

ОСОБЕННОСТИ И МЕХАНИЗМ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА “МЕКСИДОЛ” ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В.А.Крайнева

ГУ НИИ фармакологии им. В.В.Закусова РАМН, Москва

На модели экспериментально вызванной интрацеребральной посттравматической гематомы (геморрагического инсульта) у крыс установлено, что препарат “Мексидол” эффективен в дозе 100 мг/кг (курс — 7 дней). Препарат статистически достоверно сокращал количество неврологических нарушений (парезы, маневные движения), повышал выживаемость животных, улучшал процессы обучения и памяти крыс с геморрагическим инсультом, а также их двигательную активность.

Ключевые слова: мексидол, геморрагический инсульт, неврологический статус, память

Нарушения интегративных функций ЦНС возникают в результате повреждений головного мозга, в частности, при ишемических и геморрагических инсультах (ГИ; инфарктах мозга), травмах, сопровождающихся стойким очаговым морфологическим дефектом мозговых структур.

Инсульт — сосудистое поражение головного мозга, обусловленное недостаточным кровоснабжением (ишемический инсульт) или кровоизлиянием в над- и подбололочные пространства мозга (ГИ) [8,14], возникает вследствие разрыва сосудов головного мозга (кровоизлияние в мозг, ГИ), а также их обструкции (инфаркт мозга, ишемический инсульт).

Терапия при инсульте направлена на восстановление проходимости артерии (тканевой активатор), предупреждение тромбообразования (фибринолитики, антикоагулянты, антиагреганты) и гибели жизнеспособных нейронов. Для предотвращения гибели нейронов в области “ишемической полутени” назначают нейропротекторные средства, использование которых особенно целесообразно в первые часы инсульта (в период так называемого “терапевтического окна”). Применяют как один, так и несколько нейропротекторных препаратов. Для этого используют церебролизин, холина альфосцерат, карнитина хлорид, эмоксипин, глицин и др. Церебропротекторным действием обладают и некоторые вазоактивные препараты (винпоцетин, ницерго-

лин, циннаризин), которые назначают с целью увеличения кровоснабжения в ишемизированной ткани. Однако при этом нельзя исключить феномен “обкрадывания”, проявляющийся уменьшением кровотока в зоне ишемии за счет его усиления в здоровых тканях [8,10].

Антиоксиданты считаются перспективными средствами терапии больных с острыми поражениями ЦНС. Эти предположения основаны на том, что свободные радикалы, появляющиеся в результате повреждающего воздействия, перегружают системы эндогенных антиоксидантов, к которым относятся дисмутаза супероксида водорода, каталаза, глутатион, аскорбиновая кислота, и играют значительную роль в развитии тканевого поражения.

Особое место среди антиоксидантов занимает отечественный синтетический оригинальный препарат “Мексидол”, разработанный в ГУ НИИ фармакологии РАМН в середине 1980-х гг. [1-3, 5,12]. Препарат обладает выраженным антиоксидантным и мембранопротекторным действием. По химической структуре он представляет собой 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат и, таким образом, имеет сходство с пиридоксином.

Мексидол является ингибитором свободно-радикальных процессов, ПОЛ, оказывает влияние на физико-химические свойства мембраны, повышает уровень содержания полярных фракций липидов в мембране, уменьшает вязкость

липидного слоя, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий, улучшает энергетический обмен в клетке и защищает структуру мембраны [9]. Данный препарат обладает широким спектром фармакологического действия, которое реализуется не менее чем на двух уровнях — нейрональном и сосудистом. Он оказывает церебропротекторное, антиалкогольное, ноотропное, противогипоксическое, анксиолитическое, противосудоржное, противопаркинсоническое, антистрессорное, вегетотропное действие, а также обладает способностью потенцировать эффекты других нейропсихотропных препаратов [2,3,16,17], улучшает мозговое кровообращение, ингибирует агрегацию тромбоцитов, снижает общий уровень холестерина, оказывает антиатеросклеротическое действие.

Принципиальным отличием механизма действия мексидола от такового традиционных нейропсихотропных препаратов является отсутствие у него специфического связывания с известными рецепторами. Мексидол способен модулировать ГАМК_A-рецепторы [12,18]. Его антигипоксическое действие обусловлено не только молекулой 3-оксипиридина, но и входящим в его состав сукцинатом, который в условиях гипоксии способен окисляться.

Эффекты мексидола при лечении больных с ишемическим инсультом хорошо изучены. Особенности применения препарата у больных с ГИ исследовались в значительно меньшей степени.

Целью настоящего исследования являлось изучение противоинсультного действия мексидола на модели ГИ у крыс и оценка спектра его фармакологического действия.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 220-250 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище.

Моделирование локального кровоизлияния в головном мозге — ГИ (интрацеребральная посттравматическая гематома), проводили по методике [11].

Для создания инсульта крыс наркотизировали гидратом хлорала (400 мг/кг внутримышечно), затем проводили трепанацию черепа и осуществляли деструкцию мозговой ткани в области внутренней капсулы с последующим (через 2-3 мин) введением в место повреждения крови (0.02-0.03 мл), взятой из-под языка животного. Таким способом моделировали локальный аутогеморрагический билатеральный инсульт в

области внутренней капсулы (диаметр — 2 мм, глубина — 3 мм) без существенных повреждений расположенных выше образований мозга и неокортекса.

Через 24 ч после операции регистрировали неврологический дефицит, изменения в координации движений, мышечный тонус, ориентировочно-исследовательское поведение крыс.

Наблюдения проводили в течение 14 сут после операции. Регистрировали особенности поведения и состояния животных на 1, 3, 7 и 14-е сутки.

Животные были разделены на 3 группы. В 1-ю вошли ложнооперированные (ЛО) крысы, которым проводилась только трепанация черепа, во 2-ю — животные с ГИ, в 3-ю крысы с ГИ, которым вводили мексидол (100 мг/кг внутримышечно через 3.5-4 ч после операции, затем ежедневно однократно в течение 7 сут). Животным 1-й и 2-й групп вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме.

Нарушения поведения и состояния животных после ГИ оценивали традиционными методами: неврологический статус — методом оценки неврологического дефицита (по шкале оценки инсульта (stroke-index) McGrow в модификации И.В.Ганнушкиной [7]); методом регистрации мышечного тонуса и координации движений [5]; когнитивные функции — по условному рефлексу пассивного избегания (УРПИ) в темной и светлой камере [4]; ориентировочно-исследовательское поведение — с помощью методики открытого поля. Оценивали влияние препарата на выживаемость крыс.

Статистическую обработку данных проводили с вычислением средних арифметических и их доверительных интервалов при $p < 0.05$. Для оценки достоверности результатов использовали t критерий Стьюдента и критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 1-е сутки после операции почти у всех (90-100%) животных с ГИ (2-я группа) наблюдались неврологические нарушения (вялость, замедленность движений, слабость конечностей), тогда как у крыс 1-й группы эти нарушения были отмечены в 30-40% случаев. Сильных неврологических нарушений, проявляющихся в виде маневжных движений по кругу, парезов и параличей конечностей, в 1-й группе крыс не наблюдалось, а у животных 2-й и 3-й групп они были зарегистрированы в 40 и 30% случаях соответственно.

При двукратном введении мексидола неврологические нарушения у крыс 3-й группы осла-

бевали (табл. 1): слабые нарушения регистрировались у 40-60% животных.

Таким образом, мексидол снижал выраженность неврологических нарушений через сутки после ГИ.

На 3-и сутки после инсульта ослабление мышечного тонуса отмечалось в среднем у 43-45% крыс 2-й группы, а на 7-14-е — у 33%. У животных 3-й группы на 1-3-и сутки мышечный тонус снижался в 33% случаев, на 7-е — в 25%, а к 14-м — до 9% и был статистически достоверен по сравнению с показателями у крыс 2-й группы (табл. 2).

На 1-3-и сутки нарушения координации движений отмечались у 50-54% крыс с ГИ, а на 7-14-е — у 50-33% выживших животных. Мексидол ослаблял нарушения координации

движений: его действие наиболее отчетливо и статистически достоверно проявлялось на 7-14-е сутки (табл. 3).

При обучении у животных всех групп норковый рефлекс (время захода в темную камеру при обучении) не нарушался. В 1-е сутки после операции этот показатель составлял в 1-й группе — 10.03 ± 0.90 , во 2-й — 31.4 ± 9.1 , в 3-й — 28.5 ± 5.9 . У крыс 2-й группы увеличилось латентное время выполнения.

В 1-й группе через сутки после операции 70% животных помнили об ударе током в темной камере и не заходили в нее. У 72% крыс 2-й группы наблюдались нарушения памяти: только 28% животных помнили об ударе током. При воспроизведении УРПИ на 14-й день после операции только у 17% животных 2-й группы

Таблица 1. Влияние мексидола на неврологический дефицит у крыс в 1-е сутки после операции (% по шкале McGrow)

Симптом	1-я группа (ЛО)	ГИ	
		2-я группа	3-я группа
Вялость, замедленные движения	40	100	60
Слабость конечностей	30	90	40*
Манежные движения	0	40	10*
Парез 1-4 конечностей	0	40	20
Паралич 1-4 конечностей	0	30	0*

Примечание. * $p \leq 0.05$ (χ^2) по сравнению со 2-й группой.

Таблица 2. Влияние мексидола на мышечный тонус животных с ГИ в тесте горизонтальной перекладины^x

Группа животных	Время наблюдения, сут							
	1-е		3-и		7-е		14-е	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (ЛО)	1 (10)	10	2 (10)	20	1 (10)	10	0 (9)	0
2-я (ГИ)	6 (14)	43*	5 (1)	45*	3 (9)	33	2 (6)	33*
3-я (ГИ+мексидол)	4 (12)	33	4 (12)	33	3 (12)	25	1 (11)	9*

Примечание. ^xУказано количество животных, не подтянувшихся на горизонтальной перекладине. Здесь и в табл. 2-5: в скобках — общее количество животных.

Здесь и в табл. 3: $p \leq 0.05$ (χ^2) по сравнению *с 1-й группой, *со 2-й группой.

Таблица 3. Влияние мексидола на координацию движений животных после ГИ в тесте вращающегося стержня^x

Группа животных	1-е сутки		3-и сутки		7-е сутки		14-е сутки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (ЛО)	2 (10)	20	3 (10)	30	2 (10)	20	1 (9)	11
2-я (ГИ)	7 (14)	50*	6 (11)	54	4 (9)	44*	2 (6)	33*
3-я (ГИ+мексидол)	5 (12)	42	4 (12)	33	1 (12)	8*	0 (11)	0*

Примечание. ^xУказано количество животных, не удержавшихся на вращающемся стержне (3 об/мин) в течение 2 мин.

сохранялся памятный след, в то время как в 1-й группе этот показатель составлял 56%. Кроме того, у крыс 2-й группы достоверно уменьшилось латентное время захода в темную камеру, что также свидетельствует о нарушениях памяти. Мексидол оказывал недостоверное влияние на воспроизведение УРПИ через сутки после обучения. Однако через 14 сут у животных 3-й группы наблюдалось статистически достоверное увеличение латентного времени (табл. 4).

Через 24 ч после обучения и введения мексидола у 50% животных навык не утрачивался (во 2-й группе у 28%). Через 3 сут в 3-й группе также отмечено позитивное влияние препарата на память. Однако эти эффекты мексидола были статистически недостоверны.

Через 7 и 14 сут животные 1-й группы хорошо помнили о негативной ситуации и выполняли УРПИ. На 7-14-й день у крыс 2-й группы нарушения памяти на болевое раздражение были достоверны и наблюдалось уменьшение латентного времени по сравнению с таковым на 1-е и 3-и сутки после операции (табл. 4). Мексидол восстанавливал нарушения памяти в постинсультный период на 7-й и 14-й дни наблюдения. Под влиянием препарата в 3-й группе статистически достоверно увеличилось число крыс, помнивших о болевом раздражителе. Латентное время захода в темную камеру у животных 3-й группы увеличилось примерно в 4 раза по сравнению с показателем у крыс 2-й группы (табл. 4).

Таким образом, с помощью модели УРПИ установлено, что мексидол при повторном вве-

дении способен восстанавливать нарушенную при ГИ память.

В тесте “открытое поле” в 1-е сутки после операции у крыс 2-й группы отмечалось значительное, почти в 2 раза, снижение суммарных показателей двигательной активности и исследовательского поведения. Аналогичные изменения наблюдались и на 14-й день после ГИ, однако на этом этапе наблюдения животные были активнее. Применение мексидола через сутки после ГИ способствовало увеличению суммарных показателей поведения крыс до уровня, зарегистрированного у животных 1-й группы.

Во время операции и непосредственно после нее погибло 30% крыс. С 1-х по 7-е сутки после операции в 1-й группе выжили все животные, к 14-м суткам 1 крыса из 10 погибла.

Во 2-й группе в течение первых суток погибло 22% животных, а к 14-му дню этот показатель достиг 67%. Мексидол, который вводили ежедневно в течение 7 дней, почти полностью предупреждал гибель крыс в 3-й группе (табл. 5).

Таким образом, по сравнению с ложнооперированными животными (1-я группа) у крыс с ГИ (интрацеребральная посттравматическая гематома, 2-я группа) наблюдались выраженный неврологический дефицит, нарушение координации движений, ослабление процессов обучения и памяти и увеличение летальности к 14-му дню эксперимента. Установлено, что мексидол при введении животным в дозе 100 мг/кг внутримышечно через 3.5-4 ч после операции, а затем ежедневно в течение 7 дней значительно снижает выраженность постинсультных нару-

Таблица 4. Влияние мексидола на воспроизведение УРПИ у крыс с ГИ

Время наблюдения, показатель	Группа		
	1-я (ЛО)	2-я (ГИ)	3-я (ГИ+мексидол)
Через 24 ч после обучения			
ЛВ, с	144.8±13.5	68.7±38.4 ⁺	97.6±21.4
не вошли в камеру, %*	70	28 ⁺	50
Через 3 сут после обучения			
ЛВ, с	141.1±16.2	72.6±27.1 ⁺	85.3±17.9
не вошли в камеру, %*	60	27	54
Через 7 сут после обучения			
ЛВ, с	131.8±19.1	45.4±12.9 ⁺	109.6±17.3 ^x
не вошли в камеру, %*	60	22 ⁺	58 ^x
Через 14 сут после обучения			
ЛВ, с	122.7±22.4	31.6±13.4 ⁺	121.2±19.6 ^x
не вошли в камеру, %*	56	17 ⁺	64 ^x

Примечание. ЛВ — латентное время захода в темную камеру. *Указано количество крыс, которые не вошли в темную камеру (% от общего числа в группе). $p \leq 0.05$ (t критерий Стьюдента, χ^2) по сравнению с 1-й группой, ^xсо 2-й группой.

Таблица 5. Влияние мексидола на выживаемость животных после ГИ

Группа животных	Время наблюдения, сут							
	1-е		3-и		7-е		14-е	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (ЛО)	0 (10)	0	0 (10)	0	0 (10)	0	1 (9)	10
2-я (ГИ)	4 (18)	22*	3 (14)	21*	2 (11)	18*	3 (9)	33*
3-я (ГИ+мексидол)	0 (12)	0*	0 (12)	0*	0 (12)	0*	1 (12)	8*

Примечание. $p \leq 0.05$ (χ^2) по сравнению *с 1-й группой, *со 2-й группой.

шений. Препарат улучшает показатели неврологического статуса уже через сутки после ГИ, а при курсовом применении повышает мышечный тонус и улучшает координацию движений на 7-е и 14-е сутки. При повторном применении препарат улучшает нарушенную память и воспроизведение УРПИ на 7-е и 14-е сутки после ГИ. Мексидол почти полностью предупреждает гибель животных с ГИ.

Таким образом, мексидол обладает отчетливым противоишемным действием у крыс с ГИ. Важной особенностью действия данного препарата является его способность оказывать комплексное влияние на нарушения, возникающие после ГИ. Мексидол улучшает выживаемость животных, неврологический статус, ориентировочно-исследовательское поведение, устраняет постинсультные нарушения памяти, оказывает анксиолитическое действие. Эффект препарата наблюдается при введении непосредственно после ГИ и при курсовом применении в постинсультный период. Полученные данные подтверждают эффективность мексидола как средства лечения больных с ГИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вальдман А.В., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. и др. // Бюл. exper. биол. 1985. Т. 99, № 1. С. 60-62.
2. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные эффекты и механизм действия // Психофармакол. и биол. наркол. 2001. № 1. С. 2-12.
3. Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Смирнов Л.Д. и др. // Бюл. exper. биол. 1986. Т. 102, № 9. С. 307-310.
4. Воронина Т.А., Островская Р.У. // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2000. С. 153-158.
5. Воронина Т.А., Середенин С.Б. // Там же. С. 126-130.
6. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. // Бюл. exper. биол. 1985. Т. 99, № 5. С. 519-522.
7. Ганнушкина И.В. Функциональная ангиоархитектоника головного мозга. М., 1977.
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001.
9. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М., 1995.
10. Комиссаров И.В. Синаптические ионотропные рецепторы и познавательная деятельность. Донецк, 2001. С. 99-110.
11. Макаренко А.Н., Косицын Н.С., Пасикова Н.В. // Журн. высш. нервн. деят. 2002. Т. 52, № 6. С. 765-768.
12. Середенин С.Б., Бледнов Ю.А., Гордей М.Л. и др. // Хим.-фарм. журн. 1987. № 2. С. 134-137.
13. Jackowski A., Crockard A., Burnstock G. et al. // J. Cerebr. Blood Flow Metab. 1990. Vol. 10. P. 835-849.
14. Robinson R.G. The clinical neuropsychiatry of stroke. Cognitive, behavioral and emotional disorders following vascular brain injury. Cambridge, 1998. P. 30-41.
15. Smith S., Hodges H., Sowinski P. // Neuroscience. 1997. Vol. 77, N 4. P. 1123-1135.
16. Voronina T.A. Present-day problems in experimental psychopharmacology of nootropic drugs. Harwood, 1992. Vol. 2. P. 51-108.
17. Voronina T.A. Nootropic drugs in Alzheimer disease treatment. New Pharmacological Strategies // Alzheimer disease: therapeutic strategies / Eds. E.Giacobini, R.Becker. Birkhauser; Boston, 1994. P. 265-269.
18. Voronina T.A., Seredenin S.B. // Ann. Ist. Super. Sanita. 1988. Vol. 24. P. 461-466.