

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НЕКОТОРЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ПЕПТИДАМИ

Фисун Ю.А., Грицай Н.Н., Катрушов А.В., Кайдашев И.П., Павленко В.Ф.

Украинская медицинская стоматологическая академия, г.Полтава

Проблема сосудистых заболеваний мозга имеет большое медико-социальное значение вследствие высокого удельного веса сосудистых заболеваний мозга в структуре заболеваемости и смертности населения, высокого показателя временной нетрудоспособности и

первичной инвалидности [1].

Особенное место в структуре ангионеврологической патологии занимает хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК), своевременное адекватное и эффективное лечение которой - важное зада-

Таблица 1 Изменения поведенческих реакций у животных в тесте "Открытое поле" до и после лечения

Активности	I гр. Животные с вживленными электродами	II гр. Животные с перевязкой а. carotis sin.	III гр. животные леченные преп. "Кортексин"	IV гр. животные леченные преп. "Вермилат"
Периферические квадраты	69,00±1,54	21,20±0,83 p<0,05	35,00±1,78 p<0,05 p1<0,05	43,40±1,46 p<0,05 p1<0,05 p2<0,05
Внутренние квадраты	12,20±1,09	10,20±0,94 p>0,05	11,40±0,62 p>0,05 p1>0,05	12,00±0,88 p>0,05 p1>0,05 p2>0,05
Дефекация	1,60±0,28	2,20±0,35 p>0,05	1,60±0,34 p>0,05 p1>0,05	2,20±0,31 p>0,05 p1>0,05 p2>0,05
Поднимание на задние лапки	9,20±3,31	3,80±1,38 p>0,05	1,60±0,19 p>0,05 p1<0,05	4,00±0,81 p>0,05 p1>0,05 p2<0,05
Умывание	1,80±0,81	0,20±0,14 p<0,05	1,00±0,39 p>0,05 p1>0,05	2,20±0,26 p>0,05 p1>0,05 p2<0,05

Примечание: p - сравнение показателей животных I группы с показателями животных других групп; p1 - сравнение показателей животных II гр. с показателями животных III и IV групп; p2 - сравнение показателей животных III гр. с показателями животных IV группы;

Таблица 2 Изменения РЕГ у животных до и после лечения

	I гр. Животные с живляемыми электродами		II гр. Животные с перевязкой a.carotis sin.		III гр. Животные леченные преп. "Кортексин"		IV гр. Животные леченные преп. "Вермилат"	
	Левое полуш.	Правое полуш.	Левое полуш.	Правое полуш.	Левое полуш.	Правое полуш.	Левое полуш.	Правое полуш.
Реографический индекс	0,39±0,03	0,36±0,03	0,15±0,02 p<0,05	0,33±0,02 p>0,05	0,17±0,02 p<0,05 p1<0,05	0,34±0,02 p>0,05 p1<0,05	0,29±0,03 p<0,05 p1<0,05 p2<0,05	0,45±0,03 p>0,05 p1<0,05 p2<0,05
Велич. периф. сопрот. (Ом)	5,50±0,40	6,40±0,40	7,40±0,40 p<0,05	6,70±0,30 p>0,05	6,80±0,50 p>0,05 p1<0,05	6,60±0,30 p>0,05 p1>0,05	6,30±0,70 p>0,05 p1>0,05 p2>0,05	6,10±0,10 p>0,05 p1>0,05 p2>0,05
Сопрот. артер. и веноз. Кровообращения	6,20±0,20	6,00±0,40	6,70±0,40 p>0,05	6,50±0,20 p>0,05	7,20±0,50 p>0,05 p1>0,05	6,50±0,10 p>0,05 p1>0,05	6,80±0,50 p>0,05 p1>0,05 p2>0,05	6,10±0,10 p>0,05 p1>0,05 p2>0,05

Примечание: p - сравнение показателей животных I группы с показателями животных других групп; p1 - сравнение показателей животных II гр. с показателями животных III и IV групп; p2 - сравнение показателей животных III гр. с показателями животных IV группы.

ние в плане предупреждения осложнений. Стремление врача медикаментозно воздействовать на те или иные патогенетические механизмы при ХНМК часто приводит к полипрагмазии и осложнений у больных. Необходимо более универсальные средства для лечения, способные воздействовать на все патогенетические звенья. Изучая данную проблему мы обратили внимание на группу полипептидных препаратов и в особенности на новый препарат "Вермилат для инъекций" разработанный в условиях Центральной научно-исследовательской лаборатории Украинской медицинской стоматологической академии (Патент № 5743), который имеет ряд положительных эффектов, из которых следует выделить выраженный антиэкссудативный, антиоксидантный, репаративный, коллагенопротекторный эффекты, а также регуляция метаболизма соединительной ткани.

Целью данного исследования явилось изучение терапевтического эффекта "Вермилата" при экспериментальной недостаточности мозгового кровообращения. Для сравнения терапевтической эффективности в эксперименте был использован еще один полипептидный препарат "Кортексин", полученный из коры головного мозга крупного рогатого скота.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 6 месячных крысах линии Wistar обоих полов массой 120-130 г. Все животные были разделены на 4-е группы (I, II, III, IV) по 5 в каждой. Началом эксперимента было живление всем животным в кости лобно-теменной области электродов, с

целью регистрации у них реоэнцефалограммы (РЕГ). Через 5 дней крысам II, III и IV групп проведена перевязка arterii carotis communis sinistra. Через 7 дней крысы I и II групп были тестированы в опыте "Открытое поле" [3]. После проведения теста "Открытое поле" у животных I и II групп регистрировали РЕГ с помощью стандартного реографа Р4-02, биполярные электроды накладывались на лоб и темя. Крысы I и II групп были эвтаназированы на 8-й день эксперимента, для исследований брали кровь из правого предсердия и ткань головного мозга левого и правого полушария. Животным III и IV групп с 8-го дня эксперимента вводили полипептидные препараты "Кортексин" - III гр., и "Вермилат" - IV гр. в дозе 0,12 мг/кг в/м на протяжении 10 дней. Животные III и IV групп были тестированы в "Открытом поле" до и после лечения, также у них регистрировали поведенческие реакции (хватательный рефлекс, рефлекс установки лапы на опору, рефлекс переворачивания, тест на равновесие, роговичный и зрачковый рефлекс) и проводилась запись РЕГ. Крысы III и IV групп были эвтаназированы на второй день после окончания лечения. Все хирургические манипуляции выполнялись под эфирным наркозом. У животных для исследования брали кровь из правого предсердия с помощью шприца в стеклянные стерильные пробирки с раствором цитрата натрия 3,8% в соотношении 9:1. В крови исследовали активность супероксиддисмутазы (СОД), концентрацию малонового диальдегида (МДА), перекисную резистентность эритроцитов (ПРЭ) [3]. В тканях головного мозга

Таблица 3 Изменения концентрации молочной и пировиноградной кислот в тканях головного мозга крыс с ишемией и во время лечения перепаратами "Кортексин" и "Вермилат".

	I гр. Животные с живляемыми электродами		II гр. Животные с перевязкой a.carotis sin.		III гр. Животные леченные преп. "Кортексин"		IV гр. Животные леченные преп. "Вермилат"	
	Левое полуш.	Правое полуш.	Левое полуш.	Правое полуш.	Левое полуш.	Правое полуш.	Левое полуш.	Правое полуш.
Мол. к-та (нмоль/кг)	0,70±0,11	0,39±0,05	0,34±0,11 p<0,05	0,45±0,03 p>0,05	0,40±0,03 p<0,05 p1<0,05	0,52±0,07 p<0,05 p1<0,05	0,40±0,05 p<0,05 p1<0,05 p2>0,05	0,73±0,10 p>0,05 p1<0,05 p2<0,05
ПВК (нмоль/кг)	14,55±0,65	13,52±1,78	11,64±0,66 p<0,05	9,66±0,45 p>0,05	10,92±1,15 p<0,05 p1>0,05	10,68±0,77 p<0,05 p1>0,05	13,37±1,13 p>0,05 p1>0,05 p2>0,05	12,50±1,41 p>0,05 p1>0,05 p2>0,05

Примечание: p - сравнение показателей животных I группы с показателями животных других групп; p1 - сравнение показателей животных II гр. с показателями животных III и IV групп; p2 - сравнение показателей животных III гр. с показателями животных IV группы

Таблица 4 Уровень показателей МДА в тканях головного мозга крыс до и после лечения

	I гр. Животные с вживленными электродами		II гр. Животные с перевязкой а. carotis sin.		III гр. Животные леченные преп. "Кортексин"		IV гр. Животные леченные преп. "Вермилат"	
	Левое полуш.	Правое полуш.	Левое полуш.	Правое полуш.	Левое полуш.	Правое полуш.	Левое полуш.	Правое полуш.
Показ. МДА до инк. мкмоль/кг	400,00±10,0 4	417,60±68,0 0	275,00±12,2 2 p<0,05	343,20±24,5 3 p>0,05	437,76±15,9 7 p<0,05 p1<0,05	376,32±14,2 0 p<0,05 p1<0,05	390,40±12,2 0 p<0,05 p1<0,05 p2<0,05	393,60±6,86 p>0,05 p1>0,05 p2>0,05
После инкуб. 1,5 час.	601,60±36,0 1	595,20±54,8 6	495,90±29,4 6 p<0,05	523,20±35,2 2 p>0,05	622,08±19,8 0 p<0,05 p1<0,05	552,96±17,6 7 p>0,05 p1>0,05	550,40±32,2 7 p<0,05 p1<0,05 p2>0,05	508,80±6,86 p>0,05 p1>0,05 p2<0,05
% прироста	150,4%	142,5%	180,3%	152,4%	142,1%	146,9%	141,0%	129,3%

Примечания: p - сравнение показателей животных I группы с показателями животных других групп; p1 - сравнение показателей животных II гр. с показателями животных III и IV групп; p2 - сравнение показателей животных III гр. с показателями животных IV группы

правого и левого полушария исследовали концентрацию молочной кислоты (МК), пировиноградной кислоты (ПВК), малонового диальдегида. Ткани для гистологического исследования фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и заключали в парафин по стандартному методу. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином и по методу Ниссля [3]. Полученные математические результаты обрабатывали статистически и оценивали по Стьюденту [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что после вживления электродов у животных всех 4-х групп изменений поведенческих реакций не было. У крыс II, III и IV групп после перевязки а. carotis sinistra отмечены изменения в поведении животных, а также изменения по данным РЭГ.

Отмечается четкое уменьшение количества периферических квадратов пройденных животными II группы (после создания у них ХНМК левого полушария) в сравнении с животными I группы (табл. 1). У крыс III и IV групп, после лечения полипептидными препаратами, отмечается увеличение количества пройденных периферических квадратов, больше у животных IV группы в сравнении с животными III группы. Показатели выхода животных во внутренние квадраты, дефекации, поднимания на задние лапки имеют ту же закономерность, что и показатели количества пройденных периферических квадратов, однако не так ярко выражены. Умывание (как элемент груминга) у животных леченных препаратом "Вермилат" (IV гр.) регистрировалось чаще, даже в сравнении с первой контрольной группой.

У животных III и IV групп заметно нормализова-

лись следующие рефлексы: хватательный рефлекс, реакция постановки лапы на опору, рефлекс переворачивания, роговичный и зрачковый рефлексы.

У животных с экспериментальной патологией наблюдались выраженные изменения церебральной гемодинамики левого полушария (табл. 2). После лечения у крыс III и IV групп показатели реоэнцефалограмм левого полушария достоверно увеличились, особенно в IV группе.

Нас заинтересовал вопрос изменения метаболических процессов в тканях головного мозга животных при экспериментальной церебральной ишемии. При проведении биохимических исследований в тканях мозга мы встретились с его уникальными свойствами - межполушарной асимметрией. Обращает на себя внимание высокий исходный уровень молочной кислоты и ПВК в левом полушарии у животных I группы (табл. 3). После перевязки а. carotis sin. у животных II группы отмечалось уменьшение лактата и ПВК в левом полушарии и умеренное повышение в правом. После лечения полипептидными препаратами отмечается повышение уровня молочной кислоты и ПВК в левом ишемизированном полушарии животных III и IV гр., однако, еще более выраженное увеличение молочной кислоты и ПВК происходит в правом полушарии крыс этих групп. Нормализация метаболических процессов у животных, которые лечились полипептидными препаратами происходит интенсивно, и в первую очередь у крыс IV группы при лечении препаратом "Вермилат".

Из многочисленных литературных источников известно, что ишемические и гипоксические нарушения в большей мере реализуются путем изменения процессов свободнорадикального окисления, в частности перекис-

Таблица 5 Показатели ПРЕ, СОД и МДА в крови животных до и после лечения

	I гр. Животные с вживленными электродами	II гр. Животные с перевязкой а. carotis sin.	III гр. Животные леченные преп. "Кортексин"	IV гр. Животные леченные преп. "Вермилат"
Показатели ПРЕ (%)	16,01±1,06	14,64±1,87 p>0,05	15,59±1,20 p>0,05 p1>0,05	6,89±0,16 p>0,05 p1<0,05 p2<0,05
МДА до инкубации (мкмоль/л)	16,49±2,15	39,88±2,12 p<0,05	10,18±0,24 p<0,05 p1<0,05	13,70 ± 3,77 p<0,05 p1<0,05 p2>0,05
МДА после инкубации (мкмоль/л)	33,35±3,43	62,48±5,27 p<0,05	21,00±0,84 p<0,05 p1<0,05	23,44±2,83 p<0,05 p1<0,05 p2>0,05
% прироста	202%	157%	206%	171%
Показатели СОД (ед.)	0,66±0,05	0,67±0,05 p>0,05	0,60±0,08 p>0,05 p1>0,05	0,73±0,02 p>0,05 p1>0,05 p2<0,05

Примечание: p - сравнение показателей животных I группы с показателями животных других групп; p1 - сравнение показателей животных II гр. с показателями животных III и IV групп; p2 - сравнение показателей животных III гр. с показателями животных IV группы

ного окисления липидов (ПОЛ), что уникально для головного мозга [2]. Как показали наши исследования, при ишемии левого полушария в тканях мозга падает уровень накопления МДА (табл.4).

В крови животных увеличился уровень ТБК-реагирующих продуктов (табл.5) как до, так и после инкубации эритроцитов в проокислительном буферном растворе. Однако, процент накопления МДА несколько уменьшился в сравнении с животными контрольной группы, что свидетельствует о компенсаторном повышении антиокислительной способности (АОС) эритроцитарных мембран. Показатель спонтанного гемолиза эритроцитов и активность главного фермента АОС мембран эритроцитов - СОД, не отреагировали на перевязку а. carotis sinistra.

При введении животным III и IV групп препаратов "Кортексин" и "Вермилат" соответственно, мы отметили в крови резкое увеличение ТБК реагирующих продуктов как до, так и после полуторачасовой инкубации. Следует отметить, что процент накопления МДА в эритроцитарных мембранах был достоверно ниже в IV группе, что свидетельствует о положительном действии препарата "Вермилат" на состояние ПОЛ. Также в IV группе наблюдали статистически значимое повышение активности главного фермента АОС мембран - супероксиддисмутазы.

В коре левого полушария животных I-й группы значительное число клеток с усиленной базофилией, встречаются нейроны с уменьшением содержания базофильного вещества. Не найдено изменений в сосудистых структурах, кровоизлияний. Единичные лакуны вокруг кровеносных сосудов. У животных II-й группы в коре левого полушария отмечается сужение кровеносных сосудов. Часть нейронов с полным хроматолизом базофильного вещества и слабо окрашены по Нисслю. Найдены отек отдельных нейронов. Много лакун вокруг суженных кровеносных сосудов. Особенно глубокие деструктивные изменения найдены в больших и гигантских пирамидных нейронах 3 и 5 слоев коры.

В III-ей группе животных нервные клетки коры левого полушария имеют базофильное вещество, которое хорошо видно. Отмечается гипохромность отдельных нейронов. Много кровеносных сосудов без выраженных изменений. В некоторых местах мягкой мозговой

оболочки найдены прослойки жировой ткани. В IV-й группе животных морфологическая картина в коре больших полушарий головного мозга сходна с морфологической картиной у животных I-й группы. В нейронах выражена базофилия, особенно в пирамидных клетках, что свидетельствует об усилении обмена веществ. Слабо выражены лакуны вокруг кровеносных сосудов. Микроциркуляторное русло коры больших полушарий насыщено сосудами, не найдено поражения сосудистых структур.

Таким образом введение препарата "Вермилат" при хронической недостаточности мозгового кровообращения у животных вызывает нормализацию поведенческих реакций, улучшение церебральной гемодинамики, нормализацию метаболических процессов в крови и ткани мозга, а также положительные изменения морфологических структур ткани головного мозга крыс, в сравнении со специфическим пептидным препаратом "Кортексин". Учитывая обнаруженные фармакологические свойства нового пептидного препарата "Вермилат для инъекций", такие как антиоксидантные, антиэкссудативные, репаративные, коллагенопротекторные и исходя из фармакодинамики препарата, возможно предвидеть его терапевтический эффект в коррекции патогенетических механизмов сосудистой патологии головного мозга. Все это позволяет рекомендовать препарат "Вермилат" для клинического испытания у больных с дисциркуляторной энцефалопатией (хронической недостаточностью мозгового кровообращения).

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Верещагин Н.В., Миловидов Ю.К., Гулевская Т.С. Современное состояние и тенденции развития научных исследований в неврологии // Мед. реф. журн. IX - 1987. - в2. - С.1-12.
- 2.Грицай Н.Н. Индивидуализация лечения больных с начальными нарушениями кровоснабжения головного мозга на основе изучения патогенетических механизмов, Дис. д.м.н., Полтава, 1993.-С.34-37.
3. Посібник з експериментально-клінічних досліджень в біології та медицині. / Беркало Л.В., Бобович О.В., Боброва Н.О. та інші // Під ред. Кайдашева І.П., Соколенко В.М., Катрушова О.В. - Полтава, Видавництво УМСА, 1997. - 271 с.

Experimental therapy of chronic brain circulation insufficient by some bioactive peptides

Yu.A.Fisun, N.N.Gritsay, I.P.Kaidashev, A.V.Katrushev, V.F.Pavlenko

It was found out that peptide preparation "Wermilat" effected correction of the pathogenic mechanism of brain circulation insufficient. This results should the perspective of the clinical investigation of "Wermilat" by discirculative encephalopathy.

Ministry Public Health of Ukraine

Ukrainian Medical Stomatological Academy

314024, Shevchenko str. 23, Poltava, Ukraine

Матеріал надійшов до редакції 2/IX/1997