

Влияние Мексидола на уровень маркеров нейрогенеза при остром нарушении мозгового кровообращения в эксперименте

© А.В. ШУЛЬКИН, И.В. ЧЕРНЫХ, Ю.В. АБАЛЕНИХИНА, М.В. ГАЦАНОГА, О.А. АНДРЮШИНА, Н.А. КРУЖАЛОВ, Е.Н. ЯКУШЕВА

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние препарата Мексидол на уровень факторов, регулирующих нейрогенез.

Материал и методы. Исследование выполнено на крысах-самцах Wistar. Фокальная церебральная ишемия воспроизводилась путем эндоваскулярной окклюзии-реперфузии правой средней мозговой артерии по методу J. Koizumi (1986). Длительность окклюзии составила 60 мин. Во время начала реперфузии животным однократно внутривенно вводились физраствор или Мексидол в дозе 50 мг/кг. Через 4 ч, 8 ч и 24 ч после начала реперфузии в ишемизированном полушарии методом вестерн-блот оценивалось относительное количество молекул, регулирующих нейрогенез. Дополнительно через 24 ч после начала реперфузии анализировался размер инфаркта мозга после окраски 1% раствором 2,3,5-трифенилтетразолия.

Результаты. При моделировании окклюзии-реперфузии средней мозговой артерии объем некроза в пораженной гемисфере животных, которым вводили физиологический раствор составил $37,75 \pm 7,46\%$, введение Мексидола в дозе 50 мг/кг приводило к снижению объема некроза до $20,48 \pm 2,33\%$ ($p=0,0006$). Моделирование окклюзии-реперфузии средней мозговой артерии сопровождалось активацией нейротрофических факторов IGF-1, NGF и сосудистого фактора VEGF. Однократное внутривенное введение Мексидола в дозе 50 мг/кг во время реперфузии сопровождалось более значимым повышением уровня нейротрофических факторов IGF-1, NGF, BDNF и VEGF в ишемизированной области головного мозга по сравнению с введением физраствора, что приводит к усилению нейрорегенерации на всех сроках наблюдения (4 ч, 8 ч и 24 ч после реперфузии), маркером которой является тубулин-3.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что Мексидол не только оказывает защитное действие на нейроны, но также может стимулировать нейрорегенерацию, повышая уровень основных регуляторных молекул.

Ключевые слова: Мексидол, этилметилгидроксипиридина сукцинат, острое нарушение мозгового кровообращения, нейрогенез, гематоэнцефалический барьер.

Информация об авторах:

Шулькин А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>

Черных И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5618-7607>

Абаленихина Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0427-0967>

Гацианог М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6887-4888>

Андрюшина О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9010-385X>

Кружалов Н.А. — <https://orcid.org/0009-0005-1129-7975>

Якушева Е.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-6887-4888>

Автор, ответственный за переписку: Шулькин А.В. — e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

Как цитировать:

Шулькин А.В., Черных И.В., Абаленихина Ю.В., Гацианог М.В., Андрюшина О.А., Кружалов Н.А., Якушева Е.Н. Влияние Мексидола на уровень маркеров нейрогенеза при остром нарушении мозгового кровообращения в эксперименте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(2):107–112. <https://doi.org/10.17116/jnevro2025125021107>

The effect of Mexidol on the level of neurogenesis markers in acute cerebrovascular accident in the experiment

© A.V. SHCHULKIN, I.V. CHERNYKH, YU.V. ABALENIKHINA, M.V. GATSANOGA, O.A. ANDRYUSHINA, N.A. KRZHALOV, E.N. YAKUSHEVA

Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Abstract

Objective. To study the effect of Mexidol on the level of factors regulating neurogenesis.

Material and methods. The study was performed on male Wistar rats. Focal cerebral ischemia was reproduced by endovascular occlusion-reperfusion of the right medial cerebral artery. The duration of occlusion was 60 min. During the beginning of reperfusion, the animals were given a single intravenous injection of saline solution or the drug Mexidol at a dose of 50 mg/kg. 4, 8 and 24 hours after the beginning of reperfusion in the ischemic hemisphere, the relative amount of molecules regulating neurogenesis was estimated by Western blot method. Additionally, 24 hours after the start of reperfusion, the size of the brain infarction was analyzed after staining with a 1% solution of 2,3,5-triphenyltetrazolium.

Results. When modeling occlusion-reperfusion of the middle cerebral artery, the volume of necrosis in the affected hemisphere of animals injected with saline was $37.75 \pm 7.46\%$, administration of Mexidol at a dose of 50 mg/kg led to a decrease in the volume of necrosis to $20.48 \pm 2.33\%$ ($p=0.0006$). The simulation of occlusion-reperfusion of the middle cerebral artery was accompanied by activation of neurotrophic factors IGF-1, NGF and vascular factor VEGF. A single intravenous administration of Mexidol at a dose of 50 mg/kg during reperfusion increased the level of neurotrophic factors IGF-1, NGF, BDNF and VEGF in the ischemic area of the brain compared with the administration of saline, which leads to increased neuroregeneration at all follow-up periods (4, 8 and 24 hours after reperfusion), the marker of which is tubulin-3.

Conclusion. The results suggest that Mexidol not only has a protective effect on neurons, but can also stimulate neuroregeneration by increasing the level of the main regulatory molecules.

Keywords: Mexidol, ethylmethylhydroxypyridine succinate, acute cerebrovascular accident, neurogenesis, blood-brain barrier

Information about the authors:

Shchulkin A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>

Chernykh I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5618-7607>

Abalenikhina Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0427-0967>

Gatsanoga M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6887-4888>

Corresponding author: Shchulkin A.V. — e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

Andryushina O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9010-385X>

Kruzhalov N.A. — <https://orcid.org/0009-0005-1129-7975>

Yakusheva E.N. — <https://orcid.org/0000-0001-6887-4888>

To cite this article:

Shchulkin AV, Chernykh IV, Abalenikhina YuV, Gatsanoga MV, Andryushina OA, Kruzhalov NA, Yakusheva EN. The effect of Mexidol on the level of neurogenesis markers in acute cerebrovascular accident in the experiment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(2):107–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2025125021107>

Нейрогенез — процесс образования новых функционально полноценных нейронов из нейральных стволовых/прогениторных клеток (СПК), включая пролиферацию эндогенных СПК, их миграцию и дифференцировку в зрелые нейроны. В настоящее время считается, что в неповрежденном мозге нейрогенез происходит на протяжении всей жизни в двух различных регионах: субвентрикулярной зоне боковых желудочков и субгранулярной зоне в зубчатой извилине гиппокампа [1].

При ишемическом инсульте, как в эксперименте, так и в клинике, было выявлено усиление нейрогенеза [2, 3], что предполагает новую потенциальную мишень для терапии данной патологии. Процесс нейрогенеза можно разделить на три стадии: 1-я — пролиферация нейральных стволовых клеток, 2-я — миграция нейробластов и незрелых нейронов, 3-я — дифференциация в зрелые нейроны и расширение нейритов, что в итоге приводит к синаптогенезу и стабилизации синапсов [4].

Существует ряд молекул, которые влияют на одну или несколько стадий нейрогенеза, причем они различны в эмбриональном и постнатальном периодах. В регуляции нейрогенеза, вызванного инсультом, в пролиферации нейральных стволовых клеток, важную роль играют фактор роста фибробластов-2, инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), нейротрофический фактор мозга (BDNF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). В то же время стромальный фактор (SDF-1), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 и матриксные металлопротеиназы-2, -3 и -9 играют важную роль в миграции нейробластов [5].

Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридина сукцинат) — оригинальный российский лекарственный препарат, обладающий антигипоксической и антиоксидантной активностью [6]. В многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях он доказал свою эффективность при остром инсульте [7], хронической ишемии головного мозга у взрослых [8] и синдроме дефицита внимания и гиперактивности у детей [9].

В доклинических исследованиях было установлено, что Мексидол оказывает антиоксидантное, антигипоксическое, мембраностабилизирующее действие, подавляет развитие глутаматной эксайтотоксичности [6], однако влияние Мексидола на процессы нейрогенеза при остром нарушении мозгового кровообращения на данный момент не изучались. Лишь в одной работе была показана способность Мексидола влиять на уровень VEGF и BDNF в коре головного мозга крыс при совместном применении с дексаметазоном [10].

Цель исследования — изучить влияние препарата Мексидол на уровень факторов, регулирующих нейрогенез.

Материал и методы

Исследование выполнено на крысах-самцах Wistar массой 200–250 г и было одобрено биоэтической комиссией (выписка №89 от 08.02.24).

Фокальная церебральная ишемия воспроизводилась под общей анестезией (золетил-ксилазин, 20–40 мг/кг + 5–10 мг/кг в/м) путем эндоваскулярной окклюзии-реперфузии правой средней мозговой артерии (СМА) по методу J. Koizumi (1986) [11]. Для этого после вскрытия кожных покровов по срединной линии шеи выделяли правый сосудисто-нервный пучок и аккуратно отделяли правую сонную артерию от нервного пучка. Затем перевязывали общую сонную артерию (ближе к грудине) и правую наружную сонную артерию. Отступив 3–4 мм от бифуркации, в общей сонной артерии делали пункционное отверстие в которое вставляли окклюдер (MCAO Sutures Rat/200–250 g/6–6 mm/0.33–0.35 mm/0,20 mm/5 cm, RWD, Китай) таким образом, чтобы он, пройдя через бифуркацию, оказался во внутренней сонной артерии. Затем, ориентируясь по метке на окклюдере, его вводили во внутреннюю сонную артерию на глубину 20–23 мм (но не более), далее общую сонную артерию обратно затягивали для избежания кровопотери, операционная рана смачивалась

физиологическим раствором и накрывалась марлевым тампоном. По истечении времени окклюзии окклюдер извлекался, общая сонная артерия перевязывалась, рана промывалась 0,05% раствором хлоргексидина, после чего ушивалась кисетным швом. Длительность окклюзии составила 60 мин. Во время начала реперфузии, то есть через 60 мин после начала окклюзии, вводились тестируемые вещества.

Все животные были разделены на три группы. В каждой группе на каждый эксперимент (оценка площади поражения или уровня маркеров нейрогенеза) и на каждый экспериментальный срок было по 5 животных. Животные 1-й группы (контроль) подвергались ложной операции, через 60 мин после которой им вводили физраствор в объеме 5 мл/кг. Животным 2-й группы выполнялась окклюзия СМА и после начала реперфузии внутривенно вводился физиологический раствор в объеме 5 мл/кг. У животных 3-ей группы моделировалась окклюзия СМА, а с реперфузией внутривенно вводился Мексидол (ООО «НПК «Фармасофт») в дозе 50 мг/кг (раствор в концентрации 10 мг/мл в объеме 5 мл/кг).

Для оценки нейропротекторной активности Мексидола через 24 ч после окклюзии-реперфузии выполняли количественную оценку размера некроза с помощью окраски мозга 2,3,5-трифенилтетразолием хлоридом. После окрашивания срезы фотографировали на цифровую камеру в одной плоскости с миллиметровой линейкой. Измерение площади окрашенной и неокрашенной ткани осуществляли при помощи программного обеспечения ImageJ 1.53t [12].

Для оценки влияния Мексидола на факторы, участвующие в нейрогенезе, через 4 ч, 8 ч и 24 ч после реперфузии животных трех групп выводили из эксперимента передозировкой золегила и ксилазина. Животных 1-й группы подвергали эвтаназии через 24 ч. Для исследования забирались образцы пораженного полушария головного мозга. Полученные образцы измельчали и гомогенизировали в буфере Rira (Sigma Aldrich, США) с добавлением смеси ингибиторов протеиназ (Sigma-Aldrich, США) с помощью гомогенизатора Поттера (16–20 ударов) в соотношении масса ткани (мг):объем буфера (мл) 1:1, а затем инкубировали в течение 3 ч при 4 °С и постоянном перемешивании. Полученный гомогенат центрифугировали при 22440 g в течение 10 мин при 4 °С (AvantiJXN-3, BeckmanCoulter, США). Супернатант использовали для анализа. Количество белка анализировали методом Брэдфорда [13]. 20 мкг белков подвергали электрофорезу с использованием TGX Stain-Free FastCast Acrylamide Kit (Bio-Rad, США) в буферной системе Laemmli (BioRad, США). Перед загрузкой образцы смешивали с буфером Laemmli (Bio-Rad, США), содержащим 2,5% 2-меркаптоэтанола (Bio-Rad, США) в соотношении 1:3, инкубировали 5 мин при температуре 70 °С. Гели прогоняли при 100 В в течение 90 мин. Перенос белков с геля на мембрану осуществлялся полусухим методом с помощью TransBlot Turbo (BioRad, США). Белки на мембране блокировали 1% раствором EveryBlot Blocking Buffer (Bio-Rad, США), содержащим 0,1% Tween в течение 30 мин при комнатной температуре.

С применением следующих первичных антител в разведении 1:500 и инкубацией в течение 2 ч при 37 °С оценивалось относительное количество маркеров нейропластичности: BDNF (DF6387 BDNF Antibody, Affinity, Китай); NGF (фактор роста нервов, DF6061 NGF Antibody, Affin-

ity, Китай); VEGF (F5131 VEGFA Antibody, Affinity, Китай); IGF-1 (F6096 IGF-1 Antibody, 100 мкл, Affinity, Китай); тубулин-3 (PAE711 Hu01, Cloud-clone Corp., Китай).

Визуализацию первичных антител осуществляли с использованием вторичных козлиных антител (Goat anti-Rabbit IgG (H+L) Cross-Adsorbed Secondary Antibody, HRP, Invitrogen, США) в разведении 1:4000 и инкубацией в течение 1 ч при комнатной температуре. Хемилюминесценцию фиксировали с помощью ChemiDocXRS+ (Bio-Rad, США). Интенсивность полученных полос анализировали денситометрически с помощью программного обеспечения ImageLab (Bio-Rad, США).

Молекулярная масса анализируемых белков была подтверждена путем сравнения с маркерами молекулярной массы (Precision plus protein standards Dual Color, Bio-Rad, США). Содержание белков оценивали относительно глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH, AF7021 GAPDH Antibody, Affinity, Китай), разведение 1:2000, вторичные козлиные антитела (Goat anti-Rabbit IgG (H+L) Cross-Adsorbed Secondary Antibody, HRP, Invitrogen, США) в разведении 1:4000.

Статистический анализ результатов осуществлялся при помощи программы GraphPad Prism версии 8.1.2. Данные представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Статистическую значимость различий при сравнении более чем двух групп оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим тестом Фишера. Для сравнения двух групп использовали *t*-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

Летальность во 2-й группе составила 33,3% ($p=0,0565$), в 3-й группе — 16,7% ($p=0,286$). Различия между 2-й и 3-й группами были статистически незначимы ($p > 0,05$).

При моделировании окклюзии-реперфузии СМА объем зоны некроза в пораженной гемисфере животных 2-й груп-

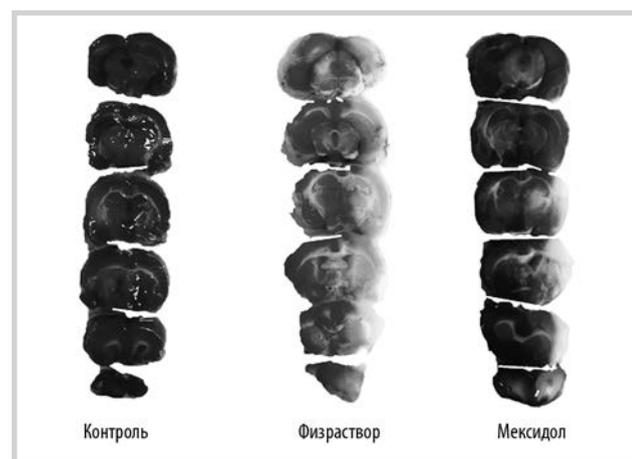


Рис. 1. Влияние Мексидола на объем зоны некроза в пораженном полушарии головного мозга. Окраска 2,3,5-трифенилтетразолием хлоридом.

Fig. 1. The effect of Mexidol on the volume of necrosis in the affected cerebral hemisphere. Staining with 2,3,5,-triphenyltetrazolium chloride.

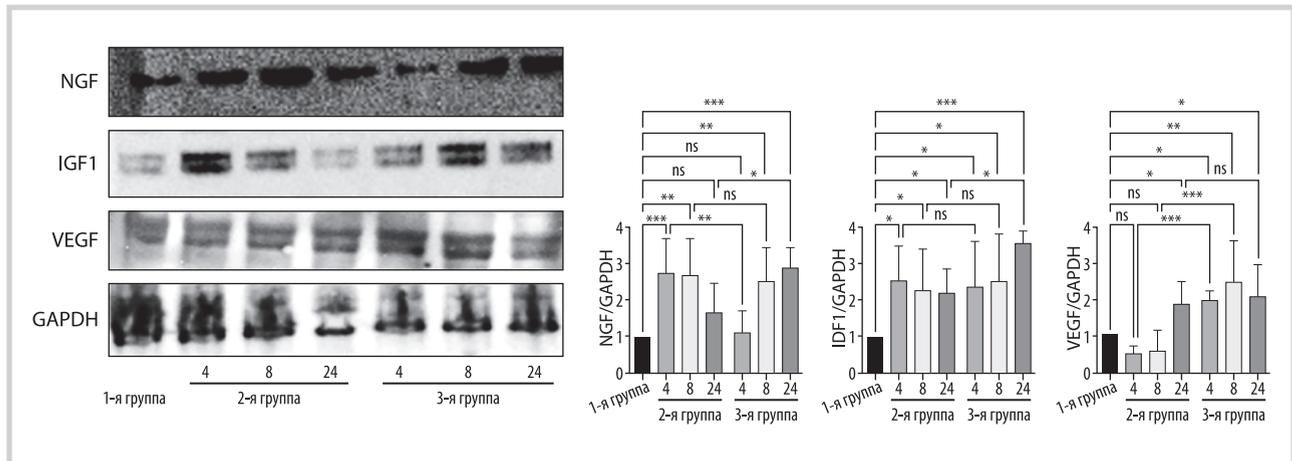


Рис. 2. Влияние Мексидола на относительное количество NGF, IGF-1, VEGF в пораженном полушарии головного мозга ($M \pm SD$). Здесь и на рис. 3: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — статистически значимые различия, дисперсионный анализ, post-hoc критерий Фишера.

Fig. 2. The effect of Mexidol on the relative amount of NGF, IGF-1, VEGF in the affected hemisphere.

Here and in Fig. 3: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — statistically significant differences; ns — no significant differences, analysis of variance, post-hoc Fisher criterion.

пы составил $37,75 \pm 7,46\%$. Введение Мексидола у животных 3-й группы приводило к снижению объема зоны некроза до $20,48 \pm 2,33\%$ ($p = 0,0006$) (рис. 1).

При окклюзии-реперфузии СМА наблюдалось повышение относительного количества NGF в ишемизированном полушарии головного мозга крыс через 4 ч после реперфузии на $175,1\%$ ($p < 0,001$), через 8 ч на $168,5\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с контролем, а через 24 ч статистически значимо от него не отличалось (рис. 2). В 3-й группе при окклюзии-реперфузии СМА относительное количество NGF, напротив, увеличивалось через 8 ч на $151,8\%$ ($p < 0,01$) и через 24 ч на $188,4\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, а через 4 ч достоверно от него не отличалось ($p > 0,05$). Стоит отметить, что через 4 ч после введения препарата относительное количество NGF было ниже значений у животных 2-й группы на $59,3\%$ ($p < 0,01$), а через 24 ч превышало его на $72,9\%$ ($p < 0,05$) (см. рис. 2).

Моделирование окклюзии-реперфузии СМА приводило к повышению относительного количества IGF-1 в ишемизированном полушарии головного мозга крыс через 4 ч после реперфузии на $149,6\%$ ($p < 0,05$), через 8 ч на $122,4\%$ ($p < 0,05$), через 24 ч на $121,1\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (см. рис. 2). В 3-й группе после введения Мексидола при окклюзии-реперфузии СМА относительное количество IGF-1 также увеличивалось — через 4 ч после реперфузии на $133,5\%$ ($p < 0,05$), через 8 ч на $146,8\%$ ($p < 0,05$), через 24 ч на $249,8\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. При этом через 24 ч после введения препарата относительное количество IGF-1 было выше значений животных 2-й группы на $58,2\%$ ($p < 0,05$).

Моделирование окклюзии-реперфузии СМА приводило к повышению относительного количества VEGF в ишемизированном полушарии головного мозга через 24 ч после реперфузии на $76,5\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (см. рис. 2). В 3-й группе относительное количество VEGF увеличивалось через 4 ч на $87,1\%$ ($p < 0,05$), через 8 ч на $132,7\%$ ($p < 0,01$), через 24 ч на $95,4\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (см. рис. 2). Также через 4 ч и 8 ч после введения препарата относительное количество VEGF было выше значений животных 2-й группы на $269,1\%$ ($p < 0,001$) и $295,2\%$ ($p < 0,0001$) соответственно (см. рис. 2).

Относительное количество BDNF в ишемизированном полушарии головного мозга крыс 2-й группы во все сроки эксперимента достоверно не отличалось от показателей контроля ($p > 0,05$) (рис. 3). В 3-й группе относительное количество BDNF увеличивалось через 4 ч после реперфузии на $239,8\%$ ($p < 0,05$), а через 24 ч на $442,5\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. При этом через 4 ч и 24 ч после введения препарата относительное количество BDNF было выше значений у животных 2-й группы на $402,7\%$ ($p < 0,05$) и $377,1\%$ ($p < 0,001$) соответственно (см. рис. 3).

Моделирование окклюзии-реперфузии СМА и введение физиологического раствора не влияло на относительное количество тубулина-3 в ишемизированном полушарии головного мозга крыс во все сроки эксперимента (см. рис. 3). Напротив, в 3-й группе при окклюзии-реперфузии СМА относительное количество тубулина-3 увеличивалось через 4 ч после реперфузии на $359,6\%$ ($p < 0,001$), через 8 ч на $338,9\%$ ($p < 0,001$), через 24 ч на $421,4\%$ ($p < 0,0001$) по сравнению с контролем. При этом через 4 ч, 8 ч и 24 ч после введения препарата относительное количество тубулина-3 было выше значений у животных 2-й группы на $327,4\%$ ($p < 0,001$), $300,1\%$ ($p < 0,001$) и $221,6\%$ ($p < 0,001$) соответственно (см. рис. 3).

Обсуждение

Нарушение мозгового кровотока сопровождается нарушением энергетики клетки, митохондриальной дисфункцией, развитием гиперпродукции свободных радикалов и окислительного стресса [14], нейровоспалением, способствует ионному дисбалансу, глутаматной эксайтотоксичности и перегрузке клеток кальцием [15]. Эти изменения стимулируют различные протеазы, липазы, киназы, фосфатазы, эндонуклеазы, а также биологические процессы, вызывающие гибель клеток [16].

С целью защиты нейронов и терапии нарушения мозгового кровообращения разрабатывались лекарственные препараты, ингибирующие отдельные звенья данного патологического каскада. После открытия способности нейронов к регенерации [1] все больше исследователей пыта-

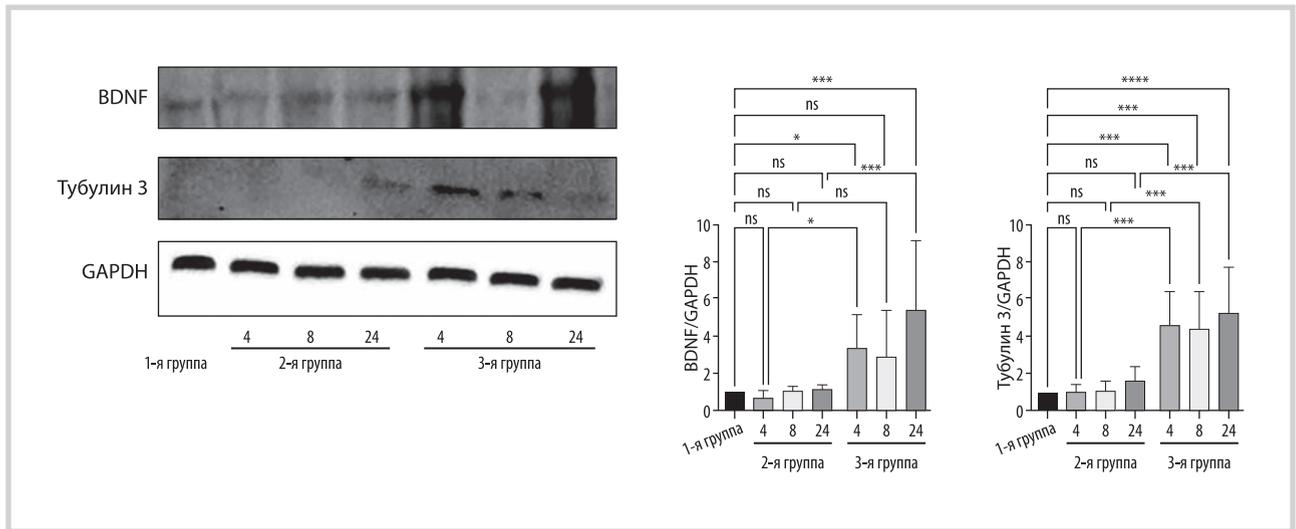


Рис. 3. Влияние Мексидола на относительное количество BDNF, тубулина-3 в пораженном полушарии головного мозга.
Fig. 3. The effect of Mexidol on the relative amount of BDNF, tubulin-3 in the affected cerebral hemisphere.

ются повлиять на данный процесс. В рамках настоящего исследования изучалось влияние препарата Мексидол на основные регуляторные молекулы нейрогенеза, в частности на NGF, IGF-1, BDNF, тубулин-3 и VEGF.

NGF является нейротрофом, который поддерживает выживание и дифференцировку нейронов [17], замедляя дегенерацию нервов и запуская регенерацию. NGF имеет решающее значение для выживания и поддержания нейронов после церебральной гипоксии-ишемии [18]. IGF-1 играет важную роль в росте и развитии мозга. Хотя IGF-1 в основном вырабатывается в печени, мозг также может синтезировать этот пептид, что указывает на роль эндогенного IGF-1 в нейрогенезе [19]. Несколько исследований показали, что применение IGF-1 снижает потерю нейронов и усиливает нейрогенез после церебральной ишемии [20]. При ишемии головного мозга может существовать пять механизмов действия IGF-1: предотвращение внутриклеточной перегрузки кальцием, ингибирование активности nNOS, активация HIF-1 α , регуляция E2F для подавления апоптоза и стимуляция эндотелия [21].

BDNF, член семейства нейротрофических факторов NGF, необходим для пролиферации, дифференциации и выживания определенных нейронов в головном мозге. Во взрослом мозге ишемия увеличивает экспрессию BDNF и его рецептора trkB для усиления нейропротекции и нейрогенеза [22]. Мыши с выключенным геном *BDNF* характеризовались более крупным очагом инфаркта мозга [23], а блокада эндогенного BDNF снижала выживаемость нейронов после ишемического инсульта [24].

Микротрубочки являются одним из основных компонентов клеточного цитоскелета и состоят из гетеродимеров α - и β -тубулина. Микротрубочки представляют собой высокодинамичные нитевидные структуры, которые играют решающую роль в клеточных процессах, включая везикулярный транспорт, подвижность клеток и митоз. Гетеродимеры α/β -тубулина состоят из комбинаций различных изоформ α - и β -тубулина, из которых у человека в насто-

ящее время существует восемь и семь различных изоформ α - и β -тубулина соответственно. Каждый из изоформ кодируется различным геном и демонстрирует различную экспрессию в тканях и стадиях развития. Экспрессия тубулина- $\beta 3$ наблюдается на ранних стадиях нейрогенеза плода. Сам тубулин- $\beta 3$ в первую очередь рассматривается как нейрональный белок, наблюдаемый в нейронах и участвующий в нейрогенезе и росте аксонов [25].

Важным звеном в патогенезе ишемического инсульта является ангиогенез в перинфарктной области. Например, повышение плотности микрососудов коррелирует с более длительным сроком выживания пациентов с ишемическим инсультом. Поэтому усиление ангиогенеза является одной из стратегий, способствующих функциональному восстановлению после ишемического инсульта. Одним из основных факторов, стимулирующих ангиогенез, является VEGF [26].

В настоящем исследовании было установлено, что моделирование окклюзии-реперфузии СМА сопровождается активацией нейротрофических факторов IGF-1, NGF и VEGF. Однократное внутривенное введение Мексидола в дозе 50 мг/кг во время реперфузии повышает уровень нейротрофических факторов IGF-1, NGF, BDNF, VEGF в ишемизированной области головного мозга по сравнению с введением физраствора, что приводит к усилению нейрогенеза на всех сроках наблюдения (4 ч, 8 ч и 24 ч после реперфузии), маркером которой является тубулин-3.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что Мексидол не только оказывает защитное действие на нейроны за счет антиоксидантной, антигипоксантажной и мембраностабилизирующей активности, но также может стимулировать нейрогенез, повышая уровень основных регуляторных молекул.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wang B, Jin K. Current perspectives on the link between neuroinflammation and neurogenesis. *Metab Brain Dis*. 2015;30(2):355-365. <https://doi.org/10.1007/s11011-014-9523-6>
2. Jin K, Minami M, Lan JQ, et al. Neurogenesis in dentate subgranular zone and rostral subventricular zone after focal cerebral ischemia in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(8):4710-4715. <https://doi.org/10.1073/pnas.081011098>
3. Jin K, Wang X, Xie L, et al. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(35):13198-13202. <https://doi.org/10.1073/pnas.0603512103>
4. Rahman AA, Amruta N, Pinteaux E, Bix GJ. Neurogenesis After Stroke: A Therapeutic Perspective. *Transl Stroke Res*. 2021;12(1):1-14. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00841-w>
5. Ruan L, Wang B, ZhuGe Q, Jin K. Coupling of neurogenesis and angiogenesis after ischemic stroke. *Brain Res*. 2015;1623:166-173. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.02.042>
6. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90. Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(12):86-90. (In Russ.).
7. Стаховская Л.В., Мхитарян Э.А., Ткачева О.Н. и др. Эффективность и безопасность Мексидола у пациентов разных возрастных групп в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (результаты субанализа рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебоконтролируемого в параллельных группах исследования ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8-2):49-57. Stakhovskaya LV, Mkhitarayan EA, Tkacheva ON, et al. Efficacy and safety of mexidol across age groups in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (results of additional sub-analysis of a randomized double blind multicenter placebo-controlled study, in parallel groups trial EPICA). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(8-2):49-57. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008249>
8. Захаров В.В., Ткачева О.Н., Мхитарян Э.А. и др. Эффективность Мексидола у пациентов разных возрастных групп с хронической ишемией головного мозга с когнитивными нарушениями (результаты субанализа международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования MEMO). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11-2):73-80. Zaharov VV, Tkacheva ON, Mkhitarayan EA, et al. Efficacy of Mexidol in patients with chronic brain ischemia and cognitive impairment of different age groups (results of sub-analysis of the international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of sequential therapy in patients with chronic brain ischemia MEMO). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(11-2):73-80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212211273>
9. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Батышева Т.Т. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Мексидол в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей (МЕГА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(4):75-86. Zavadenko NN, Suvorinova NYu, Batsycheva TT, et al. Results of a multicentre double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating the efficacy and safety of Mexidol in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children (MEGA). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(4):75-86. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212204175>
10. Терехина О.Л., Кирова Ю.И. Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на параметры хронического нейровоспаления и пластических процессов в мозге старых крыс при курсовом введении дексаметазона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(9):115-121. Terekhina OL, Kirova YuI. The effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate on the parameters of chronic neuroinflammation and plastic processes in the brain of old rats during course of dexamethasone administration. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(9):115-121. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124091115>
11. Koizumi J, Yoshida Y, Nakazawa T. Experimental studies of ischemic brain edema. I. A new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area. *Jpn J Stroke*. 1986;8:1-8. <https://doi.org/10.3995/jstroke.8.1>
12. Brait VH, Jackman KA, Walduck A, et al. Mechanisms contributing to cerebral infarct size after stroke: gender, reperfusion, T lymphocytes, and Nox2-derived superoxide. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30(7):1306-1317. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.14>
13. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*. 1976;7(72):248-254
14. Andrabi SS, Parvez S, Tabassum H. Ischemic stroke and mitochondria: mechanisms and targets. *Protoplasma*. 2020;257:335-343. <https://doi.org/10.1007/s00709-019-01439-2>
15. Wu QJ, Tymianski M. Targeting NMDA receptors in stroke: new hope in neuroprotection. *Mol Brain*. 2018;11:15. <https://doi.org/10.1186/s13041-018-0357-8>
16. Qin C, Yang S, Chu Y, et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):215. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01129-1>
17. Barde YA. Neurotrophins: a family of proteins supporting the survival of neurons. *Progr Clin Biol Res*. 1994;390:45-56.
18. Holtzman DM, Sheldon RA, Jaffe W, et al. Nerve growth factor protects the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. *Ann Neurol*. 1996;39(1):114-22.
19. Bondy C, Werner H, Roberts CT Jr, et al. Cellular pattern of type-I insulin-like growth factor receptor gene expression during maturation of the rat brain: comparison with insulin-like growth factors I and II. *Neuroscience*. 1992;46:909-23. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(92\)90193-6](https://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90193-6)
20. Hwang IK, Yoo KY, Kim DW, et al. Ischemia-related changes of glial derived neurotrophic factor and phosphatidylinositol 3-kinase in the hippocampus: their possible correlation in astrocytes. *Brain Res*. 2006;1072(1):215-223. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.12.012>
21. Li SL, Li J, Zhou HS, Xiong LL. Research progress of IGF-1 and cerebral ischemia. *Ibrain*. 2021;7(1):57-67. <https://doi.org/10.1002/j.2769-2795.2021.tb00066.x>
22. Kokaia Z, Andsberg G, Yan Q, Lindvall O. Rapid alterations of BDNF protein levels in the rat brain after focal ischemia: evidence for increased synthesis and anterograde axonal transport. *Exp Neurol*. 1998;154(2):289-301. <https://doi.org/10.1006/exnr.1998.6888>
23. Endres M, Fan G, Hirt L, et al. Ischemic brain damage in mice after selectively modifying BDNF or NT4 gene expression. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20:139-44. <https://doi.org/10.1097/00004647-200001000-00018>
24. Larsson E, Mandel RJ, Klein RL, et al. Suppression of insult-induced neurogenesis in adult rat brain by brain-derived neurotrophic factor. *Exp Neurol*. 2002;177(1):1-8. <https://doi.org/10.1006/exnr.2002.7992>
25. Duly AMP, Kao FCL, Teo WS, Kavallaris M. β III-Tubulin Gene Regulation in Health and Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:851542. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.851542>
26. Hatakeyama M, Ninomiya I, Kanazawa M. Angiogenesis and neuronal remodeling after ischemic stroke. *Neural Regen Res*. 2020;15(1):16-19. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.264442>

Поступила 16.12.2024

Received 16.12.2024

Принята к печати 18.12.2024

Accepted 18.12.2024