижения: автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.03.05 / М.А. Курцер. – М., 2001. – 36 с.
10. Мазур И.А. Метаболитотропные препараты / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев – Запорожье, 2007. – 309 с.



11. Особенности нервно-психического развития детей, рожденных асоциальными женщинами / *Е.И. Казмирова, А.А. Джумагазиев, Н.В. Сибирякова, Т.В. Миносян* // Труды Астраханской государственной медицинской академии «Актуальные вопросы современной медицины» (по материалам научно-практической конференции). – Астрахань, 2005. – Т. 31 (LV) – С. 36–39.
12. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М.И. Прохоровой – Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.
13. *Томилов И.К.* Энергетическое обеспечение головного мозга плода в условиях плацентарной недостаточности / *И.К. Томилов* // Вестн. Иван-й мед. академ. – 1998. – Т. 3, №4. – С. 18–27.
14. Физическое развитие детей, рожденных от наркозависимых женщин / *А.А. Джумагазиев, Е.И. Казмирова, Н.В. Сибирякова, В.А. Рыбалкина* // Труды Астраханской государственной медицинской академии «Актуальные проблемы педиатрии» (К 40-летию педиатрического факультета). – Астрахань. – 2006. – Т. 34 (XLIX). – С. 136–139.
15. *Turley K.* The fetal lamb models / *K. Turley, G. Vlahakes* // *The Ann. of Surgery.* – 1998. – Vol. 34. – P. 422–446.

УДК: [547.458.2:577.157.2]+587.12

*В.И. Боброва<sup>1</sup>, Ю.М. Колесник<sup>2</sup>, И.Ф. Беленичев<sup>2</sup>, А.В. Демченко<sup>2</sup>***ТИОЦЕТАМ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**<sup>1</sup>*Национальная медицинская академия им. П.Л. Шупика, г. Киев,*<sup>2</sup>*Запорожский государственный медицинский университет***Ключові слова:** *хронічна ішемія мозку, нейропротекція, тіоцетам.***Ключевые слова:** *хроническая ишемия мозга, нейропротекция, тиоцетам.***Key words:** *chronic brain ischemia, neuroprotection, tiocetam.*

Перспективним напрямком сучасної нейропротекції є фармакологічна регуляція співвідношення тиол-дисульфідної системи й оксиду азоту. Обґрунтовано включення у комплексну терапію хронічної ішемії мозку тіоцетама – препарату з ноотропним, антигіпоксичним, антиоксидантним, протиішемічним, адаптогенним ефектами.

Перспективним направлением современной нейропротекции является фармакологическая регуляция соотношения тиол-дисульфидной системы и оксида азота. Обосновано включение в комплексную терапию хронической ишемии мозга тиоцетама – препарата с ноотропным, антигипоксическим, антиоксидантным, противоишемическим, адаптогенным эффектами.

Pharmacological regulation of thiol-disulfide system and nitrogen oxide correlation is a perspective direction in modern neuroprotection. Including of thiocetam – drug with nootropic, antihypoxic, antioxidant, antiischemic and adaptogen effects is proved.

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются одной из самых актуальных проблем современной медицины, в связи с распространением, высокой смертностью, инвалидностью и значительными материальными затратами на лечение и профилактику [18,19]. Смертность от сердечнососудистых заболеваний в экономически развитых странах продолжает составлять от 12 до 15% в общей структуре [38]. По данным статистического прогноза, в 2020 году смертность от сердечнососудистых заболеваний достигнет 25 млн случаев за год [21]. ЦВЗ в Украине находятся на втором-третьем месте по частоте возникновения, распространения среди населения, а также смертности в данном классе заболеваний [18]. Этим определяется актуальность проблемы фармакологической коррекции нарушений мозгового кровообращения, средств предупреждения или устранения патологии сосудов мозга, а также соматовегетативных, психопатологических нарушений и личностных реакций на заболевание [20].

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) – это синдром многоочагового (диффузного) поражения головного мозга, обусловленный хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения (дисгемия, транзиторная

ишемическая атака, инсульт), который характеризуется медленным прогрессирующим течением и развитием постепенно нарастающих дефектов функций мозга [25]. Наряду с очаговой неврологической симптоматикой, клинику хронической цереброваскулярной недостаточности составляют когнитивные нарушения, которым в последнее десятилетие уделяется большое внимание в связи с их распространением [13,27,30,32]. Когнитивные нарушения при ЦВЗ носят прогрессирующий характер и на определенном этапе достигают выраженности деменции [13,18,22,26]. Однако, в последние годы в мировой специальной литературе акцент в клинических исследованиях все больше смещается от выявления и изучения уже существующей деменции в сторону повышенного внимания к «предементным» стадиям нейрогериатрических заболеваний, когда терапевтические мероприятия могут быть более эффективны и, в идеале, способны предотвратить или значительно отсрочить наступление социальной дезадаптации [1,36,39].

Успехи современной медицины в значительной степени обусловлены применением новых высокоэффективных фармакологических средств. Внедрение в практику новых классов препаратов, которые действуют на различные звенья патогенеза и оптимизируют церебральный метаболизм,