

А. Н. Стоянов, Р. С. Вастьянов, Е. А. Колесник, С. С. Мащенко, С. А. Антоненко
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ МЕКСИКОРОМ
ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ МОЗГА У КРЫС

О. М. Стоянов, Р. С. Вастьянов, О. О. Колесник, С. С. Мащенко, С. О. Антоненко
Експериментальне обґрунтування і дозозалежний ефект терапії мексикором
ішемічного ураження мозку у щурів

O. M. Stoyanov, R. S. Vastyanov, O. O. Kolesnyk, S. S. Mashchenko, S. O. Antonenko
Experimental justification and dependent effects of therapy by the mexicor
of ischemic brain injection in rats

Сосудистая патология мозга является одной из ведущих причин летальности, главной причиной инвалидности, снижения качества жизни в мире. За последние 10—15 лет в Украине отмечается стойкая тенденция к увеличению распространенности и заболеваемости цереброваскулярной патологии, особенно хронических прогрессирующих её форм.

Одной из ведущих причин ишемических повреждений мозга является окислительный стресс, с попытками угнетения которого связаны основные современные направления поиска фармакологического лечения цереброваскулярной патологии.

В статье экспериментально обосновано использование антиоксиданта 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат как патогенетически необходимого средства в условиях ишемического повреждения мозга при билатеральной окклюзии общих сонных артерий у крыс с целью изучения эффективности терапии. В экспериментальных условиях применяли 4 группы животных.

На 2, 5, 7, 14 и 28 суток эксперимента у крыс регистрировали моторную активность в тесте «открытое поле», дрожание и ригидность, симптом «горбатости», мышечную активность и неврологический статус.

Все животные после воспроизведения ишемии мозга демонстрировали гипокинезию, дискоординацию, мышечную ригидность, выраженный неврологический дефицит и др. Мексикор, вводимый в дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг, способствовал зависимо от дозы нивелированию исследуемых показателей.

Эффективность применения Мексикора значительно и достоверно превышала результаты, полученные в группе без лечения. Зарегистрирован дозозависимый эффект с достоверной разницей при повышении дозировки.

Таким образом, вызванные окклюзией сонных артерий поведенческие, мышечные, координационные, и неврологические корреляты хронической ишемии мозга нивелировались в течение 14—28 дней под воздействием Мексикора. Полученные экспериментальные результаты являются основой для дальнейшей серии клинических исследований пациентов с хронической ишемией мозга с использованием Мексикора как одного из компонентов комплексной патогенетически обоснованной фармакокоррекции ишемических повреждений мозга.

Ключевые слова: экспериментальная ишемия, 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат, патогенетическое лечение, фармакокоррекция ишемических повреждений мозга

Судинна патологія мозку є однією з провідних причин летальності, головною причиною інвалідності, зниження якості життя в світі. За останні 10—15 років в Україні спостерігається стійка тенденція до збільшення поширеності та захворюваності цереброваскулярної патології, особливо хронічних прогресуючих її форм.

Однією з провідних причин ішемічних ушкоджень мозку є окислювальний стрес, з намаганнями пригнічення якого пов'язані основні сучасні напрямки пошуку фармакологічного лікування цереброваскулярної патології.

У статті експериментально обґрунтовано використання антиоксиданту 2-етіл-6-метил-3-оксипіридіна сукцинат як патогенетично необхідного засобу за умов ішемічного пошкодження мозку при білатеральній оклюзії загальних сонних артерій у щурів з метою вивчення ефективності терапії. В експериментальних умовах застосовували 4 групи тварин.

На 2, 5, 7, 14 і 28 доби експерименту у щурів реєстрували моторну активність в тесті «відкрите поле», тремтіння і ригідність, симптом «горбатості», м'язову активність і неврологічний статус.

Усі тварини після відтворення ішемії мозку демонстрували гіпокінезію, дискоординацію, м'язову ригідність, виражений неврологічний дефіцит та ін. Мексикор, який вводили дозами 50 мг/кг і 100 мг/кг, спричиняв залежне від дози нівелювання досліджуваних показників.

Ефективність застосування Мексикору суттєво перевищувала результати, отримані в групі без лікування. Зареєстровано дозозалежний ефект з вірогідною різницею при підвищенні дозування.

Отже, спричинені оклюзією сонних артерій поведінкові, м'язові, координаційні та неврологічні кореляти хронічної ішемії мозку нівелювалися протягом 14—28 днів під впливом Мексикору. Отримані експериментальні результати є підґрунтям для подальшої серії клінічних обстежень пацієнтів з хронічною ішемією мозку з використанням Мексикору як одного з компонентів комплексної патогенетично обґрунтованої фармакокорекції ішемічних ушкоджень мозку.

Ключові слова: експериментальна ішемія, 2-етіл-6-метил-3-оксипіридіна сукцинат, патогенетичне лікування, фармакокорекція ішемічних ушкоджень мозку

Brain vascular pathology is one of the leading causes of mortality, the main cause of disability and life quality decrease throughout the world. Ukraine demonstrate a steady tendency to increase the prevalence and incidence of cerebrovascular pathology over the past 10—15 years, especially chronic progressive forms.

Oxidative stress is one of the leading ischemic brain damage cause. To suppress it the main modern approaches in cerebrovascular pathology pharmacological treatment search are connected.

The use of the antioxidant 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate as a pathogenetically necessary agent in conditions of ischemic brain damage during bilateral occlusion of the common carotid arteries in rats in order to study the effectiveness of therapy is experimentally substantiated in the article.

4 groups of animals were used in experimental conditions. Rats motor activity in the "open field" test, trembling and stiffness, a "humpiness" symptom, muscular activity and neurological status were determined on the 2nd, 5th, 7th, 14th and 28th days of the experimental trials.

Rats after reproducing ischemia of the brain showed hypokinesia, discoordination, muscle rigidity, severe neurological deficiency.

Mexicor administered in doses of 50 mg/kg and 100 mg/kg contributed to a dose-dependent decreasing of the studied indexes. The effectiveness of using mexicor significantly exceeded the results obtained in the group without treatment. A dose-dependent effect was recorded with a significant difference with increasing dosage.

Thus, behavioral, muscular, coordinative and neurological correlates of chronic cerebral ischemia induced by carotid arteries occlusion gone during 14—28 days in conditions of mexicor efficacy. The experimental results obtained are the background for a clinical examinations further series of patients with chronic cerebral ischemia using Mexicor as one of the components of ischemic brain damage complex pathogenetically based pharmacocorrection.

Key words: experimental ischemia, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate, pathogenetic treatment, ischemic brain damage pharmacocorrection

Сосудистая патология мозга является одной из ведущих причин летальности, главной причиной инвалидности, снижения качества жизни в мире [1]. За последние 10—15 лет в Украине отмечается стойкая тенденция к увеличению распространенности и заболеваемости цереброваскулярной патологии (ЦВП), особенно хронических прогрессирующих форм, что связано с ростом различных экстремальных воздействий [2], изменениями состояния окружающей среды, питания, недостаточной реализацией программ профилактики артериальной гипертензии и атеросклероза, сахарного диабета, дислипидемии, эндотелиальной дисфункции и других ведущих факторов патогенеза ЦВП [3, 4]. При этом необходимо отметить, что многие проявления ЦВП достаточно рано формируют клинические синдромы, которые приводят к социально-бытовой дезадаптации. Такими являются нарушения в двигательной сфере, в первую очередь проявляющиеся гиперкинетическими расстройствами, как неотъемлемая часть и ведущее проявление клинко-патогенетической составляющей ЦВП.

Известно, что одной из ведущих причин ишемических повреждений мозга является окислительный стресс [5—8]. С воздействием на последний связаны основные современные направления поиска фармакологического лечения ЦВП, особенно при заинтересованности глубинных структур ЦНС, где, к тому же, имеется недостаток веществ с антиоксидантными свойствами и другие особенности метаболизма.

Важным механизмом 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината является ингибирование свободнорадикальных процессов, перекисного окисления липидов, он активирует супероксиддисмутазу, повышает в мембране содержание полярных фракций липидов, снижает вязкость липидного слоя, увеличивая текучесть мембраны, и улучшает энергетический обмен в клетке [9, 10].

Нейропротективное действие 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината продемонстрировано в эксперименте, что позволило снизить дозу L-ДОФА для коррекции экстрапирамидных расстройств [11—17].

Работы, касающиеся антиоксидантной активности этилметилгидроксипиридина сукцината при различной патологии ЦНС, а также предыдущие клинко-экспериментальные исследования сотрудников кафедр неврологии и патофизиологии Одесского национального медицинского университета позволили сделать вывод о высокой активности этилметилгидроксипиридина сукцината в терапии ряда заболеваний ЦНС, в первую очередь при сосудистых повреждениях мозга.

Исходя из вышеперечисленных положений, мы сконцентрировали внимание на восстановлении функций нейронов с использованием препарата при экспериментальной ишемии мозга [14—18].

Исследования проводили в условиях хронического эксперимента на 44 половозрелых белых крысах-самцах линии Вистар с соблюдением существующих международных норм и этических требований к проведению опытов (Конвенция Совета Европы, 1986; Закон Украины от 21.02.2006, № 3447-IV). Ишемию мозга в эксперименте воспроизводили посредством билатеральной перевязки капроновой нитью общих сонных артерий (ОСА) у крыс, которые находились в условиях эфирного рауш-наркоза [19—24].

Крысам первой группы ($n = 10$) под рауш-наркозом разрезали кожу в месте проекции ОСА, после чего

кожу зашивали. Животным второй группы с ишемическим повреждением мозга ($n = 10$) в течение последующих 3-х недель внутривентриально (в/вр) вводили 0,5 мл физиологического раствора NaCl. Животным 3-й и 4-й опытных групп (по 12 крыс в каждой) в течение 3 недель после воспроизведения инсульта осуществляли введения Мексикора (Mexicor — Лекхим-Харків, АТ для «Здраво, ТОВ», Україна) в/вр в дозах, соответственно, 50 мг/кг и 100 мг/кг спустя сутки после операции один раз в день, утром.

На 2, 5, 7 сутки, а затем на 14, 28 день у крыс регистрировали моторную активность в тесте «открытое поле». Дрожание и ригидность оценивали в баллах. Для количественной оценки ригидности использовали симптом «горбатости», выраженность которого определяется по сокращению расстояния от шеи до основания хвоста за счет сгорбленности животного.

Мышечную активность определяли по времени, за которое крысы с помощью передних и задних лап могли удерживаться на горизонтально расположенных палочках [25].

Неврологический статус оценивали по выраженности неврологического дефицита по шкале оценки моторных нарушений в модификации чл.-корр. РАМН, профессора И. В. Ганнушкиной [26].

Первым этапом эксперимента стал выбор релевантной модели ишемии мозга (ИМ) с моторными расстройствами для проведения дальнейших опытов. У крыс определяли характерные симптомы, в т. ч. двигательные, поведенческие, позные и другие расстройства, в условиях ишемического повреждения мозга.

Крысы контрольной группы (интактные животные) при исследовании в условиях «открытого поля» пересекали в среднем от 17 до 25 квадратов, делали от 3 до 7 вертикальных стоек и от 4 до 6 заглядываний в отверстия в течение всего срока наблюдений (табл. 1).

На вторые сутки с момента воспроизведения ишемии мозга крысы практически были обездвижены, они пересекали в среднем $1,0 \pm 0,1$ квадрата «открытого поля», что оказалось существенно меньше (в 19 раз, $p < 0,001$) по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе животных (см. табл. 1). Количество вертикальных стоек и заглядываний в отверстия «открытого поля» были минимальными и составляли величины, которые были, соответственно, в 10,8 и в 5 раз меньше аналогичных контрольных показателей ($p < 0,001$).

Статистически схожие результаты локомоторной активности крыс были зарегистрированы в группах 3 и 4 (получавшие 50 и 100 мг/кг мексикора соответственно) на вторые сутки опыта, что свидетельствует о сопоставимости полученных результатов и их отличии от зарегистрированных в контрольной группе ($p < 0,001$, см. табл. 1).

На пятые сутки после воспроизведения ИМ показатели горизонтальной локомоторной активности крыс в тесте «открытое поле» без лечения (2 группа) составили $1,9 \pm 0,1$, что оказалось в 10,7 раз меньше, чем в контроле ($p < 0,001$, см. табл. 1). Количество вертикальных стоек у крыс этой группы составило $0,7 \pm 0,2$, а количество заглядываний в отверстия «открытого поля» составило $1,1 \pm 0,2$, что было в 9 и в 4,7 раза, соответственно, меньше, чем аналогичные показатели у крыс контрольной группы ($p < 0,001$).

Крысы с хронической ишемией мозга (ХИМ), которым вводили Мексикор (100 мг/кг), на пятые сутки

пересекали в середньому $2,8 \pm 0,3$ квадратів «открытого поля», що було в 7 раз менше відповідуючих контрольних показателів ($p < 0,001$). При цьому кількість вертикальних стоек рівнялось $2,3 \pm 0,3$, що в 3,3 раза перевищало відповідуючий показателю у крыс с ИМ без лікування ($p < 0,05$) і в 2,1 раза перевищало аналогічні показателі в групі крыс с применением Мексикора (50 мг/кг), $p < 0,05$. При аналогічних умовах опыта кількість заглядываний в отверстія «открытого поля» складало $2,2 \pm 0,3$, що в 2,1 раза перевищало відповідуючий показателю у крыс с ИМ без лікування ($p < 0,05$) і в 1,5 раза — в групі крыс с применением Мексикора (50 мг/кг), $p > 0,05$ (см. табл. 1).

На сьоміє сутки после воспроизведения ИМ показателі горизонтальної локомоторної активності крыс в тесте «открытое поле» без лікування (2 група) склали $2,5 \pm 0,4$, що оказалось в 8,7 раз менше, чем в контролі ($p < 0,001$, см. табл. 1). Кількість вертикальних стоек у крыс этой групи складало $1,2 \pm 0,4$, а кількість заглядываний в отверстія «открытого поля» складало $1,3 \pm 0,2$, що було в 5,1 і в 4 раза, соответственно, менше, чем аналогічні показателі у крыс контрольної групи ($p < 0,001$).

Практически аналогічні показателі горизонтальної і вертикальної локомоторної активності крыс

в тесте «открытое поле» були отримані на сьоміє сутки опыта у крыс с ИМ, которым для фармакокоррекции введен Мексикор в дозі 50 мг/кг (група 3). Данні свідчать о сопоставимости этих результатів і их существенном отличии от зарегистрированных у крыс контрольної групи ($p < 0,001$).

Крысы с ХИМ, которым для фармакокоррекции на сьоміє сутки опыта вводили Мексикор в повышенной дозировке, пересекали в среднем $4,8 \pm 0,5$ квадратів «открытого поля», что было в 4,5 раза меньше соответствующих контрольных показателей ($p < 0,001$), но этот показатель значительно превышал соответствующие у крыс с ИМ, которым не применяли фармакокоррекции (група 2), и у крыс группы 3, $p < 0,05$).

В условиях опыта в этот временной интервал количество вертикальных стоек равнялось $3,1 \pm 0,4$, что в 2,6 раза перевищало соответствующий показатель у крыс с ХИМ без лікування ($p < 0,05$) і в 2,1 раза перевищало аналогічні показателі у групи 3 ($p < 0,05$). При этом количество заглядываний в отверстія «открытого поля» складало $2,8 \pm 0,3$, что в 2,2 раза перевищало відповідуючий показателю у крыс с ИМ без лікування і в 1,7 раза — аналогічні показателі в групі крыс с применением Мексикора в дозировке 50 мг/кг ($p < 0,05$, см. табл. 1).

Таблица 1. Влияние предложенной терапии на изменение показателей двигательной активности в тесте «открытое поле» у крыс в модели хронической ишемии мозга (ХИМ)

Группы животных	Число пересеченных квадратов	Число вертикальных стоек	Число заглядываний в отверстія
2-й день			
1. Контроль, $n = 10$	$19,1 \pm 2,2$	$6,5 \pm 0,6$	$5,0 \pm 0,2$
2. Ишемия мозга + физиологический раствор, $n = 10$	$1,0 \pm 0,1^{***}$	$0,6 \pm 0,1^{***}$	$1,0 \pm 0,1^{***}$
3. Ишемия мозга + Мексикор (50 мг/кг), $n = 12$	$1,0 \pm 0,3^{***}$	$0,4 \pm 0,1^{***}$	$1,0 \pm 0,1^{***}$
4. Ишемия мозга + Мексикор (100 мг/кг), $n = 12$	$1,0 \pm 0,3^{***}$	$0,4 \pm 0,01^{***}$	$1,2 \pm 0,1^{***}$
5-й день			
1. Контроль, $n = 10$	$20,3 \pm 2,1$	$6,3 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,4$
2. Ишемия мозга + физиологический раствор, $n = 10$	$1,9 \pm 0,1^{***}$	$0,7 \pm 0,2^{***}$	$1,1 \pm 0,2^{***}$
3. Ишемия мозга + Мексикор (50 мг/кг), $n = 12$	$2,1 \pm 0,8^{***}$	$1,1 \pm 0,3^{***}$	$1,5 \pm 0,2^{***}$
4. Ишемия мозга + Мексикор (100 мг/кг), $n = 12$	$2,8 \pm 0,3^{***}$	$2,3 \pm 0,3^{***\#}$	$2,2 \pm 0,3^{***\#}$
7-й день			
1. Контроль, $n = 10$	$21,7 \pm 2,2$	$6,1 \pm 0,6$	$5,2 \pm 0,4$
2. Ишемия мозга + физиологический раствор, $n = 10$	$2,5 \pm 0,4^{***}$	$1,2 \pm 0,4^{***}$	$1,3 \pm 0,2^{**}$
3. Ишемия мозга + Мексикор (50 мг/кг), $n = 12$	$3,1 \pm 0,4^{***}$	$1,5 \pm 0,4^{***}$	$1,6 \pm 0,2^{***}$
4. Ишемия мозга + Мексикор (100 мг/кг), $n = 12$	$4,8 \pm 0,5^{***\#}$	$3,1 \pm 0,4^{***\#}$	$2,8 \pm 0,3^{***\#}$
14-й день			
1. Контроль, $n = 10$	$20,9 \pm 2,4$	$6,2 \pm 0,3$	$5,1 \pm 0,4$
2. Ишемия мозга + физиологический раствор, $n = 10$	$2,7 \pm 0,3^{***}$	$1,8 \pm 0,3^{**}$	$2,1 \pm 0,3^{**}$
3. Ишемия мозга + Мексикор (50 мг/кг), $n = 12$	$5,1 \pm 0,5^{***}$	$3,2 \pm 0,3^{**}$	$2,6 \pm 0,2^{**}$
4. Ишемия мозга + Мексикор (100 мг/кг), $n = 12$	$9,5 \pm 0,5^{***\#}$	$5,1 \pm 0,3^{***\#}$	$4,1 \pm 0,4^{***\#}$
28-й день			
1. Контроль, $n = 10$	$22,7 \pm 2,6$	$6,4 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,3$
2. Ишемия мозга + физиологический раствор, $n = 10$	$6,1 \pm 0,4^{**}$	$3,9 \pm 0,3^{*}$	$2,3 \pm 0,3^{*}$
3. Ишемия мозга + Мексикор (50 мг/кг), $n = 12$	$9,2 \pm 0,7^{*}$	$4,2 \pm 0,3^{*}$	$3,9 \pm 0,4^{*}$
4. Ишемия мозга + Мексикор (100 мг/кг), $n = 12$	$15,0 \pm 0,8^{**\#}$	$5,7 \pm 0,5^{**\#}$	$5,1 \pm 0,5^{**\#}$

Примечания: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$, *** — $P < 0,001$ — достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с контролем; # — $P < 0,05$, ## — $P < 0,01$ — достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с таковыми в группе с ХИМ без лікування; @ — $P < 0,05$ — достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с таковыми при введении Мексикора (статистический критерий ANOVA + Newman-Keuls)

На 14 сутки после воспроизведения ХИМ показатели горизонтальной локомоторной активности крыс в тесте «открытое поле» без лечения (2 группа) составили $2,7 \pm 0,3$, что оказалось в 7,5 раза меньше, чем в контроле ($p < 0,001$, см. табл. 1). Количество вертикальных стоек у крыс этой группы составило $1,8 \pm 0,3$, а количество заглядываний в отверстия «открытого поля» составило $2,1 \pm 0,3$, что было в 3,3 и в 2,4 раза, соответственно, меньше, чем аналогичные показатели у крыс контрольной группы ($p < 0,01$).

Получены статистически схожие показатели локомоторной активности крыс группы 3, которые свидетельствуют о сопоставимости этих результатов и их существенное отличие от зарегистрированных у крыс контрольной группы ($p < 0,01$).

Крысы с ХИМ, которым вводили Мексикор в большей дозировке, пересекали в среднем $9,5 \pm 0,5$ квадратов «открытого поля», что меньше соответствующих контрольных показателей (в 2,2 раза, $p < 0,01$). Определенный показатель горизонтальной двигательной активности в 3,4 раза превышал соответствующий у крыс с ХИМ без лечения ($p < 0,01$), а также в 1,6 раза — аналогичные показатели в группе крыс с ИМ, которым для коррекции применяли меньшую дозу Мексикора ($p < 0,05$). При этом количество вертикальных стоек, равное $5,1 \pm 0,3$, не отличалось от контрольных показателей ($p > 0,05$), в 2,7 раза превышало соответствующий показатель у крыс с ИМ без лечения ($p < 0,01$) и в 1,3 раза — в группе 3 ($p < 0,05$). При аналогичных условиях опыта количество заглядываний в отверстия «открытого поля» составило $4,1 \pm 0,4$, не отличалось от показателей в группе контроля ($p > 0,05$), в 1,9 раза превышало соответствующий показатель у крыс с ХИМ без лечения ($p < 0,05$) и в 1,6 раза — в группе 3 ($p < 0,05$, см. табл. 1).

На двадцать восьмой день после воспроизведения ИМ показатели горизонтальной локомоторной активности крыс в тесте «открытое поле» без лечения (2 группа) составили $6,1 \pm 0,4$, что оказалось в 3,7 раза меньше, чем в контроле ($p < 0,01$, см. табл. 1, рис. 1). Количество вертикальных стоек у крыс этой группы составляло $3,9 \pm 0,3$ (рис. 2), а количество заглядываний в отверстия «открытого поля» составило $2,3 \pm 0,3$ (рис. 3), что было в 1,6 и в 2,4 раза, соответственно, меньше, чем аналогичные показатели у крыс контрольной группы ($p < 0,05$).

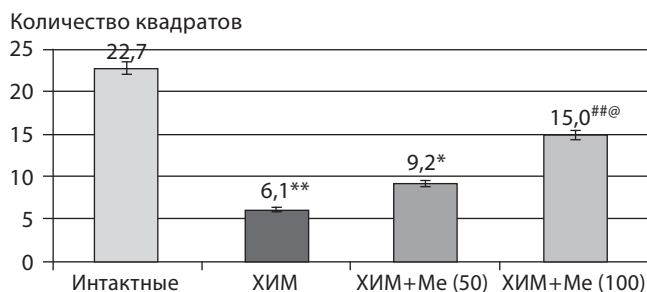


Рис. 1. Показатели горизонтальной двигательной активности крыс на 28 сутки после билатеральной окклюзии артерий в тесте «открытое поле»

Примечания. Здесь и далее: достоверные различия исследуемого показателя в сравнении с таковым в группе интактных крыс (* — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$); в группе крыс с ХИМ без лечения (## — $P < 0,01$); в группе крыс с применением мексикора 100 мг/кг (@ — $P < 0,05$) (статистический критерий ANOVA + Newman-Keuls)

Статистически схожие показатели локомоторной активности были получены у крыс с ИМ на 28 сутки опыта, которым вводили Мексикор в дозе 50 мг/кг (группа 3). Полученные данные свидетельствуют о сопоставимости этих результатов и их существенном отличии от зарегистрированных у крыс контрольной группы ($p < 0,05$).

Животные с ИМ, которым вводили 100 мг/кг Мексикора, на 28 сутки опыта пересекали в среднем $15,0 \pm 0,8$ квадратов «открытого поля», что приближалось к аналогичным контрольным показателям, но имелась статистическая разница ($p < 0,05$, см. табл. 1). Определенный показатель горизонтальной двигательной активности в 2,5 раза превышал соответствующий у крыс с ИМ без лечения ($p < 0,01$), а также в 1,3 раза — аналогичный показатель в группе 3 ($p < 0,05$). При этом количество вертикальных стоек равнялось $5,7 \pm 0,5$, что не отличалось от контрольных показателей ($p > 0,05$), в 1,5 раза превышало соответствующий показатель в группе без лечения ($p < 0,01$) и в 1,4 раза — в группе 3 ($p < 0,05$, см. рис. 2).

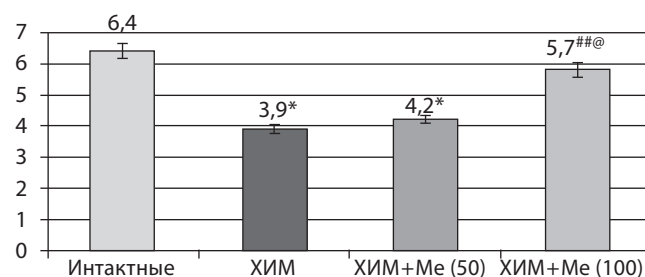


Рис. 2. Показатели количества вертикальных стоек в открытом поле у крыс на 28 сутки после билатеральной окклюзии артерий

При аналогичных условиях опыта количество заглядываний в отверстия «открытого поля» составило $5,1 \pm 0,5$, что не отличалось от контрольных показателей ($p > 0,05$), в 2,2 раза превышало соответствующий показатель у крыс с ХИМ без лечения ($p < 0,01$) и в 1,3 раза — в группе 3 ($p < 0,05$, см. табл. 1, рис. 3).

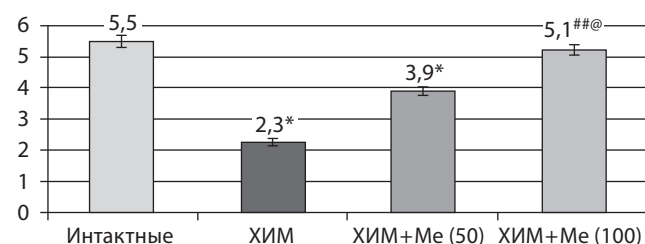


Рис. 3. Показатели количества заглядываний в отверстия «открытого поля» у крыс на 28 сутки после билатеральной окклюзии артерий

Таким образом, на 28 сутки опыта исследуемый показатель горизонтальной двигательной активности крыс указанных групп имел существенную тенденцию к нормализации у крыс, которым применяли более высокие дозировки Мексикора (см. рис. 1).

Аналогичные результаты, свидетельствующие об усилении вертикальной двигательной активности у испытуемых крыс в тесте «открытое поле», были зарегистрированы на 28 сутки опыта относительно показателей вертикальных стоек (см. рис. 2) и количества

заглядываний в отверстия «открытого поля» (см. рис. 3). Оба показателя указывали на практически полную нормализацию локомоторной активности крыс, которым ишемическое состояние мозга и индуцированные таким положением поведенческие изменения пытались корректировать большей дозой Мексикора.

Задачей следующей части экспериментальных исследований стало прослеживание динамики изменения мышечного тонуса у животных в условиях воспроизводства ИМ и комплексной ее фармакокоррекции.

Исследуемый показатель у крыс с хронической ишемией мозга равен в среднем $2,7 \pm 0,4$ г, что в 1,8 раза превышает соответствующий контрольный показатель ($P < 0,01$). В дальнейшем при введении крысам с ХИМ Мексикора в дозе 50 мг/кг показатели мышечной ригидности составили $2,1 \pm 0,4$ г, что оставалось статистически больше, чем соответствующие показатели в контрольных наблюдениях ($p < 0,05$). Применение большей дозировки Мексикора привело к снижению мышечной ригидности до $1,7 \pm 0,2$ г, что на 37 % меньше, чем у крыс с ХИМ без фармакологической коррекции ($P < 0,05$), а также существенно меньше, чем в группе 3 ($P < 0,05$) (рис. 4).

Оценка, баллы

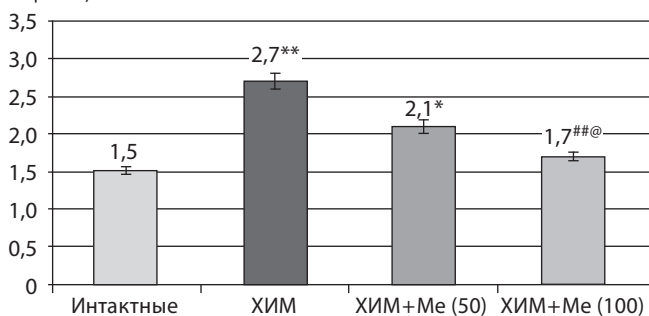


Рис. 4. Показатели мышечной ригидности у крыс при отводе задней лапы на 2 сутки после билатеральной окклюзии артерий

При исследовании мышечной ригидности во всех опытных группах после перевязки ОСА степень симптома «горбатости», т. е. укорочения длины животного от шеи до основания хвоста, не превышала 1 балла, что указывает на некоторое повышение мышечного тонуса по пирамидному (а не экстрапирамидному) типу, характерных для двигательных расстройств сосудистого генеза. Это положение подтверждалось отсутствием у животных признаков ретро- и латеропульсии, каталепсии и других признаков экспериментального паркинсонизма.

Следует отметить, что симптом «горбатости» был стойким на протяжении всего эксперимента. На 5-й день только в группе 4 этот показатель снизился на 0,1 балла. Только на 14 сутки наметилась тенденция к уменьшению симптоматики ригидности, которая достигла значений $0,33 \pm 0,04$ балла ($P < 0,05$), что на 0,25 балла меньше от исходных цифр. В остальных группах средние значения ригидности сохранялись на исходных позициях.

В отсроченном предъявлении, при полной сохранности симптома в группах 1 и 2, балльная оценка «горбатости» снизилась (в 2 раза) в группе 3 — $0,25 \pm 0,06$ балла, $P < 0,05$).

В то же время в группе 4 ригидность в отсроченном периоде полностью отсутствовала.

Удержание и координация движений на вращающемся стержне (*RotaRod*) после моделирования ишемического повреждения мозга были резко нарушены, а длительное нахождение на приборе — невозможно во всех опытных группах.

При этом на второй день количество секунд «удержания» животного на ротароде колебалось в незначительных пределах (от 26 до 31 с), без достоверных различий.

Через неделю этот средний временной диапазон увеличился (от 33 до 68 с), причем максимальное увеличение времени «удержания» зарегистрировано в группе 4 с применением антиоксиданта в большей дозировке. В последней восстановление координации движений было увеличено до $86,4 \pm 0,12$ с против $51,8 \pm 1,42$ с в группе 1 (в 2,2 раза) спустя 28 дней эксперимента ($P < 0,05$).

Временной диапазон нахождения животных на вращающемся стержне в остальных опытных группах также был ниже первоначальных показателей и составлял $70,3 \pm 1,12$ с (группа 4, $P < 0,05$); $83,4 \pm 2,17$ (группа 3, $P < 0,05$).

Целью следующей части эксперимента было исследование выраженности тремора в условиях воспроизводства билатеральной окклюзии ОСА и комплексной фармакологической коррекции этого патологического состояния.

У интактных крыс (контрольная группа) тремор отсутствовал (рис. 5). В остальных исследуемых группах регистрировался различной интенсивности генерализованный, преимущественно мелкоамплитудный, тремор мышц конечностей, туловища, интенсивность которого по использованной шкале равна в среднем $2,5 \pm 0,7$ балла ($P < 0,01$).

При исследовании выраженности тремора при применении Мексикора в дозе 100 мг/кг было зарегистрировано более выраженное достоверное его уменьшение после терапии (см. рис. 5).

Выраженность тремора, баллы



Рис. 5. Динамика выраженности тремора у крыс в условиях билатеральной окклюзии магистральных артерий головы по сравнению с интактными крысами

При исследовании динамики неврологического дефицита у крыс через сутки после перевязки магистральных артерий все крысы демонстрировали вялость и медлительность движений, проявляли слабость моторики, 9 (90,0 %) крыс демонстрировали «маневные движения», что существенно превышало соответствующие показатели в контрольной группе ($P < 0,01$). Подобные результаты с минимальной динамикой были зарегистрированы в течение всего срока наблюдения (табл. 2).

Таблица 2. Влияние комплексной фармакокоррекции на динамику выраженности неврологического дефицита (%) у крыс в условиях хронической ишемии мозга

Группы животных	Вялость движений	Слабость движений	Маневные движения	Парез 1—4 конечностей	Паралич 1—4 конечностей
2-е сутки					
1. Контроль, $n = 10$	0	0	0	0	0
2. Ишемия мозга + физиологический раствор, $n = 10$	100**	100**	90,0**	10,0	0
3. Ишемия мозга + Мексикор (50 мг/кг), $n = 12$	100**	100**	75,0**	16,7	0
4. Ишемия мозга + Мексикор (100 мг/кг), $n = 12$	100**	100**	83,3**	16,7	0
5-е сутки					
1. Контроль, $n = 10$	0	0	0	0	0
2. Ишемия мозга + физиологический раствор, $n = 10$	100**	100**	90,0**	10,0	0
3. Ишемия мозга + Мексикор (50 мг/кг), $n = 12$	100**	100**	75,0**	16,7	0
4. Ишемия мозга + Мексикор (100 мг/кг), $n = 12$	83,3**	83,3**	75,0**	8,3	0
7-е сутки					
1. Контроль, $n = 10$	0	0	0	0	0
2. Ишемия мозга + физиологический раствор, $n = 10$	100**	100**	90,0**	10,0	0
3. Ишемия мозга + Мексикор (50 мг/кг), $n = 12$	100**	100**	75,0**	16,7	0
4. Ишемия мозга + Мексикор (100 мг/кг), $n = 12$	83,3**	83,3**	75,0**	8,3	0
14-е сутки					
1. Контроль, $n = 10$	0	0	0	0	0
2. Ишемия мозга + физиологический раствор, $n = 10$	100**	100**	90,0**	10,0	0
3. Ишемия мозга + Мексикор (50 мг/кг), $n = 12$	83,3**	83,3**	75,0**	16,7	0
4. Ишемия мозга + Мексикор (100 мг/кг), $n = 12$	66,7**	75,0**	66,7**	0	0
28 суток					
1. Контроль, $n = 10$	0	0	0	0	0
2. Ишемия мозга + физиологический раствор, $n = 10$	90,0**	90,0**	90,0**	10,0	0
3. Ишемия мозга + Мексикор (50 мг/кг), $n = 12$	83,3**	75,0**	75,0**	16,7	0
4. Ишемия мозга + Мексикор (100 мг/кг), $n = 12$	50,0**	58,3**	58,3**	0	0

На 2-е сутки от начала эксперимента основные показатели неврологического дефицита во всех группах животных с ХИМ имели практически равные значения, которые достоверно на 100—75 % отличались от контрольной группы, где двигательных расстройств не обнаружено.

На 5 и 7 сутки восстановление моторных функций имело незначительный эффект ($P > 0,05$) в сравнении с первым экспериментальным контролем (на 2-е сутки) только в 4 группе (Мексикор 100 г/кг).

Спустя две недели зарегистрированы положительные изменения во всех лечебных группах за исключением группы 2.

В группе 3 количество животных, демонстрирующих вялость и слабость двигательной активности, снизилось только через две недели эксперимента, при сохранности патологических маневных движений и гемипареза левых конечностей у двух крыс.

В группе 4 с двукратным увеличением дозы Мексикора были выявлены более значительные (дозозависимые) эффекты у обследованных животных. У 16,7 % крыс этой группы отсутствовали вялость движений ($P < 0,05$), у 25 % — слабость движений, а также отсутствовали симптомы пареза конечностей ($P < 0,05$).

В отсроченном исследовании выраженности неврологического дефицита (28 суток) продолжались процессы восстановления моторного функционирования после перевязки ОСА.

Минимальный эффект зарегистрирован в группе 2 — на 10,0 % снизились вялость и слабость движений, помимо этого маневные движения и симптомы центрального пареза конечностей полностью сохранились.

Более выраженные лечебные изменения зарегистрированы в группе 3 — на 16,7 % снизилась вялость движений, на 25,0 % — слабость движений ($P < 0,05$) с сохранением проявлений пареза конечностей у двух крыс и маневных движений — у 9 животных (75 %).

Максимальная эффективность предложенной терапии достигнута в группе 4 при максимальной дозировке антиоксиданта. У половины животных при последнем экспериментальном обследовании неврологического дефицита отсутствовала вялость движений ($P < 0,05$), в 41,7 % случаев — слабость моторики и маневные движения, а также исчезли все признаки центрального пареза.

Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы.

Крысы после окклюзии сонных артерий и воспроизведения хронической ишемии мозга демонстрировали гипокинезию, неспособность координировать мышечную активность, наличие выраженного неврологического дефицита.

После введения Мексикора исследуемые показатели поведенческой, мышечной, координаторной, неврологической активности восстанавливались в большинстве на 2—4 неделе опыта.

Эффективность применения Мексикора значительно и достоверно превышала результаты, полученные в группе без лечения.

Зарегистрирован дозозависимый эффект применения антиоксиданта Мексикора в различных дозировках (50 и 100 мг/кг). Полученные результаты по всем исследованным параметрам опытов указывали на большую, преимущественно достоверную, разницу в эффективности препарата при дозировке в 100 мг/кг.

Полученные экспериментальные результаты являются основой для дальнейшей серии клинических обследований пациентов с хронической ишемией мозга с использованием Мексикора как одного из компонентов комплексной патогенетически обоснованной фармакокоррекции ишемических повреждений мозга.

Список литературы

- Мищенко Т. С., Здесенко И. В., Мищенко В. Н. Новые возможности в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Международный неврологический журнал. 2015. № 5 (75). С. 55—64.
- Мищенко Т. С., Мищенко В. Н., Лапшина И. А. Биобилингвизм в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией, обусловленной атеросклерозом и артериальной гипертензией // Там же. 2015. № 4 (74). С. 29—34.
- Антипенко Е. А., Густов А. В. Хроническая ишемия головного мозга современное состояние проблемы // Медицинский совет. 2016. № 19. С. 38—43. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-19-38-43>.
- Эпидемиология и факторы риска развития ишемического инсульта / Карпова Е. Н., Муравьев К. А., Муравьева В. Н. [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20768>.
- Повреждения травматического и гипоксического генеза: общность патогенетических механизмов / Р. С. Вастьянов, А. Н. Стоянов, В. М. Демидов [и др.] = Traumatic and hypoxic damages: common pathogenetic mechanisms / R. S. Vastyanov, A. N. Stoyanov, V. M. Demidov [et al.] // Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6 (9): 285—304. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.61768>.
- Волохова Г. О., Стоянов О. М. Дослідження перебігу пероксидних механізмів в паренхімі мозку в патогенезі ішемічного інсульту // Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2009. Т. 10, № 2. С. 210—212.
- Интенсификация процессов липопероксидации и угнетение активности антирадикальных механизмов как однонаправленные механизмы повреждения мозга при ЧМТ и инсульте / Г. А. Волохова, А. Н. Стоянов, Р. С. Вастьянов, С. И. Дрибина // Украинский неврологический журнал. 2010. № 1. С. 112—119.
- Мищенко Т. С., Мищенко В. Н., Лапшина И. А. Использование препарата мексиприм в лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией: данные исследования Каскад // Ліки України. 2012. № 3—4 (2). С. 11—14.
- Соловьев Н. А., Вик В. Я. Экспериментально-клиническое исследование действия Мексидола при некоторой патологии. Выяснение возможной локализации и механизма действия // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006, приложение 1. С. 230—241.
- Воронина Т. А. Отечественный препарат нового поколения мексидол: основные эффекты, механизм действия, применение. М., 2004. 22 с.
- Воронина Т. А., Неробкова Л. Н. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. В. П. Фисенко. М., 2000. С. 138—146.
- Дюмаев К. М., Воронина Т. А., Смирнов Л. Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М., 1995. 271 с.
- Лечебная эффективность мексидола при тяжелой механической травме, сочетанной с гипотиреозом, в эксперименте / Золотухин С. Е., Махнева А. В., Шпаченко Н. Н. [и др.] // Травма. Т. 12, № 4, 2011. С. 86—89.
- Воронина Т. А. Антиоксидант мексидол. Основные нейрорепаративные эффекты и механизм действия // Психофармакология и биологическая наркология. 2001. Т. 1, № 1. С. 2—12.
- Воронина Т. А. Мексидол. Основные эффекты, механизм действия, применение. М., 2003. 231 с.
- Моделирование функциональной недостаточности nigrostriарной дофаминергической системы у мышей / Хаиндрава В. Г., Козина Е. А., Кудрин В. С. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. И. М. Сеченова. 2010. С. 87—92.
- Угрюмов М. В. Традиционные и новые представления о патогенезе, диагностике и лечении нейродегенеративных заболеваний // Нейродегенеративные заболевания: фундаментальные и прикладные аспекты / под ред. М. В. Угрюмова. М.: Наука, 2010. С. 8—35.
- Катунина Е. А. Антиоксидантная терапия в комплексном лечении болезни Паркинсона // РМЖ. 2010. № 8. С. 468.
- Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа, 1991. 400 с.
- Слесарчук В. Ю., Мамчур В. Й. Нейропротекторні ефекти препаратів кверцетину при гострому порушенні мозкового кровообігу в експерименті // Одеський медичний журнал. 2008. № 4 (108). С. 3—6.
- Хугаева В. К. Нарушение мозгового кровотока при ишемии и его коррекция с помощью лей-энкефалина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1991. Т. 112, № 8. С. 117—120.
- Naloxone effect on the neurological deficit induced by forebrain ischemia in rats / Capdeville C., Pruneau D., Allix M. [et al.] // Life Sci. 1986. Vol. 38, No. 5. P. 437—442. DOI: 10.1016/0024-3205(86)90068-8.
- Nagafuji T., Koide T., Takato M. Neurochemical correlates of selective neuronal loss following cerebral ischemia — role of decreased Na⁺, K⁺-ATPase activity // Brain Research. 1992. Vol. 571, No. 2. P. 265—271. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90664-U](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90664-U).
- Effects of delta-sleep-inducing peptide in cerebral ischemia in rats / Shandra A. A., Godlevskii L. S., Brusentsov A. I. [et al.] // Neurosci. Behav. Physiol. 1998. Vol. 28, No. 4. P. 443—446. DOI: 10.1007/bf02464804.
- Myslobodsky M., Kofman O., Mintz M. Convulsant specific architecture of postictal behavioral syndrome in the rat // Epilepsia. 1981. Vol. 27, No. 4. P. 559—568. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1981.tb04127.x.
- Ганнушкина И. В. Функциональная ангиоархитектоника головного мозга. М.: Медицина, 1977. 119 с.

Надійшла до редакції 16.10.2019 р.

СТОЯНОВ Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Одесского национального медицинского университета (ОНМедУ), г. Одесса; Украина; e-mail: anstoyanov@ukr.net

ВАСТЯНОВ Руслан Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии ОНМедУ, г. Одесса; Украина; e-mail: rvastyanov@gmail.com

КОЛЕСНИК Елена Александровна, ассистент кафедры неврологии ОНМедУ, г. Одесса, Украина; e-mail: leKolesnik@gmail.com

МАЩЕНКО Сергей Сергеевич, ассистент кафедры неврологии ОНМедУ, г. Одесса; Украина; e-mail: dr.maschencos@ukr.net

АНТОНЕНКО Сергей Алексеевич, врач-невролог Городской клинической больницы № 5, г. Одесса, Украина; e-mail: kamelia3691@mail.ru

STOYANOV Oleksandr, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology of the Odesa National Medical University (ONMedU), Odesa, Ukraine; e-mail: anstoyanov@ukr.net

VASTIANOV Ruslan, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pathological Physiology of the ONMedU, Odesa, Ukraine

KOLESNYK Olena, Assistant of the Department of Neurology of the ONMedU, Odesa, Ukraine; e-mail: leKolesnik@gmail.com

MASHCHENKO Serhii, Assistant of the Department of Neurology of the ONMedU, Odesa, Ukraine; e-mail: dr.maschencos@ukr.net

ANTONENKO Serhii, Physician-neurologist of Municipal Hospital No. 5, Odesa, Ukraine; e-mail: kamelia3691@mail.ru