

ИШЕМИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ И НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ

И.В.Зарубина, П.Д. Шабанов

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

Состояние вопроса

Хронические расстройства мозгового кровообращения при отсутствии эффективного лечения приобретают прогрессирующий характер. Часто при этом наблюдаются эпизоды транзиторных ишемических атак, которые рассматриваются прежде всего фактор риска мозгового инсульта, хотя и обсуждается прекондиционный эффект этой патологии при последующем ишемическом повреждении мозга [6]. Известно, что ишемическое прекондиционирование представляет собой острую адаптацию органа к ишемии и реперфузии и характеризуется общностью метаболических ответов на прекондиционные стимулы.

Перспективное направление терапии последствий ишемии мозга связано с применением нейроспецифических пептидов, которые обладают высокой биодоступностью и проявляют широкий спектр фармакологических эффектов [4]. В клиническую практику последних лет внедрён новый пептидный препарат кортексин, разработанный учёными Военно-медицинской академии. Кортексин содержит комплекс низкомолекулярных сбалансированных нейропептидов (левовращающихся глутаминовой, аспарагиновой, глицина и других аминокислот), витаминов (токоферола, тиамина, рибофлавина, ретинола) и микроэлементов (цинка, марганца, селена, меди, магния и др.). Молекулярный вес нейропептидов кортексина не превышает 10 000 дальтон, что не препятствует их проникновению через гематоэнцефалический барьер. В то же время короткие пептиды (от 2 до 10 аминокислотных остатков), входящие в состав кортексина, обладают более высокой биологической активностью по сравнению с их высокомолекулярными предшественниками близкими к нему пептидных препаратов.

Существенной проблемой лечения расстройств мозга после ишемии являются различия между людьми в их индивидуальной стрессоустойчивости. Значение и роль резистентности к недостатку кислорода в патогенезе ишемии головного мозга послужило основанием для изучения в настоящей работе эффективности нейропротекторного действия кортексина при хроническом ишемическом повреждении головного мозга, протекающего на фоне раннего и позднего ишемического прекондиционирования у животных с различной индивидуальной устойчивостью к гипоксии.

Материал и методы

Опыты проведены на 88 белых беспородных крысах-самцах массой 160–180 г, полученных из питомника РАМН «Рапполово».

Исследования осуществлялись в соответствии с «Руководящими методическими материалами по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств» (1984), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985) и «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 2003 г. № 267).

Для разделения животных по устойчивости к гипоксии их поднимали в барокамере на высоту 11000 м со скоростью 50 м/с и экспозицией на высоте до возникновения агонального дыхания. Животные, выдерживающие воздействие гипоксии в течение 10 мин, считались высокоустойчивыми (ВУ), менее 5 мин – низкоустойчивыми (НУ). Ишемическое прекондиционирование создавали трехкратной окклюзией общих сонных артерий (по 5 мин) сосудистыми зажимами с интервалом реперфузии 15 мин.

В 1-й серии опытов хроническую ишемию мозга моделировали перевязкой сонных артерий через 1 ч после прекондиционирования и называли это ранним прекондиционированием.

Во 2-й серии пережатие сонных артерий осуществляли через 24 ч и состояние квалифицировали как позднее прекондиционирование.

Растворённые в физиологическом растворе пептиды кортексина 1 мг/кг, вводили крысам внутривентриально сразу после окклюзии сонных артерий и далее один раз в сутки в течение 7 дней.

Неврологический статус животных после окклюзии общих сонных артерий исследовали с помощью шкалы stroke-index McGrow по сумме соответствующих баллов. Для регистрации мышечного тонуса использовали тест подтягивания животных на горизонтальной перекладине, натянутой на высоте 30 см от поверхности стола [1].

Целостность физиологической реакции крыс на ишемию оценивали в тесте «открытого поля» и «приподнятого крестообразного лабиринта» с учётом ориентировочно-исследовательской эмоциональной и двигательной активности, уровня тревожности по поведенческому атласу для грызунов [3].

Оценку когнитивных функций проводили по условной реакции пассивного избегания. Спустя сутки после этого теста оценивали уровень депрессии животных в тесте Порсолта или «поведенческого отчаяния» в плавательной пробе [7].

Об интенсивности свободнорадикальных процессов в мозге судили по содержанию малонового диальдегида и активности супероксиддисмутазы [5].

Результаты и их обсуждение

Установлено, что функционально-метаболические изменения в головном мозге различных по устойчивости к гипоксии животных в постишемическом периоде были более значимы в случае «позднего прекондиционирования». При этом у крыс с НУ нарушения неврологического статуса и поведенческих реакций, а также антиоксидантных систем были более выражены (устойчивы) к гипоксии, чем у крыс с ВУ. В серии с ранним прекондиционированием на 3-и сутки после

ишемии выживало больше животных, чем в серии с поздним прекодиционированием (табл. 1). Введение кортексина увеличивало выживаемость животных, но наиболее значимый эффект наблюдался во второй серии.

Таблица 1

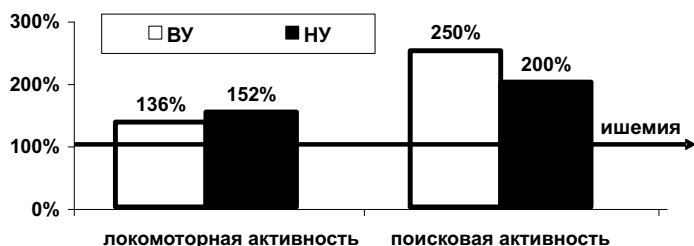
Влияние кортексина на выживаемость животных (%) после ишемии головного мозга ($M \pm m$, $n = 10$)

Группы животных	Раннее прекодиционирование		Позднее прекодиционирование	
	ВУ	НУ	ВУ	НУ
Контроль	100	100	100	100±
Ишемия	52±2*	36±1*	47±3*	32±2*
Ишемия+кортексин	60±4	54±2	74±3**	68±1**

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с контролем; ** – достоверность различий по сравнению с ишемией ($p < 0,05$)

После окклюзии общих сонных артерий на протяжении 7-и суток отмечалось количество животных с лёгкой и тяжёлой неврологической симптоматикой. Неврологические нарушения были более выражены в группе НУ крыс. У животных, получавших кортексин, в постишемическом периоде отсутствовали параличи конечностей, увеличивалась скорость движений, уменьшалась слабость конечностей и количество маневрных движений. Во второй серии неврологические нарушения были более выраженными, но применение кортексина уменьшало их проявления. На фоне кортексина снижалось количество животных, не подтянувшихся на горизонтальной перекладине, что свидетельствует о возрастании у них мышечного тонуса. У животных увеличивалась локомоторная активность, возрастала ориентировочно-исследовательская активность, восстанавливалась эмоциональная компонента поведения. Снижался уровень тревожности у животных, что свидетельствует о наличии у кортексина анксиолитических свойств (рис. 1). Препарат проявлял антидепрессивное действие, увеличивая время активного плавания в тесте Порсолта на фоне уменьшения пассивного плавания и времени неподвижности животных. Введение кортексина облегчало выработку условной реакции пассивного избегания по сравнению с нелечеными животными, повышало утраченную вследствие ишемии мозга обучаемость и сохраняло памятный след.

А



Б

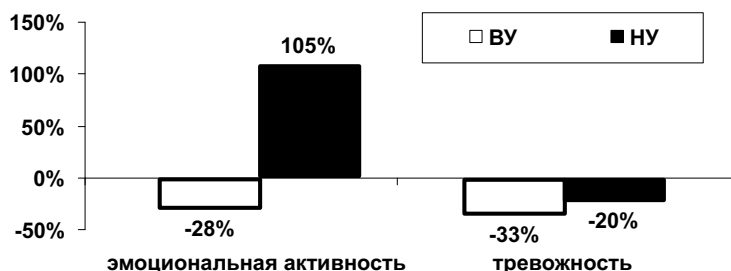
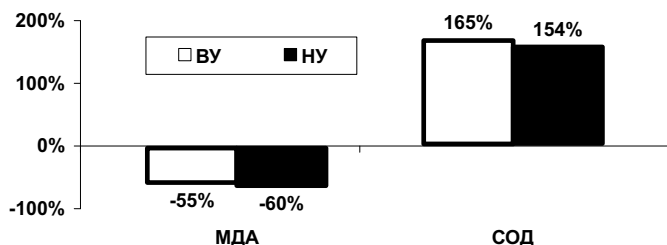


Рис. 1. Влияние кортексина на поведенческие реакции крыс при ишемии головного мозга на фоне раннего (А) и позднего прекодиционирования (Б) относительно контроля, принятого за 100% (график А) и 0% (график Б).

А



Б

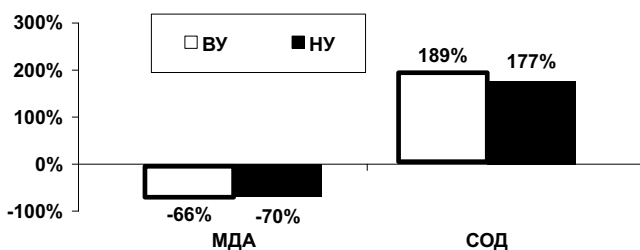


Рис. 2. Влияние кортексина на содержание малонового диальдегида и активность супероксиддисмутазы в головном мозге крыс при ишемии головного мозга на фоне раннего (А) и позднего прекодиционирования (Б) относительно контроля, принятого за 0%.

При хронической ишемии головного мозга введение кортексина на фоне ишемического прекодиционирования предупреждает дезин-

теграцию отдельных компонентов целостной поведенческой реакции и способствует восстановлению структуры индивидуального поведения высоко- и низкоустойчивых к гипоксии особей. В то же время наибольшую эффективность кортексин проявляет при позднем прекондиционировании.

Применение в постишемическом периоде кортексина снижало уровень малонового диальдегида и увеличивало активность супероксиддисмутазы (рис. 2). Полагаем, что защитные эффекты «позднего прекондиционирования» могут быть опосредованы увеличенным образованием свободных радикалов кислорода и NO во время длительного ишемического стресса.

Таким образом, действие кортексина определяет возможности его использования для повышения эффективности нейропротективной терапии хронического ишемического повреждения головного мозга, протекающего на фоне транзиторных ишемических атак. При этом, при развитии ишемии применение кортексина наиболее эффективно в более поздние сроки после кратковременных ишемических эпизодов (после позднего прекондиционирования).

Список литературы

1. *Воронина Т.А., Середенин С.Б.* Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2000. – С. 126–130.
2. *Зарубина И.В., Павлова Т.В.* Нейропептиды как корректоры функционально-метаболических нарушений ишемии головного мозга // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2007. – Т.5, №2. – С. 20–33.
3. *Михеев В.В., Шабанов П.Д.* Фармакологическая асимметрия мозга. СПб.: Элби-СПб, 2007. – 384 с.
4. Пептидная нейропротекция / Ред. М.М.Дьяконов, А.А.Каменский. СПб.: Наука, 2009. – 256 с.
5. *Путилина Ф.Е., Галкина О.В., Ещенко Н.Д., Дижее Г.П.* и др. Практикум по свободнорадикальному окислению. – СПб.: Из-во СПбГУ, 2006. – 120 с.
6. *Gross G.J., Fryer R.M.* Mitochondrial K/ATP channels: triggers or distal effectors of ischemic or pharmacologic preconditioning? // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87. – PP. 431–433.
7. *Porsolt R.D., Lenegre A., Exper. Approaches to anxiety and depression / Ed. by J.M. Elliot, D.J. Heal, C.A. Marsden.* New York: John Wiley and Sons, 1992. – PP. 73–85.