

Эффективность использования нового агониста альфа-2 адренорецепторов в острый период черепно-мозговой травмы у крыс



Сысоев Ю.И., Оковитый С.В.

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский Государственный Химико-Фармацевтический университет

Резюме

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из ведущих причин смертности и стойкой утраты трудоспособности населения, как в РФ, так и за рубежом. Несмотря на большое количество нейропротекторных (церебропротекторных) средств, эффективность большинства из них в клинической практике является недостаточной. В условиях эксперимента было показано, что агонисты альфа-2 адренорецепторов способны снижать выраженность неврологического дефицита, улучшая гистоморфологическую картину головного мозга у животных после инсульта при введении до или во время ишемии.

Целью исследования явилось изучение нейропротекторной активности мафедина, агониста альфа-2 адренорецепторов на модели черепно-мозговой травмы у крыс.

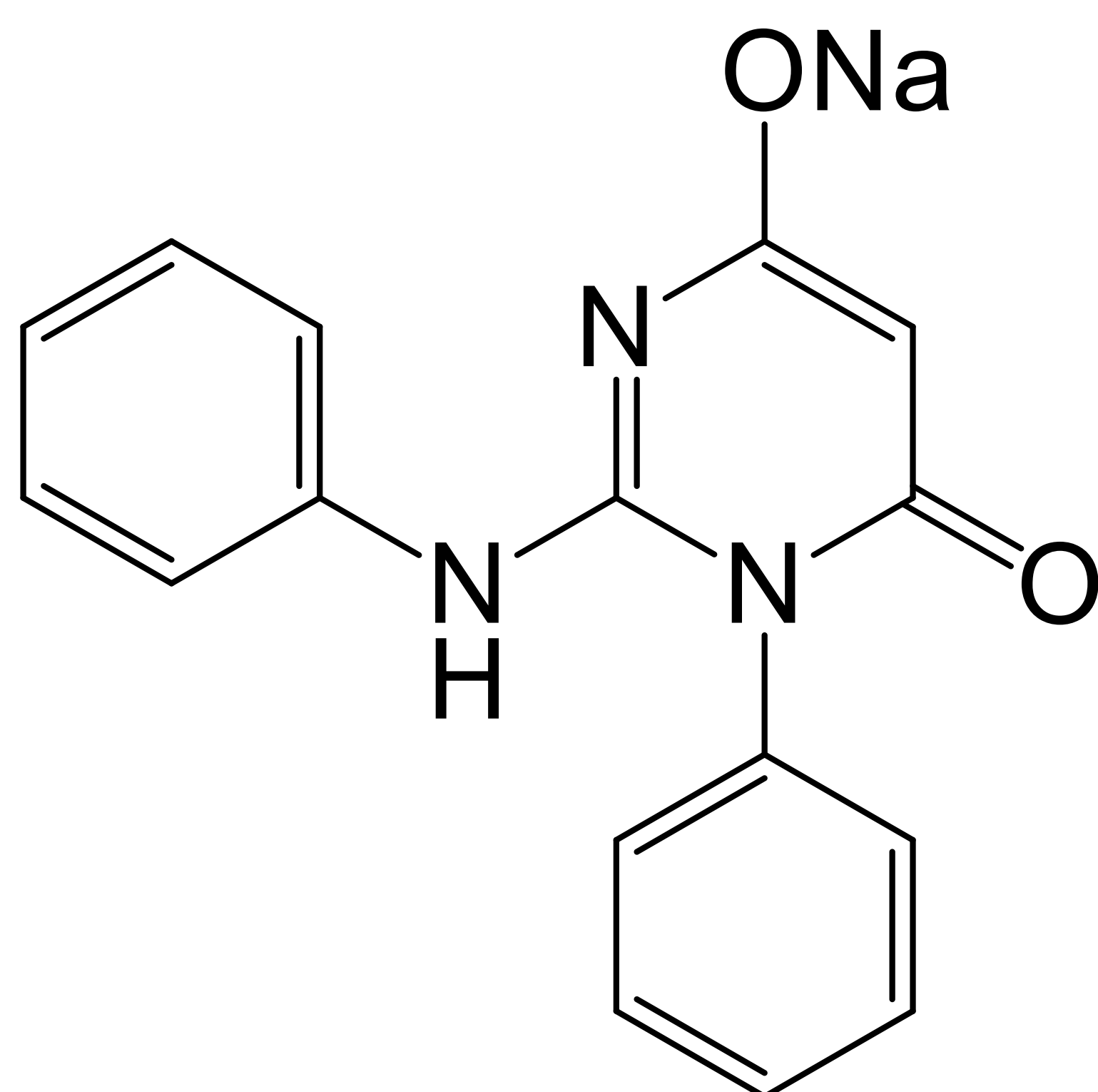
Введение

Основание соли 6-оксо-1-фенил-2-(фениламино)-1,6-дигидропиримидин-4-олята натрия синтезировано в 70-е годы в Ленинградском Химико-Фармацевтическом Институте (ЛХФИ) (Рис 1).

Изначально изучалось как антигипертензивное средство, способное медленно и равномерно снижать артериальное давление:

- Механизм действия связан с возбуждением альфа-2 адренорецепторов, так как введение йохимбина (альфа-2 антагониста) отменяло гипотензивный эффект
- В меньшей степени и в гораздо больших дозах, чем клонидин, вызывало седацию
- По сравнению с клонидином обладало большей длительностью действия, после отмены не отмечалось резкого повышения артериального давления, что обычно характерно для клонидина

Рис 1. Структурная формула мафедина.



Материалы и методы

Исследования выполнены на белых беспородных крысах самцах весом 250-300 г.

Черепно-мозговую травму моделировали методом контролируемого кортикального ушиба. У наркотизированных хлоралгидратом животных проводили трепанацию черепа в левой лобной части над зоной сенсомоторной коры (Рис. 2). Далее по открытой твердой мозговой оболочке наносился дозируемый удар, высверленную пластину возвращали на место, зашивали разрез кожи.

Поведенческие и функциональные тесты у экспериментальных животных проводили на 1-е, 3-и и 7-е сутки, также, после тестирования на 7-е сутки у крыс осуществлялся забор мозга для дальнейшего исследования. На первые сутки проводили тест «Стимулирование конечностей», на 3-и – «Открытое поле» и «Стимулирование конечностей», на 7-е – «Цилиндр», «Сужающаяся дорожка» и «Стимулирование конечностей». Объем повреждения на отсканированных срезах мозга определяли с помощью программы анализа изображений ImageJ.

В качестве объекта исследования было выбран агонист альфа-2 адренорецепторов мафедина в дозе 2,5 мг/кг. В качестве референсного средства использовался клонидин в дозе 40 мкг/кг. Все лекарственные средства вводили спустя 1 час после нанесения травмы и далее каждый день в одно и то же время в течение 6 дней.

Результаты

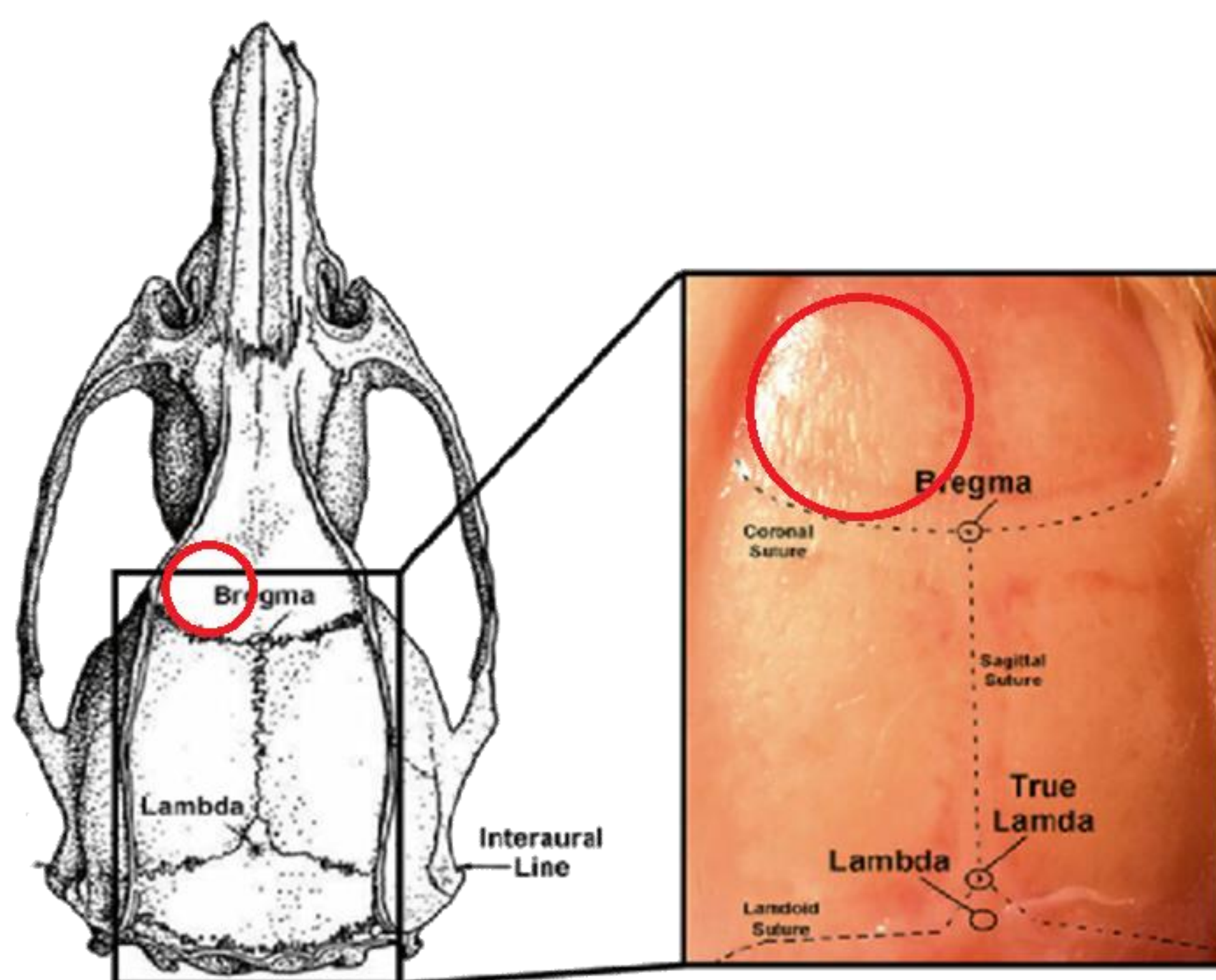
В ходе эксперимента установлено, что травматическое повреждение зоны сенсомоторной коры у крыс вызывает стойкие нарушения двигательных и поведенческих функций, наиболее выраженные в первые сутки после травмы. Все испытуемые лекарственные средства на 7-е сутки давали достоверное улучшение функции передних и задних лап в тесте «Стимулирование конечностей». В то же время достоверных различий между активностью испытуемых лекарственных средств получено не было (Рис. 3).

В тесте «Открытое поле» мафедина достоверно увеличивал показатели общая двигательная активность (ОДА) в 4,2 и поисково-исследовательская (ПИА) в 2,7 раза по сравнению с контрольной группой. Клонидин достоверно увеличивал ОДА в 3,5 раза по сравнению с контролем, однако статистически значимого улучшения показателя ПИА получено не было (Рис. 4).

Введение исследуемых препаратов травмированным животным достоверно улучшало функцию передних и задних конечностей в тесте «Сужающаяся дорожка» (Рис. 5)

Йохимбин отменял положительный эффект мафедина в тестах «Стимулирование конечностей» «Открытое поле» Морфометрический анализ показал, что на 7-е сутки после недельного введения мафедина в дозе 2,5 мг/кг крысам, перенесшим ЧМТ, у данных животных объем повреждения головного мозга в 1,6 раза меньше по сравнению с контрольной группой. Введение же клонидина в течение недели не приводило к статистически значимому увеличению выживаемости нервных клеток (Рис. 6)

Рис 2. Область трепанации черепа при ЧМТ



* p<0.05 по сравнению с контролем
#p<0.05 по сравнению с группой с антагонистом

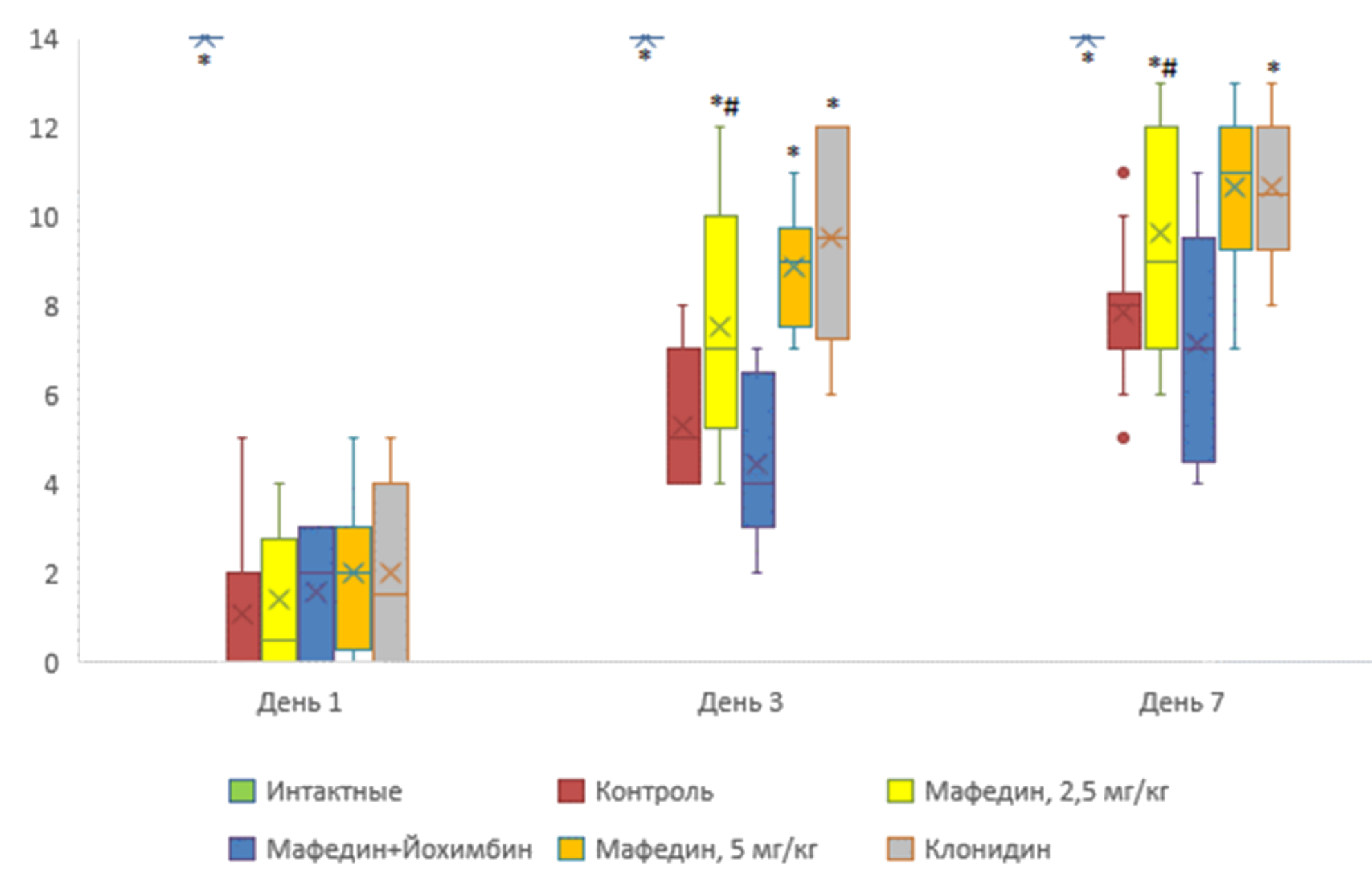


Рис 3. Результаты теста «Стимулирование конечностей»

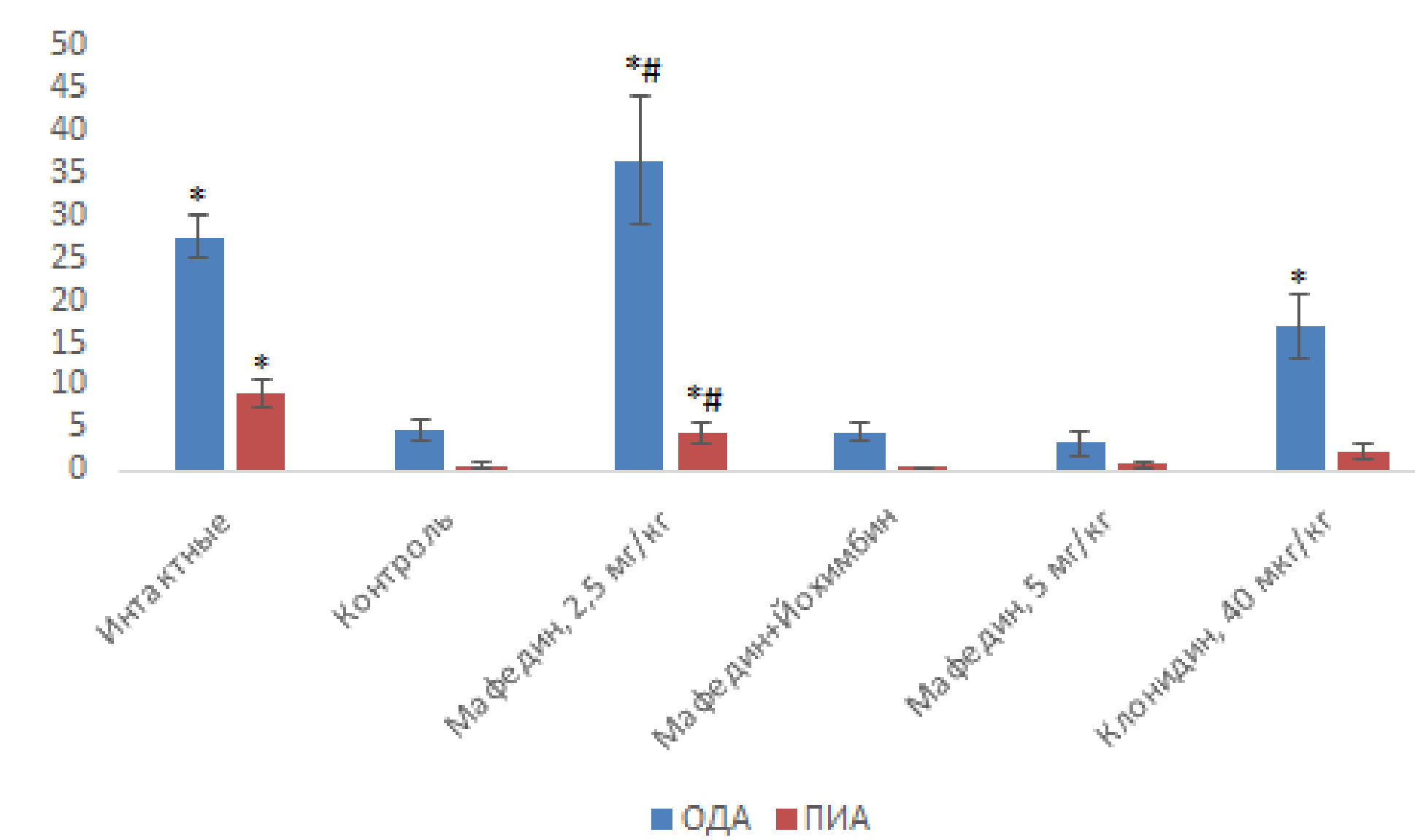


Рис 4. Общая двигательная и поисково-исследовательская активность крыс в тесте «Открытое поле»

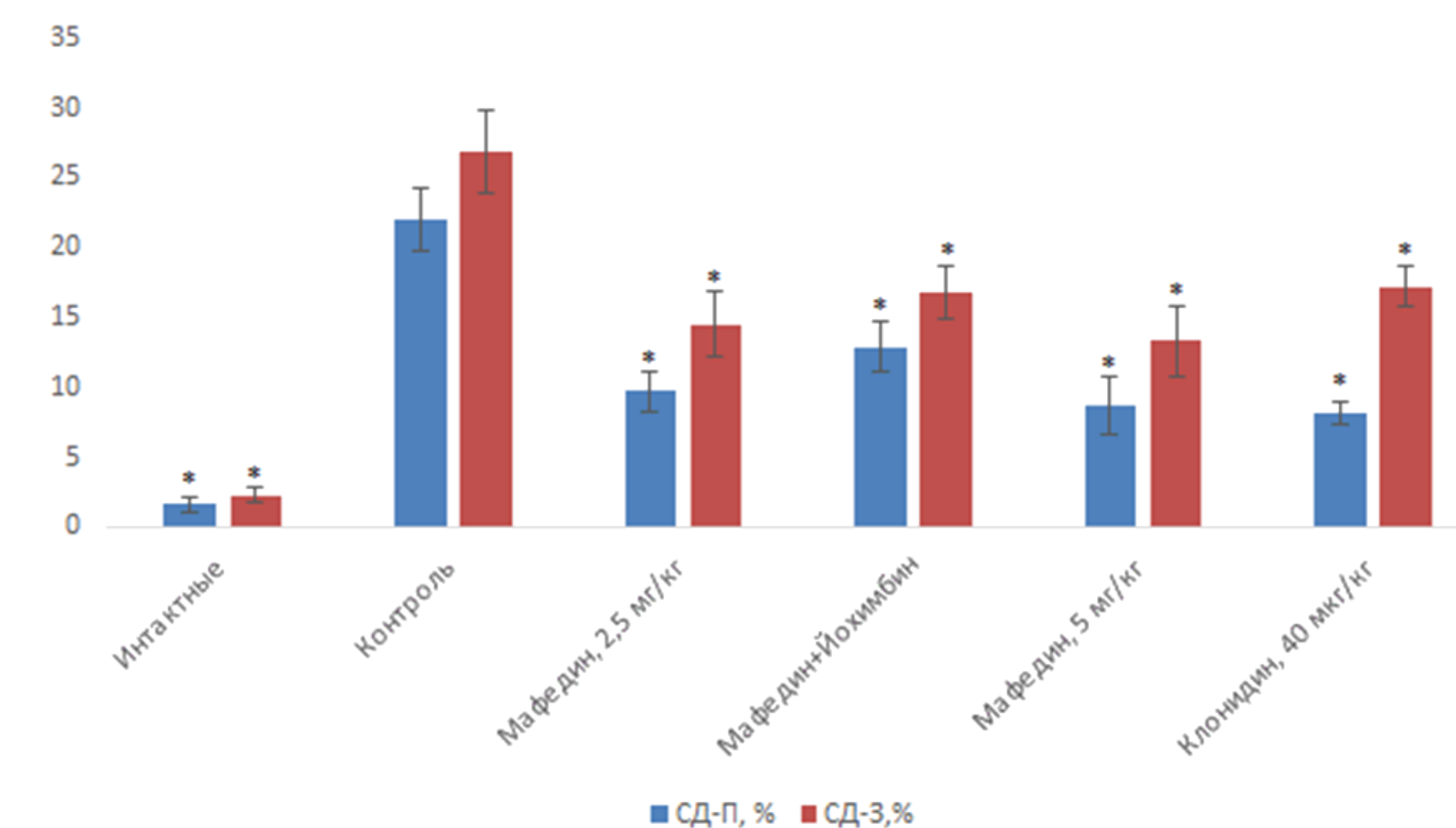


Рис 5. Степень сенсомоторного дефицита (СД) передней и задней конечности крыс в тесте «Сужающаяся дорожка»

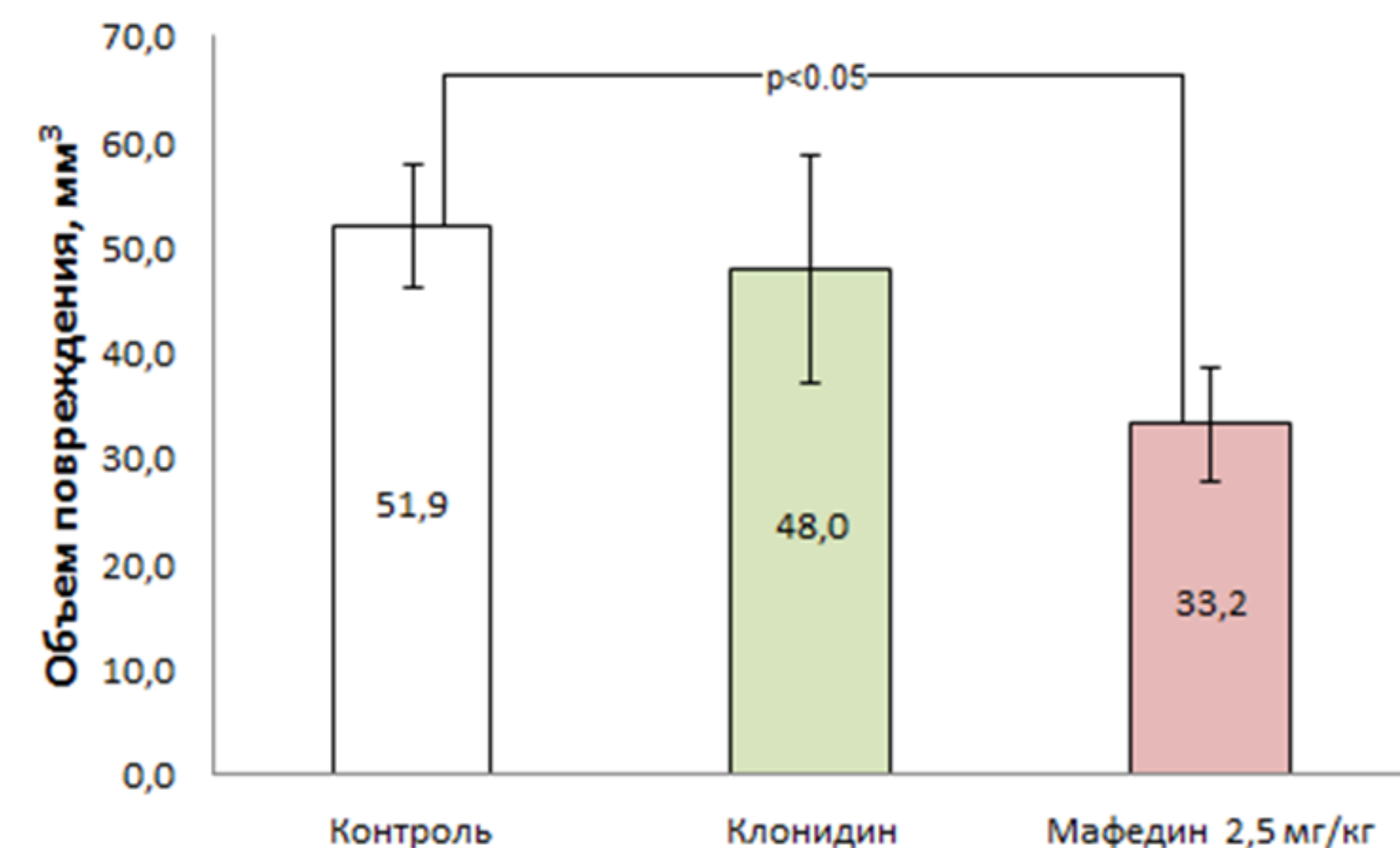


Рис 6. Объем повреждения головного мозга крыс на 7-й день после ЧМТ

Выводы

- При курсовом 7-дневном введении мафедина способствует снижению неврологического дефицита и улучшению ориентировочно-исследовательского поведения у крыс после ЧМТ.
- Нейрореабилитационная активность мафедина в дозе 2,5 мг/кг сопоставима с таковой клонидина 40 мкг/кг.
- Мафедина достоверно уменьшал объем повреждения головного мозга у травмированных крыс.
- В положительном эффекте мафедина принимают участие альфа-2 адренорецепторы

Контакты

<Сысоев Юрий Игоревич>
<Санкт-Петербургский Государственный Химико-Фармацевтический Университет>
Email: susoyev92@mail.ru
Phone: 89112774661

Ссылки

Zhang Y. Clonidine preconditioning decreases infarct size and improves neurological outcome from transient forebrain ischaemia in the rat. Neuroscience. 2004;125(3):625-31.
Jellish WS, Murdoch J, Kindel G et al. The effect of clonidine on cell survival, glutamate and aspartate release in normo- and hyperglycemic rats after near complete forebrain ischemia. Exp Brain Res. 2005 Dec;167(4):526-34.
Hoffman WE, Kochs E, Werner C et al. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the alpha 2-adrenergic antagonist atipamezole. Anesthesiology. 1991 Aug;75(2):328-32.
Anisimova, N.A. (1984). Pharmacological characteristic of mafenidine, Pharmacology and clinical pharmacology department. Leningrad Chemical Pharmaceutical Institute, Leningrad, p. 154.