

УДК 616.831.7-005.1-005.4-036.11-08

## **НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ СОЛКОСЕРИЛА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У КРЫС**

**Волохова Г.А., Стоянов А.Н.**

Одесский государственный медицинский университет

*Представлены результаты экспериментальных исследований, целью которых является выяснение эффективности нейропротективного действия Солкосерила в условиях ишемического инсульта, вызванного двусторонней перевязкой общих сонных артерий. Показано, что ишемическое повреждение мозга у крыс сопровождается высокой летальностью, выраженным неврологическим дефицитом и моторными нарушениями, которые проявляются мышечной слабостью, неспособностью принимать естественное положение и осуществлять синхронные координированные движения. Применение Солкосерила в этих условиях оказывает противоинсультное действие, что проявляется предупреждением летальности крыс, нормализацией неврологического статуса и моторной активности животных. Результаты данного экспериментального исследования позволяют предположить целесообразность клинического тестирования эффектов Солкосерила в качестве составного компонента комплексной патогенетической терапии ишемического повреждения мозга.*

Ключевые слова: ишемия мозга, инсульт, Солкосерил, мышечный тонус, нейропротекция

### **Введение**

Ишемический инсульт (ИИ) представляет собой важнейшую социально-медицинскую проблему [3, 9, 14, 17]. В мире ежегодно более 10 млн. человек переносят ИИ. В России и Украине заболеваемость инсультом составляет 2.5-3 случая на 1000 населения в год, смертность – 1 случай на 1000 населения [8, 20]. При этом наблюдается "омоложение" инсульта и увеличение его распространенности среди лиц трудоспособного возраста [3]. Среди всех инсультов подавляющее число случаев – 70-85% - составляют ИИ.

Смертность в течение первых 30 суток после ИИ составляет около 30% [9]. Инвалидизация больных обусловлена в большинстве случаев двигательными нарушениями [8-10, 14, 16]. У 80–90% больных в остром периоде инсульта выявляется гемипарез. Остаточные явления перенесенного ИИ разной степени выраженности и характера отмечаются примерно у 65-70% больных. При этом только 30% больных могут самостоятельно передвигаться в первые недели после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [14, 24]. Принимая во внимание длительный срок потери работоспособности, частые случаи инвалидности пациентов и недостаточно эффективные методы лечения и восстановления отмеченного контингента пациентов, очевидной становится актуальность фундаментальных исследований, направленных на повышение эффективности лечения ишемического поражения мозга.

Раннее и патогенетически обоснованное дифференцированное лечение ИИ в сочетании с целенаправленной профилактикой повторных ОНМК позволят приблизиться к выполнению задач, определенных Европейским региональным бюро ВОЗ, которые заключаются в снижении

летальности в течение первого месяца заболевания до 20% и обеспечении независимости в повседневной жизни через 3 месяца от его начала не менее чем у 70% выживших пациентов. Несмотря на патогенетическую направленность лечения, фармакотерапия ишемического поражения мозга считается недостаточно эффективной.

С учетом этого при лечении и профилактике инсульта широко применяются препараты с нейромодуляторными и нейротрофическими свойствами, улучшающие выраженность пластических процессов в нервной ткани, ускоряющие образование новых ассоциативных структурных связей, нормализующие метаболические процессы в периферической и центральной нервной системе (ЦНС). А также препараты комбинированного действия (усиливающие репаративные и регенерационные процессы, нормализующие метаболизм и микроциркуляцию) [4, 11, 20]. Одним из фармакологических препаратов, которым свойственны описанные эффекты, является препарат природного происхождения Солкосерил – депротеинизированный гемодериват, полученный из крови молодых телят.

Целью работы явилось изучение нейропротекторных эффектов Солкосерила и его влияние на мышечную активность в условиях экспериментальной ишемии мозга.

### **Материалы и методы исследования**

Исследования проводились в условиях хронического эксперимента на 76 половозрелых белых крысах линии Вистар массой от 180 до 220 г, которых содержали в индивидуальных боксах с естественной 12-часовой сменой света и темноты, влажностью воздуха 60%, температурой  $22 \pm 1^\circ\text{C}$ , со свободным доступом к воде и пище, в соответствии с указаниями, изложенными в «Основных методах изучения токсично-

\* Работа выполнена в рамках НДИ кафедры нейрохирургии и неврологии Одесского государственного медицинского университета "Состояние и дисфункция вегетативной нервной системы на различных уровнях ее организации при цереброваскулярной патологии" (№ госрегистрации 0105U008877).



фицита по шкале оценки инсульта (stroke-index) McGrow в модификации И.В.Ганнушкиной [7].

Для обработки полученных данных использовали одновариантный критерий ANOVA, сопровождавшийся в случае соответствия критерию достоверности тестом Neuman-Keuls. При неравномерном распределении признаков достоверность определяли с помощью непараметрического теста Крускал-Валиса.  $P < 0.05$  выбрали критерием достоверности.

**Результаты и их обсуждение**

Через 1 час после двусторонней перевязки общей сонной артерии погибли 9 из 18 крыс с ИМ, лечение которым не производилось (50%; группа №1; Рис. 2;  $P < 0,05$  по сравнению с аналогичными контрольными наблюдениями). При этом в группе крыс с ИМ, которым ввели Солкосерил в дозе 40 мг/кг, погибли 8 из 21 крысы (38%, группа №2;  $P < 0,05$  по сравнению с аналогичными контрольными наблюдениями). В группе крыс с ИМ, которым вводили Солкосерил в дозе 80 мг/кг, (группа №3) погибла 1 крыса –

выживаемость составила 90% ( $P < 0,05$  по сравнению с аналогичными наблюдениями у крыс с ИМ без лечения; Рис. 2). При исследовании в дальнейшие временные интервалы прослеживалась аналогичная тенденция гибели и выживаемости животных. В частности, через 7 дней с момента воспроизведения ИМ выжила 1 крыса из 18 в той группе, в которой лечение животным не проводилось ( $P < 0,05$  по сравнению с аналогичными контрольными наблюдениями). В группе с ИМ с введением Солкосерила (40 мг/кг) выжили 2 крысы из 21 ( $P < 0,05$  по сравнению с аналогичными контрольными наблюдениями), а в случае введения Солкосерила в дозе 80 мг/кг выживаемость составила 81% ( $P < 0,01$  по сравнению с аналогичными наблюдениями у крыс с ИМ без лечения; Рис. 2). Через 10 и 14 дней после воспроизведения ИМ погибли все крысы в 1-й и 2-й группах, а группе №3 – 17 и 14 крыс из 21, соответственно (качественные различия,  $P < 0,01$ , критерий Крускал-Валиса).

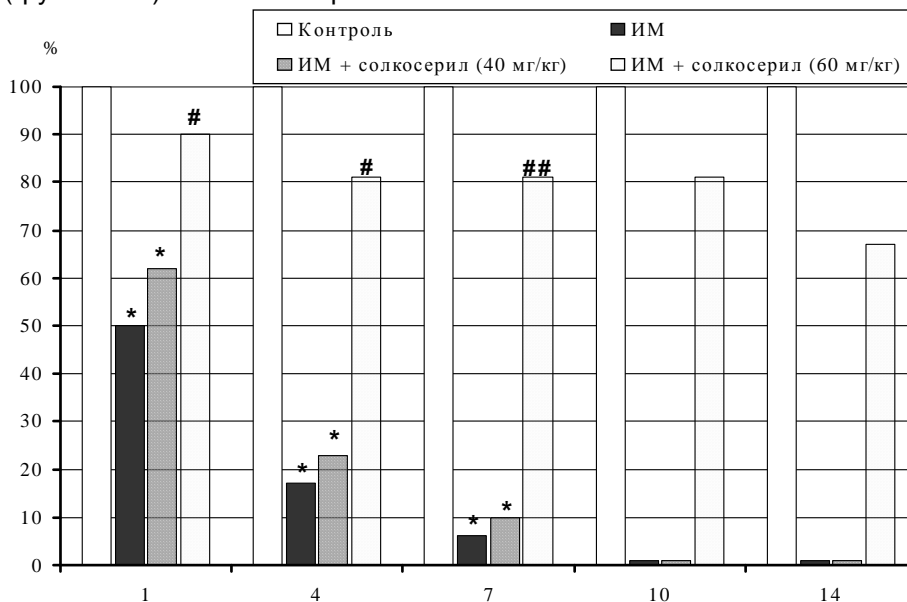


Рис. 2. Влияние Солкосерила на выживаемость крыс после ИМ

По оси ординат – количество крыс в группах, %

По оси абсцисс – дни с момента воспроизведения ИМ

**Примечания:** \* -  $P < 0,01$  – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с такими в контрольных наблюдениях; # -  $P < 0,05$ , ## –  $P < 0,01$  - достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с такими у крыс с ИМ без лечения и с ИМ на фоне введения Солкосерила в дозе 40 мг/кг (статистический критерий Крускал-Валиса).

В течение первых суток после двусторонней перевязки общей сонной артерии у всех 9 крыс наблюдались неврологические нарушения (вялость, замедленность движений, слабость конечностей, в том числе разной степени выраженности парез и паралич конечностей; таблица 1). У крыс 2-й группы указанные выше неврологические нарушения были выражены аналогично. У крыс 3-й группы сильные неврологические нарушения, проявляющиеся в виде маневжных движений по кругу, парезов и параличей конечностей, были зарегистрированы в 21% и 11%

случаев, что имело значительное различие по сравнению с аналогичными показателями у крыс с ИМ без лечения ( $P < 0,05$ ; таблица 1). Через 4 и 7 дней после воспроизведения ИМ выраженность неврологических нарушений у крыс 1-й и 2-й групп была идентичной; у крыс 3-й группы отмеченные показатели ослабевали. Подобная динамика вплоть до частичного восстановления моторной функции конечностей была зарегистрирована через 10 и 14 дней (таблица 1).

Влияние Солкосерил на выраженность неврологического дефицита в процентах у крыс после ИМ по шкале McGrow в модификации И.В.Ганнушкиной

Группы животных	Вялость, замедленные движения	Слабость движений	Маневренные движения	Парез 1-4 конечностей	Паралич 1-4 конечностей
<b>1 час после ИМ</b>					
Контроль, n=8	25	13	0	0	0
ИМ, n=9	100**	100**	56**	56*	33**
ИМ + Солкосерил (40 мг/кг), n=13	85*	92**	54	46	28
ИМ + Солкосерил (80 мг/кг), n=19	68*	37#	21#	11#	0#
<b>4 день после ИМ</b>					
Контроль, n=8	13	0	0	0	0
ИМ, n=3	100**	100**	67**	67**	33**
ИМ + Солкосерил (40 мг/кг), n=5	100**	80**	60**	60**	0
ИМ + Солкосерил (80 мг/кг), n=17	41#	29##	12##	0##	0#
<b>7 день после ИМ</b>					
Контроль, n=8	0	0	0	0	0
ИМ, n=1	100**	100**	0	0	100**
ИМ + Солкосерил (40 мг/кг), n=2	100**	100**	50**	50**	50**
ИМ + Солкосерил (80 мг/кг), n=17	29##	24##	12##	0	0##
<b>10 день после ИМ</b>					
Контроль, n=8	0	0	0	0	0
ИМ + Солкосерил (80 мг/кг), n=17	24	12	6	0	0
<b>14 день после ИМ</b>					
Контроль, n=8	0	0	0	0	0
ИМ + Солкосерил (80 мг/кг), n=14	14	14	7	0	0

**Примечания:** (в табл. 1 и 2) на 10 день после ИМ погибли все крысы 1-й и 2-й групп. \* – P<0.05, \*\* - P<0.01 (статистический критерий Крушквал-Валис) - достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с такими в контрольных наблюдениях. # - P<0.05, ## - P<0.01 (статистический критерий Крушквал-Валис) – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с такими у крыс с ИМ без лечения.

Похожая тенденция была прослежена нами в случае исследования ответа на нанесение болевого раздражения животным исследуемых групп, что представлено на рис. 3. В течение всего срока наблюдения (14 дней) ложнооперированные животные интенсивно вокализовали при защипывании кончика хвоста корнцангом и локализовали источник раздражения. Крысы с ИМ через 1 час не вокализовали в данных условиях и практически не совершали попыток избежать действия болевого стимула. Средняя выраженность болевой реакции у крыс 1-й группы составила 0.5±0.1 балл (P<0,05), 2-й группы - 1.0±0.2 балл (P<0,05) и 3-й группы - 1.5±0.2 балл (P<0,05 по сравнению с таковыми показателями у крыс с ИМ без лечения; рис. 3). В дальнейшем выраженность ответной реакции крыс на нанесение болевого раздражения не различалась существенно в группах ложнооперированных животных и таковых с ИМ с введением Солкосерил в дозе 80 мг/кг.

После придания неудобной позы на спине крысы с ИМ через 1 час оставались без движе-

ния в таком положении в течение 580,7±44,6 с, что в 58 раз превышало аналогичный показатель у ложнооперированных животных (P<0,001; таблица 2). Солкосерил не влиял существенно на величину исследуемого показателя, поскольку крысы, которым его вводили в дозах 40 и 80 мг/кг, оставались в неудобном положении на спине в течение 490,5±38,4 с и 390,8±35,6 с, соответственно, что также существенно превышало соответствующий контрольный показатель (P<0,001). Через 4 дня после воспроизведения ИМ у крыс с введенным Солкосерилом (80 мг/кг) величина исследуемого показателя была равна 165,1±18,5 с, что в 3.7 раза было меньше соответствующего времени нахождения в неудобной позе крыс с ИМ без лечения (P<0,01). При дальнейшем наблюдении (7-14 дни с момента воспроизведения ИМ) время нахождения в неудобной позе не различалось существенно с таковым в контрольных наблюдениях (таблица 2).

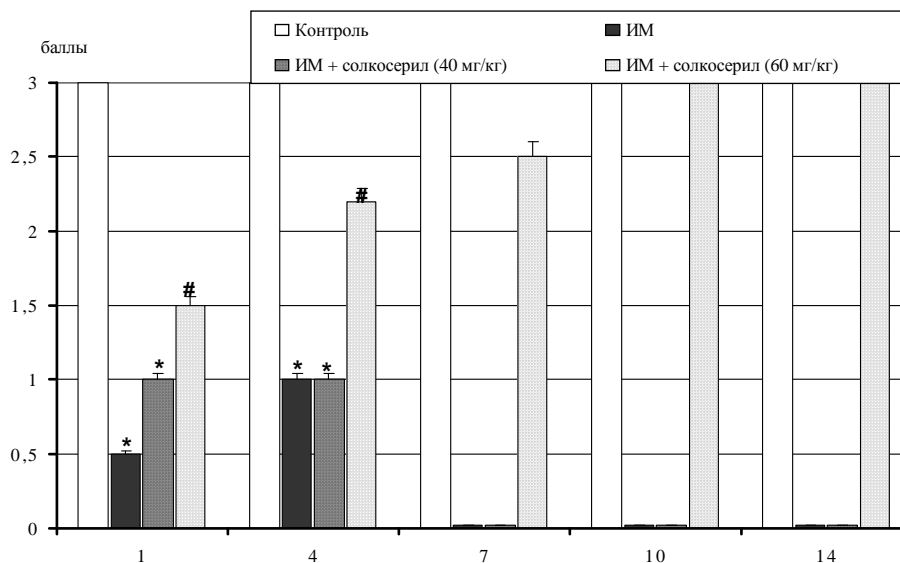


Рис. 3. Влияние Солкосерила на выраженность болевой реакции у крыс после ИМ

По оси ординат – выраженность ответной реакции на болевое раздражение, баллы

По оси абсцисс – дни с момента воспроизведения ИМ

Примечания: \* -  $P < 0,01$  – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с такими в контрольных наблюдениях; # -  $P < 0,05$ , - достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с такими у крыс с ИМ без лечения (статистический критерий Крускал-Валис).

Таблица 2

*Влияние Солкосерила на мышечную активность и на координацию движений крыс после ИМ*

Группы животных	Время сохранения неудобной позы, с	Количество крыс, удержавшихся на двух горизонтальных перекладинах, %	Количество крыс, удержавшихся на вращающемся стержне, %
<b>1 час после ИМ</b>			
Контроль, n=8	10,2±1,0	88	75
ИМ, n=9	580,7±44,6***	0**	0**
ИМ + Солкосерил (40 мг/кг), n=13	490,5±38,4***	8**	0*
ИМ + Солкосерил (80 мг/кг), n=19	390,8±35,6***	63#	42#
<b>4 день час после ИМ</b>			
Контроль, n=8	2,1±0,2	100	100
ИМ, n=3	610,4±55,7***	33*	0**
ИМ + Солкосерил (40 мг/кг), n=5	540,7±43,8***	40*	25*
ИМ + Солкосерил (80 мг/кг), n=17	165,1±18,5##	71#	59##
<b>7 день после ИМ</b>			
Контроль, n=8	1,4±0,1	100	100
ИМ, n=1	635	0**	0**
ИМ + Солкосерил (40 мг/кг), n=2	577,1±49,7***	50*	0**
ИМ + Солкосерил (80 мг/кг), n=17	92,3±8,8##	88##	71##
<b>10 день после ИМ</b>			
Контроль, n=8	1,1±0,1	100	100
ИМ + Солкосерил (80 мг/кг), n=17	35,1±3,4	94	71
<b>14 день после ИМ</b>			
Контроль, n=8	1,1±0,1	100	100
ИМ + Солкосерил (80 мг/кг), n=14	27,2±4,2	93	86

Примечания: \* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,0001$  (критерии Крускал-Валис и АНОВА - при высчитывании времени сохранения неудобной позы) - достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с такими в контрольных наблюдениях. # -  $P < 0,05$ , ## -  $P < 0,01$  (статистический критерий Крускал-Валис и АНОВА - при высчитывании времени сохранения неудобной позы) – достоверные различия исследуемых показателей по сравнению с такими у крыс с ИМ без лечения.

Через 1 час ослабление мышечного тонуса отмечалось у 9 крыс из 9 (100%) с ИМ без лечения ( $P < 0,01$  по сравнению с контрольными животными), у 12 крыс из 13 с введением Солкосерила (40 мг/кг;  $P < 0,01$  по сравнению с контрольными животными) и у 13 из 19 крыс с введением Солкосерила (80 мг/кг;  $P < 0,05$  по сравнению с крысами с ИМ без лечения; таблица 2). Через 4 дня после ИМ на двух горизонтально расположенных перекладинах удержались 1 крыса из 1-й группы, 2 – из 2-й и 12 – из 3-й (таблица 2). В дальнейшем наблюдения было зарегистрировано повышение мышечного тонуса у крыс с ИМ, которым вводили Солкосерил в максимальной дозе, что не различалось существенно с аналогичными контрольными показателями.

Нарушения координации движения отмечались у всех крыс с ИМ через 1 час после её воспроизведения (таблица 2). Солкосерил в максимальной дозе способствовал тому, что на вращающемся стержне (ротароде) в течение 120 с смогли удержаться 8 животных из 19 ( $P < 0,05$ ). На 4 день исследования нарушение координации движения отмечались у 100% крыс 1-й группы, у 75% крыс 2-й группы и 41% крыс 3-й группы. В дальнейшем было зарегистрировано существенное ослабление нарушений координации движений под влиянием Солкосерила (80 мг/кг, таблица 2).

Таким образом, проведенные исследования показали, что течение ИМ у крыс сопровождается высокой летальностью, выраженным неврологическим дефицитом и моторными нарушениями, которые проявляются, прежде всего, мышечной слабостью, неспособностью принимать естественное положение и осуществлять синхронные координированные движения. Подобные «выпадения» функций были зарегистрированы и в исследованиях других авторов, что подтверждает адекватность использованной нами модели ИМ [10, 17].

Таким образом, в результате проведенных исследований показаны противоинсультные эффекты Солкосерила, которые были отчетливо выражены в предупреждении высокой летальности крыс, нормализации неврологического статуса и моторной активности животных. Полученные результаты, по нашему мнению, в дискуссионном аспекте следует разделить на три основные части.

Во-первых, показанные нейропротекторные свойства Солкосерила, согласуются с показанными его защитными эффектами в условиях травматического повреждения мозга [5, 6, 13]. При этом, следует заметить, что в настоящих исследованиях эффективной оказалось доза 80 мг/кг, в то время как в условиях экспериментальной черепно-мозговой травмы Солкосерил был эффективен в меньшей дозе. Препарат начинал оказывать защитные эффекты уже в течение первых суток с момента воспроизведения ИМ.

Во-вторых, Солкосерил нормализовал в основном неврологический дефицит и те моторные функции, для реализации которых достаточно активности срединных структур мозга и его подкорковых образований. Логичным будет предположить наличие нормализующего нейропротекторного влияния Солкосерила в условиях ИМ и на кору больших полушарий, однако, для подтверждения этого следует провести исследования, в частности, изучить влияние препарата на моторную активность в тесте «открытое поле», а также на выраженность когнитивных функций животных.

В третьих, интересным является вопрос о механизмах реализации нейропротекторных эффектов Солкосерила. В этом аспекте важно напомнить, что для данного препарата показаны его антиоксидантные эффекты, ускорение под его влиянием репаративных и регенерационных процессов в поврежденных тканях путем стимуляции пролиферации клеток и их миграции непосредственно в очаг поражения [1], а также облегчение утилизации кислорода и стимуляцию транспорта глюкозы клетками в условиях гипоксии и истощения метаболических ресурсов [12, 15, 21]. Учитывая сложный каскад патохимических реакций, лежащих в основе ишемического повреждения мозга, возможно предположить общее нормализующее действие Солкосерила, которое может лежать в основе реализации его нейропротекторных эффектов.

Важно, что нейропротекторные эффекты Солкосерила развивались в случае его раннего применения – в наших условиях – в течение 60 минут после воспроизведения экспериментальной ИМ.

Следовательно, по результатам проведенных исследований с использованием модели экспериментальной ИМ можно предположить целесообразность клинического тестирования эффектов Солкосерила в качестве составного компонента комплексной патогенетической терапии ишемического повреждения мозга.

### Выводы

1. Ишемическое повреждение мозга у крыс сопровождается высокой летальностью, выраженным неврологическим дефицитом и моторными нарушениями, которые проявляются мышечной слабостью, неспособностью принимать естественное положение и осуществлять синхронные координированные движения.
2. Применение Солкосерила оказывает противоинсультное действие, что проявляется предупреждением летальности крыс, нормализацией неврологического статуса и моторной активности животных.
3. Солкосерил начинал оказывать защитные эффекты уже в течение первых 60-мин с момента воспроизведения ИМ.

Эффективной дозой препарата является 80 мг/кг.

- Одним из механизмов реализации нейропротекторного эффекта Солкосерила в условиях экспериментальной ИМ является общее нормализующее действие Солкосерила.
- Результаты экспериментального исследования эффективности Солкосерила в условиях ИМ у крыс позволяют предположить целесообразность клинического тестирования его эффектов в качестве составного компонента комплексной патогенетической терапии ишемического повреждения мозга.

### Литература

- Бульйон В.В. Циклоферон и солкосерил в лечении дуоденальных язв у крыс / В.В. Бульйон, Л.К. Хниченко, Н.С. Сапронов [и др.] // Эксп. клин. фармакол. - 2001. - Т.64, №6. - С. 41-44.
- Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. - М.: Высшая школа, 1991. - 400 с.
- Віничук С.М. Гострий ішемічний інсульт / С.М. Віничук, М.М. Прокопів. - К.: Наукова думка, 2006. - 286 с.
- Віничук С.М. Комплексна нейропротекція в гострий період ішемічного інсульту / С.М. Віничук, О.А. Пустова, В.О. Мохнач [та ін.] // Медицина неотложных состояний. - 2008. - №4. - С. 1-7.
- Волохова Г.А. Влияние Солкосерила на вызванные черепно-мозговой травмой электрографические изменения и поведение крыс / Г.А. Волохова, А.Н. Стоянов // Межд. неврол. журн. - 2008. - №2 (18). - С. 51-57.
- Волохова Г.А. К вопросу об экспериментальной разработке комплексной патогенетической терапии травматического повреждения мозга / Г.А. Волохова, А.Н. Стоянов // Патологія. - 2008. - Т.5, №2. - С. 126.
- Ганнушкина И.В. Функциональная ангиоархитектоника головного мозга / И.В. Ганнушкина. - М., 1977. - 119 с.
- Горбачева Ф.Е. Лечение церебрального инсульта / Ф.Е. Горбачева // Рос. мед. журнал. - 2006. - №14. - С. 436-438.
- Гусев Е.И. Проблема инсульта в России / Е.И. Гусев // Журн. неврол. психиат. (Прил. "Инсульт"). - 2003. - №9. - С. 3-7.
- Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. - М.: Медицина, 2001. - 328 с.
- Гусев Е.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. - М.: Атмосфера, 2002. - С.3-7.
- Карович-Билинска А. Оценка показателей окислительного стресса в течение лечения беременных женщин с внутриутробной задержкой роста / А. Карович-Билинска, Дж. Сузин, П. Сирожевски // Med. Sci. Monit. - 2002. - Vol.8, N3. - P. 211-216.
- Марусанов В.Е. Солкосерил в интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы / В.Е. Марусанов, А.Г. Мирошниченко, С.А. Николау [и др.] // Вестн. хир. им. И.И.Грекова. - 2000. - Т.159, №3. - С. 37-39.
- Никифоров А.С. Клиническая неврология. Учебник. В 3 томах. Т. II / А.С. Никифоров, А.Н. Коновалов, Е.И. Гусев. - М.: Медицина, 2002. - 792 с.
- Руденко А.Ю. Солкосерил – новый препарат для патогенетического лечения пациентов с судорожными формами цереброваскулярной патологии / А.Ю. Руденко, Л.М. Башкирова // Лікарська справа. - 2003. - №7. - С. 110-113.
- Скворцова В.И. Проблема инсульта в Российской Федерации / В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, Н.Ю. Айриян // Сердце. - 2005. - №6. - С.309-311.
- Скворцова В.И. Первичная профилактика инсульта / [В.И. Скворцова, И.Е. Чазова, Л.В. Стаховская, Н.А. Прыникова]. - М.: Медицина, 2006. - 352 с.
- Слесарчук В.Ю. Нейропротекторні ефекти препаратів кверцетину при гострому порушенні мозкового кровообігу у експерименті / В.Ю. Слесарчук, В.И. Мамчур // Одеський медичний журнал. - 2008. - №4 (108). - С. 3-6.
- Хугаева В.К. Нарушение мозгового кровотока при ишемии и его коррекция с помощью лей-энкефалина / В.К. Хугаева // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1991. - Т. 112, №8. - С. 117-120.
- Черний В.И. Интенсивная терапия критических состояний, обусловленных мозговым инсультом / В.И. Черний, Т.Н. Калмыкова, Е.В. Черний [и др.] : Методические рекомендации. - Киев, 2006. - 57 с.
- Akaike A. Pharmacological and physiological properties of serofendic acid, a novel neuroprotective substance isolated from fetal calf serum / A. Akaike, H. Katsuki, T. Kume // Life Sci. - 2003. - Vol. 74. - P. 263-269.
- Capdeville C. Naloxone effect on the neurological deficit induced by forebrain ischemia in rats / C. Capdeville, D. PrunEAU, M. Allix [et al.] // Life Sci. - 1986. - Vol.38, N5. - P. 437-442.
- Christiensen D. Combined systemic administration of the glycine/NMDA receptor antagonist, (+)-HA966 and morphine attenuates pain-related behaviour in a rat model of trigeminal neuropathic pain / [D. Christiensen, M. Gautron, G. Guilbaud, V. Kayser] // Pain. - 1999. - Vol.83. - P. 433-440.
- Pohjasvaara T. Comparison of stroke feature and disability in daily life in patients with ischemic stroke aged 55 to 70 and 71 to 85 years / [T. Pohjasvaara, T. Erkinjuntti, R. Vataja, M. Kaste] // Stroke. - 1997. - Vol.28. - P. 729-735.
- Myslobodsky M. Convulsant specific architecture of postictal behavioral syndrome in the rat / M. Myslobodsky, O. Kofman, M. Mintz // Epilepsia. - 1981. - Vol.27, N4. - P. 559-568.
- Nagafuji T. Neurochemical correlates of selective neuronal loss following cerebral ischemia - role of decreased Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity / T. Nagafuji, T. Koide, M. Takato // Brain Res. - 1992. - Vol.571, N2. - P. 265-271.
- Shandra A.A. Effects of delta-sleep-inducing peptide in cerebral ischemia in rats / A.A. Shandra, L.S. Godlevskii, A.I. Brusentsov [et al.] // Neurosci. Behav. Physiol. - 1998. - Vol. 28, N.4. - P. 443-446.

### Реферат

#### НЕЙРОПРОТЕКТОРНІ ЕФЕКТИ СОЛКОСЕРИЛА В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ В ЩУРІВ

Волохова Г.О., Стоянов О.М.

**Ключові слова:** ішемія мозку, інсульт, солкосерил, м'язцевий тонус, нейропротекція

Подані результати експериментальних досліджень, метою яких є з'ясування ефективності нейропротективної дії Солкосерила в умовах ішемічного інсульту, спричиненого двобічної перев'язкою загальних сонних артерій. Показано, що ішемічне ураження мозку в щурів супроводжується високою летальністю, вираженим неврологічним дефіцитом і моторними порушеннями, які проявляються м'язовою слабкістю, нездатністю приймати природне положення та здійснювати синхронні координовані рухи. Застосування Солкосерила при цьому спричиняє протиінсультну дію, що проявляється зменшенням летальності щурів, нормалізацією неврологічного статусу та моторної активності тварин. Результати даного експериментального дослідження дозволяють припустити доцільність клінічного тестування ефектів Солкосерила в якості складового компонента комплексної патогенетичної терапії ішемічного ураження мозку.

Summary

NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF SOLKOSERYL UNDER THE EXPERIMENTAL CEREBRAL ISCHEMIA IN RATS.

Volohova H.O., Stoyanov O.M.

Key words: cerebral ischemia, stroke, Solkoseryl, muscular tonus, neuroprotection.

The researches were aimed to study the effectiveness of Solkoseryl neuroprotection under the conditions of cerebral stroke caused by bilateral ligation of common carotid arteries. It has been demonstrated the cerebral ischemic lesion in rats is usually accompanied with high lethality, pronounced neurological deficiency and motor impairment followed with muscle atony, failure in taking normal posture and making synchronous and coordinated movements. The administration of Solkoseryl in this case produces anti-stroke effect that becomes apparent by decrease in rats' lethality, normalization of neurological status and motor activity in animals. The findings of the experiment enable to assume the expediency in clinical testing of the effects of Solkoseryl as a constituent in complex pathogenic therapy of cerebral ischemic lesion.

УДК: 616.36 – 004 – 099 – 036.12.00136

**ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ТРЬОХ МОДЕЛЕЙ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ, ЗУМОВЛЕНОГО ЇЇ ХРОНІЧНИМ ТОКСИЧНИМ УРАЖЕННЯМ**

**Гаврилюк І.М., Гаврилюк О.М., Чикайло І.П., Нектегаєв І.О.**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м.Львів

*У статті проаналізовано морфо-функціональні зміни при трьох моделях фіброзу печінки, зумовленого її хронічним токсичним ураженням. Встановлено, що для вивчення процесів фіброзу доцільно використовувати модель з інтрагастральним введенням тетрахлорметану два рази на тиждень впродовж 30 днів.*

Ключові слова: фіброз печінки, тетрахлорметан, етанол

**Вступ.**

Фіброз печінки розвивається при більшості хронічних захворювань печінки і характеризується збільшенням кількості білків позаклітинного матриксу, зокрема колагену. Тривалий час фіброз розцінювався як пасивний і незворотній процес, що призводить до розвитку цирозу, печінково-клітинної недостатності і портальної гіпертензії. Останнім часом в літературі з'явилося багато даних, які свідчать про зворотність фібротичних змін у людей і лабораторних тварин [4, 8, 11]. Згідно з сучасними поглядами фіброз розглядають як модель загоєння при хронічному ураженні печінки [3]. Встановлення нових фактів стосовно можливості регресії фіброзу розширює перспективи фармакотерапевтичної корекції цього процесу і стимулює вчених до пошуку антифібротичних засобів.

Розробка нових антифібротичних препаратів передбачає застосування адекватних моделей фіброзу в лабораторних тварин. На сьогодні використовують різні моделі фіброзу, кожна з яких відображає специфічні механізми фіброгенезу в залежності від причини розвитку патології печінки. Фіброз, спричинений токсичним хронічним ураженням печінки, моделюють за допомогою повторного введення тетрахлорметану [1,12,14,16], диметилнітрозаміну [9], галактозаміну [15], тіоацетаміду [17] та етанолу [7]. Для відтворення фіброзу, зумовленого нагромадженням у печінці металів, тваринам вводять ні-

трилотриацетат заліза або міді [5]. Тривале застосування цих гепатотоксинів призводить до розвитку фіброзу, який може супроводжуватися асцитом, проліферацією жовчних проток та портальною гіпертензією. З метою моделювання фіброзу, спричиненого холестазом, здійснюють перев'язування загальної жовчної протоки [13]. При цьому розвиток фіброзу пов'язаний з нагромадженням жовчних кислот у печінці і характеризується проліферацією епітеліальних клітин жовчних проток. Фіброз можна викликати також шляхом інфікування шistosомою [6]. Ця модель імітує шistosоматоз у людини, який є досить поширеним у світі і часто спричиняє фіброз. В цьому випадку розвивається імунна відповідь на яйця шistosоми, які потрапили у портальні вени, що веде до розвитку перипортального фіброзу. Метіонін- або метіонін/холінодефіцитна дієта може використовуватися для моделювання неалкогольного стеатогепатиту [10]. Ця модель характеризується розвитком фіброзу, запаленням та збільшенням вмісту жирів у печінці. Останнім часом використовують також трансгенні моделі фіброзу пов'язані з посиленням експресії генів [19] або їх нокауту [20]. Всі перелічені моделі використовуються на гризунах і лише з певним обмеженням можуть застосовуватися для оцінки фіброгенезу в людей у зв'язку з міжвидовими відмінностями. Однак на даний час моделі in vivo залишаються незамінними при вивченні антифібротичних засобів, оскільки на відміну від експериментів in vitro вони дають мо-

\* Дослідження виконане в рамках планової науково-дослідної роботи "Синтез фізіологічно активних речовин, похідних неконденсованих, конденсованих і макрогетероциклічних систем, вивчення їх фізико-хімічних властивостей та біологічної активності, дослідження різних видів рослин західного регіону з метою одержання нових складів та опрацювання сучасних методів фармацевтичного та хіміко-токсикологічного аналізу" (шифр теми ІН.10,06,0001,06, номер держреєстрації: 0106U012672).