

ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

© 2009 А.Б. Коршунова, Н.А. Костычев, В.И. Инчина, И.Н. Чаиркин
Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева
Статья получена 14.09.2009 г.

Изучены нейропротективные свойства ксимедона, мексидола и фумарата 3-оксипиридина на модели глобальной ишемии головного мозга у белых крыс. Установлено, что терапевтическое применение в течение 10-ти дней ксимедона в дозе 30 мг/кг, мексидола и фумарата 3-оксипиридина в дозах 50 мг/кг существенным образом способствует восстановлению неврологического статуса экспериментальных животных при билатеральной окклюзии общих сонных артерий. Защитное действие изучали путем сравнения неврологических изменений при ишемии и на фоне введения исследуемых препаратов. Доказан выраженный нейропротективный эффект ксимедона, мексидола, фумарата 3-оксипиридина по сравнению с пирацетамом на данной модели ишемии головного мозга.

Ключевые слова: *фармакологическая коррекция, ишемия головного мозга, нейропротекторы*

Основные заболевания, определяющие высокий уровень смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний – ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные болезни, удельный вес которых в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний составляет соответственно 49,3% и 35,3% [8]. Заболеваемость острыми нарушениями мозгового кровообращения за последние 15 лет возросла почти в 2 раза – с 2 до 3,5-4,5 на 1000 населения в различных регионах России [4]. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа цереброваскулярных заболеваний, что обусловлено «омолаживанием» инсульта, то есть все более частым развитием его у лиц работоспособного возраста (до 64 лет), и увеличением в популяции удельного веса людей пожилого возраста [1]. По данным многих исследований, соотношение ишемического и геморрагического инсультов составляет 80-85% и 15-20% [5,6]. Многие авторы подчеркивают, что соотношение частоты ишемического и геморрагического инсультов в России выше, чем в других странах мира и составляет 4:1, в то время как за рубежом это соотношение – 1:9 [3].

Независимо от причины, вызвавшей локальную ишемию мозга, развивается каскад патобиохимических изменений, приводящих к необратимому повреждению нервной ткани по механизмам некроза и апоптоза [5]. В течение 3-6 часов ядро инфаркта окружено зоной ишемической полутени (пенумброй). В таких условиях в нейрональных структурах обмен

энергетический относительно сохранен, наблюдаются только функциональные изменения, без структурных изменений [4]. Клетки в области пенумбры можно спасти при восстановлении кровотока и использовании нейропротекторных препаратов [12]. Однако эффективность большинства таких препаратов, показавших положительное влияние в пилотных клинических исследованиях и в экспериментах на животных, в крупных рандомизированных исследованиях не была подтверждена [11], что обуславливает поиск новых противоишемических препаратов.

Особое место среди нейропротекторов занимает отечественный препарат мексидол – производное янтарной кислоты. Является активным антиоксидантом. Снижает продукцию свободных радикалов, активизирует синтез внутриклеточного белка, нуклеиновых кислот, способствует утилизации глюкозы и интрацеллюлярному накоплению АТФ, сниженный синтез которой в условиях гипоксии и ишемии является пусковым механизмом повреждения клеток мозга [4]. Мексидол ингибирует агрегацию тромбоцитов; обладает гиполипидемическим действием: уменьшает уровень общего холестерина, ЛПНП, снижает соотношение холестерин/фосфолипиды [14]. Препарат оказывает противоишемическое, антистрессорное, ноотропное, кардиопротективное, иммуномодулирующее действие [9].

Фумарат 3-оксипиридина – химическая субстанция, синтезированная к.х.н. Семеновым А.В. в Мордовском государственном университете им. Н.П. Огарева. В настоящее время находится на этапе экспериментального исследования. Как и все 3-оксипиридины обладает антирадикальной и антиокислительной активностью благодаря гидроксилу в пиридиновом ядре. Фумарат 3-оксипиридина оказывает гепатопротекторный эффект на модели токсического

Коршунова Анна Борисовна, аспирант. E-mail: akorshunova@npu.ru

Костычев Николай Александрович, аспирант. E-mail: kostnikal@yandex.ru

Инчина Вера Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии. E-mail: vinchina@mail.ru

Чаиркин Иван Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии

гепатита [13]. Ксимедон – соединение пиридинового ряда второй генерации, синтезированное в институте органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КНИЦ РАН. Обладает радиопротекторной, антимуtagenной и стимулирующей регенерацию активностью [10].

Целью данного исследования явилось экспериментальное изучение терапевтических эффектов мексидола, фумарата 3-оксипиридина и ксимедона на модели глобальной ишемии головного мозга у белых крыс.

Материал и методы исследования: работа проводилась на 84 нелинейных половозрелых белых крысах обоего пола, массой тела 180-220 г, содержащихся отдельно в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. Глобальная ишемия головного мозга воспроизводилась у крыс билатеральной окклюзией общих сонных артерий в сочетании с гипотензией [7]. Животных наркотизировали этаминал натрием (40 мг/кг внутривнутрибрюшинно). Понижение артериального давления достигалось применением ганглиоблокатора пентамина (0,1 мл/крысу). Подопытные животные были разделены нами на 5 групп. В течение 3-х дней до операции 1-й (контрольной) группе животных вводился пирарцетам (20% раствор в ампулах по 5 мл, ОАО «Биосинтез», Россия) в дозе 1600 мг/кг внутривнутрибрюшинно, затем через 20 мин после операции, далее ежедневно однократно в течение 7 дней. В остальных опытных группах на фоне пониженного артериального давления и ишемического нарушения мозгового кровообращения проводилась коррекция повреждений с использованием цитопротекторов. Во 2-й группе изучалось влияние мексидола в дозе 50 мг/кг внутривнутрибрюшинно. В 3-й группе в качестве противоишемического корректора использовался ксимедон в дозе 30 мг/кг, в 4-й группе – фумарат 3-оксипиридина в дозе 50 мг/кг. Интактные крысы, которые на протяжении эксперимента находились на рационе вивария, составили 5-ю группу.

У всех экспериментальных животных оценивали ориентировочно-исследовательское поведение в тесте «открытое поле» по стандартной методике [2]. Тестирование повторяли в одной и той же обстановке и времени на протяжении всего эксперимента. Через 24 часа после операции у крыс регистрировали мышечный тонус и гибель животных. Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики медико-биологического профиля: рассчитывали средние арифметические значения (M), ошибки средних арифметических ($\pm m$). Статистическую значимость различий оценивали по *t* критерию Стьюдента и критерию χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение: регистрация выживаемости животных показала, что в контрольной группе через 24 часа после операции летальность составила 59% (22 крысы), к 7-м суткам этот показатель достиг 78% (29 животных). В группе, получавшей мексидол, через сутки после операции наблюдалась гибель 44% (7 животных), а к 7-м суткам – 50% (8 крыс) ($\chi^2 < 0,05$). В группе, получавшей ксимедон, через 24 часа после воспроизведения глобальной ишемии головного мозга отмечалась гибель 47% (8 крыс), а к 7-м суткам – 53% (9 грызунов). Достоверных различий к группе контроля выявлено не было. В группе, получавшей фумарат 3-оксипиридина, в течение первых суток погибло 29% (4 животных) ($\chi^2 < 0,05$), к 7-м суткам от начала развития ишемического инсульта наблюдалась гибель 43% (6 крыс) ($\chi^2 < 0,01$).

В тесте подтягивания на горизонтальной перекладине животные подвешивались передними лапами на проволоку, натянутую на высоте 20-30 см от поверхности стола. Интактные крысы, имеющие физиологический тонус, быстро подтягивались и удерживались на перекладине четырьмя лапами. Невыполнение этого теста крысами опытных групп свидетельствовало о нарушении мышечного тонуса и неврологическом дефиците (табл. 1).

Таблица 1. Количество белых крыс, не подтянувшихся на горизонтальной перекладине

Группа	1 сутки			3 сутки			5 сутки			7 сутки		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
контроль (пирарцетам)	15	16	94	5	8	63	1	4	25	1	4	25
мексидол	5	9	56*	2	8	25*	1	4	25	0	4	0
фумарат 3-оксипиридина	3	10	30*	2	8	25*	0	4	0	0	4	0
ксимедон	2	8	25*	0	8	0*	0	4	0	0	4	0

Примечания: n/N – количество не подтянувшихся крыс (n) из общего количества (N);

* - различия достоверны по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$ (χ^2)

Особенностью изменения двигательной активности интактных крыс с течением времени явилось постепенное уменьшение, как количества посещенных квадратов камеры, так и количества вставаний на задние лапы. На 1-е

сутки послеоперационного периода крысы контрольной группы, т.е. крысы, получавшие пирарцетам, были малоподвижными, что выразилось в уменьшении регистрируемых показателей двигательной активности. И только на

7-е сутки после ишемического инсульта животные становились более активными. Динамика показателей в группах животных, получавших исследуемые препараты, по сравнению с группой контроля была различной. Под влиянием мексидола и фумарата 3-

оксипиридина отмечалось нарастание двигательной активности с 3-х – 5-х суток после операции. В то время как в группе, получавшей ксимедон, животные были подвижнее с первых суток.

Таблица 2. Влияние ксимедона, мексидола, фумарата 3-оксипиридина на двигательную активность крыс с ишемией головного мозга в тесте «открытое поле» в течение 5 мин.

Группа животных	Двигательная активность			
	перемещение		вставание	
	M±m	в % к контролю	M±m	в % к контролю
Интakтная (1-е сутки)	91,3±13,3*	786	14±2,1*	778
1-и сутки ишемии				
Контроль (пирacetам)	11,6±0,6	100	1,8±0,4	100
Фумарат 3-оксипиридина	15,2±0,5 ^{*^}	131	2,8±0,2 ^{*^&}	156
Мексидол	13,9±0,3 ^{*#&}	120	3,8±0,4 ^{*#}	211
Ксимедон	14,9±0,3 ^{*^}	128	3,7±0,3 ^{*#}	206
Интakтная (3-и сутки)	79,7±17,3*	670	11,6±1,9*	552
3-и сутки ишемии				
Контроль (пирacetам)	11,9±0,5	100	1,9±0,4	100
Фумарат 3-оксипиридина	13,6±0,5 ^{*^&}	114	2,6±0,3 ^{&}	137
Мексидол	12,5±0,3 ^{#&}	105	3,3±0,5*	174
Ксимедон	16,4±0,4 ^{*#^}	138	3,6±0,5 ^{*#}	189
Интakтная (5-е сутки)	54,1±13,9*	526	7,0±2,0*	304
5-е сутки ишемии				
Контроль (пирacetам)	10,3±0,3	100	2,3±0,5	100
Фумарат 3-оксипиридина	12,6±0,5 ^{*^&}	125	3,8±0,3*	165
Мексидол	15,3±0,6 ^{*#&}	149	3,0±0,4	143
Ксимедон	14,0±0,7 ^{*#^}	171	3,5±0,3	152
Интakтная (7-е сутки)	68,0±13,9*	453	8,4±2,6*	336
7-и сутки ишемии				
Контроль (пирacetам)	15,0±0,7	100	2,5±0,3	100
Фумарат 3-оксипиридина	18,5±0,5 ^{*^&}	123	4,5±0,3 ^{*^}	180
Мексидол	17,8±0,5 ^{*^&}	119	3,5±0,3 ^{*#}	160
Ксимедон	21,5±0,6 ^{*#^}	143	3,8±0,3*	172

Примечания: * $p_1 < 0,05$ - достоверность отличий по отношению к контрольной группе; # $p_2 < 0,05$ - достоверность отличий по отношению к группе, получавшей фумарат 3-оксипиридина; ^ $p_3 < 0,05$ - достоверность отличий по отношению к группе, получавшей мексидол; & $p_4 < 0,05$ - достоверность отличий по отношению к группе, получавшей ксимедон

Выводы: результаты нашего исследования по экспериментальному изучению терапевтических эффектов мексидола, фумарата 3-оксипиридина и ксимедона на модели глобальной ишемии головного мозга у белых крыс показали выраженный церебропротекторный эффект ксимедона, мексидола и фумарата 3-оксипиридина по сравнению с пирacetамом. Фумарат 3-оксипиридина в дозе 50 мг/кг достоверно повышал выживаемость животных в условиях ишемии, вызванной билатеральной окклюзией общих сонных артерий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Арсеньева, К.Е.* Ноотропные препараты в лечении цереброваскулярных заболеваний // Российский медицинский журнал. – 2007. - № 4. – С. 225-229.
2. *Буреш, Я.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / *Я. Буреш, О. Бурешова, Дж.П. Хьюстон* // М.: Высшая школа, 1991. – С. 135-240.
3. *Варлоу, Ч.П.* Инсульт. Практическое руководство для ведения больных / *Ч.П. Варлоу, М.С. Деннис, Ж. ванн Гейн* // СПб.: Политехника, 1998. – 629 с.
4. *Виленский, Б.С.* Неотложные состояния в неврологии: Руководство для врачей // СПб.: Издательство Фолиант, 2006. – 512 с.

5. *Гусев, Е.И.* Ишемия головного мозга / *Е.И. Гусев, В.И. Скворцова* // М.: Медицина, 2001. – 328 с.
6. *Кадыков, А.С.* Сосудистые заболевания головного мозга / *А.С. Кадыков, Н.В. Шахпаронова* // М.: Миклош, 2006. – 192 с.
7. *Мирзоян, Р.С.* Методические указания по экспериментальному изучению препаратов для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени / *Р.С. Мирзоян, А.С. Саратиков, М.Б. Плотников* и др. // М.: Медицина, 2005. – С. 332-338.
8. *Ощепкова, Е.В.* Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001-2006 г.г. и пути по ее снижению // *Кардиология*. – 2009. – № 2. – С. 67-72.
9. *Сариев, А.К.* Кинетика выведение мексидолола и его глюкуроноконъюгата с мочой больных / *А.К. Сариев, В.П. Жердев, Л.А. Литвинов* и др. // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 1999. – №5. – С. 42-46.
10. *Черепнев, Г.В.* Ксимедон снижает мембранную экспрессию фосфотидилсерина / *Г.В. Черепнев, Ф. Керн, Р.С. Гараев* // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2002. – № 3. – С. 40-43.
11. *Шмырев, В.И.* Опыт применения отечественного препарата церетон у больных в остром периоде ишемического инсульта / *В.И. Шмырев, С.М. Крыжановский* // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2008. – № 12. – С. 53-56.
12. *Яхно, Н.Н.* Болезни нервной системы: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. – 744 с.
13. *Semenova, E.V.* Study of hepatoprotective activity of ethylmethylglydohydropyridine fumarate and lipoate in the experimental toxic hepatitis / *E.V. Semenova, V.I. Inchina* // *Eksp. Klin. Gastroenterol.* – 2007; (6). – P. 122-5, 131.
14. *Fox, E.R.* A Longitudinal Study // *E.R. Fox et al.* // *Tulane Health Res Day*. – 1998. – P. 35-45.

PROSPECTS OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF THE ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA

© 2009 A.B. Korshunova, N.A. Kostychev, V.I. Inchina, I.N. Chairkin
Mordovian State University named after N.P. Ogaryov
Article is received 2009/09/14

Are studied neuroprotective properties of xymedon, mexidol and fumarate 3-oxypyridin on model of a global cerebral ischemia at white rats. It is established, that therapeutic application during 10-tu days of xymedon in a dose of 30 mg/kg, mexidol and fumarate 3-oxypyridin in doses of 50 mg/kg significantly promotes restoration of the neurologic status of experimental animals at a bilateral occlusion of common carotids. Protective action was studied by comparison of neurologic changes at an ischemia and on a background of introduction of investigated preparations. It is proved the expressed neuroprotective effect of xymedon, mexidol and fumarate 3-oxypyridin in comparison with pyracetamum on the given model of cerebral ischemia.

Key words: *pharmacological correction, cerebral ischemia, neuroprotectors*

Anna Korshunova, Graduate Student. E-mail: akorshunova@nm.ru

Nikolay Kostychev, Graduate Student. E-mail: kostnikal@yandex.ru

Vera Inchina, Doctor of Medicine, Professor, Head of Clinical Pharmacology Department. E-mail: vinchina@mail.ru

Ivan Chairkin, Doctor of Medicine, Professor, Head of Normal Anatomy Department. E-mail: chairkin@rambler.ru