

КОРТЕКСИН И КОРТАГЕН КАК КОРРЕКТОРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ

И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов¹

Применение полипептидного препарата кортексина и синтетического пептида кортагена при ишемии головного мозга способствует быстрому восстановлению нарушенной структуры индивидуального поведения различных по устойчивости к гипоксии крыс, препятствует чрезмерной активации процессов перекисного окисления липидов и снижению антиоксидантных систем в головном мозге, что обуславливает возможность их использования для повышения эффективности нейропротекторной терапии последствий хронической ишемии головного мозга.

Ключевые слова: кортексин, кортаген, индивидуальная устойчивость к гипоксии, ишемия головного мозга, перекисное окисление липидов

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая ишемия мозга, или дисциркуляторная энцефалопатия — синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, обусловленный хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения и проявляющийся клинически неврологическими, нейропсихологическими и/или психическими нарушениями. Патогенез поражения церебральных структур при хронической ишемии головного мозга заключается в последовательном нарастании комплекса патобиохимических расстройств вследствие снижения уровня кислорода артериальной крови и воздействия интермедиатов недоокисленного кислорода [1]. При этом окислительный стресс играет роль активного механизма деструкции мембран и гибели нейронов, что является основанием для дальнейшего поиска новых фармакологических средств, способных корректировать уровень свободнорадикальных метаболитов в мозге при ишемических состояниях.

Несмотря на наличие универсальных закономерностей, процесс церебральной ишемии во многом индивидуален, и особенности его течения определяются тяжестью предшествовавшей хронической ишемии головного мозга, фоновым состоянием метаболизма мозга, статусом и реактивностью нейроэндокринной системы. Известно, что степень восстановления метаболизма и высших функций мозга после экстремальных воздействий, в частности, зависит от индивидуальной устойчивости организма к острой гипоксии [2, 3]. Различия в чувствительности к гипоксии выявляются в широком круге функционально-метаболических параметров и сохраняются на системном, ткане-

вом, клеточном и субклеточном уровнях. В связи с этим исследование функционально-метаболических особенностей индивидуальной устойчивости организма к ишемии головного мозга необходимо для практической медицины. В свою очередь это требует всестороннего изучения эффективности применяемых при ишемии мозга фармакологических препаратов в зависимости от индивидуальной устойчивости организма к действию гипоксического фактора и ее повышению в постишемическом периоде.

Фармакотерапии последствий ишемии головного мозга на различных этапах постишемического периода посвящено множество экспериментальных и клинических исследований. Однако работы, рассматривающие вопросы индивидуальной чувствительности больных к назначаемой им терапии, немногочисленны. В то же время существенной проблемой лечения расстройств мозга после ишемии являются различия между людьми в лекарственном ответе и, как следствие, нежелательные эффекты препаратов. В связи с этим лекарственная терапия должна проводиться с учетом чувствительности пациентов к фармакологическим препаратам, а также индивидуальной резистентности к гипоксии.

Учитывая сложность патогенетических механизмов хронической ишемии головного мозга, выбор терапевтического воздействия не представляется возможным свести до какого-либо единственного лекарственного препарата, поскольку в процессе лечения необходимо нормализовать системное и мозговое кровообращение, скорректировать нарушения обмена мозговой ткани, состояние гемореологии и гемокоагуляции [5]. Лечение хронической ишемии мозга включает воздействия, направленные на основное заболевание, на фоне которого развивается дисциркуляторная энцефалопатия (атеросклероз, артериальная гипертензия, васкулиты и др.), коррекцию основных синдромов, воздействие на церебральную гемодинамику, метаболическую терапию [6].

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. П. Д. Шабанов) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, 194044, ул. Акад. Лебедева, 6, E-mail: I. V. Zarubina@inbox.ru

Вместе с тем многие вопросы, касающиеся разработки эффективных способов предупреждения развития и замедления темпов прогрессирования хронической ишемии мозга, остаются далекими от полного разрешения. В настоящее время механизмы вторичного повреждения мозга рассматриваются как потенциально обратимые, в связи с чем на первый план выходит вторичная нейропротекция, направленная на уменьшение степени выраженности отдаленных последствий ишемии [1]. Перспективное направление терапии последствий ишемии мозга связано с применением нейроспецифических пептидов. Фармакологические средства пептидной структуры обладают высокой биодоступностью для тканей мозга и проявляют широкий спектр фармакологических эффектов [7]. В клиническую практику последних пяти лет внедрен новый пептидный препарат кортексин, разработанный в Военно-медицинской академии. Кортексин содержит комплекс низкомолекулярных сбалансированных нейропептидов (левовращающих глутаминовой, аспарагиновой, глицина и др. аминокислот), витаминов (токоферола, тиамина, рибофлавина, ретинола), микроэлементов (цинка, марганца, селена, меди, магния и др.). Молекулярная масса нейропептидов кортексина не превышает 10 000 дальтон, что не препятствует их проникновению через гематоэнцефалический барьер. В то же время короткие пептиды (от 2 до 10 аминокислотных остатков) обладают более высокой биологической активностью по сравнению с их высокомолекулярными предшественниками. Выявление наиболее тканеспецифически значимых аминокислот (последовательностей аланина — глутамата — аспаргината — пролина) в составе кортексина и целенаправленное конструирование структуры пептида позволило разработать технологию получения нового препарата — кортагена (Ala — Glu — Asp — Pro) [14]. Ноотропное и нейропротекторное действие кортексина и кортагена позволяют ожидать их высокий лечебный эффект при хронической ишемии головного мозга у особей с различной устойчивостью к гипоксии. В то же время в литературе отсутствуют работы, посвященные исследованию эффективности этих препаратов у типизированных по признаку генетически детерминированной устойчивости к гипоксии особей. Важное значение индивидуальной резистентности к недостатку кислорода в патогенезе ишемии головного мозга послужило основанием для исследования в настоящей работе эффективности нейропротекции с помощью пептидных препаратов при хронической ишемии головного мозга у животных с различной индивидуальной устойчивостью к гипоксии.

Целью настоящего исследования явилось сравнительное экспериментальное изучение фармакологической коррекции кортексином и кортагеном функционально-метаболических нарушений головного мозга у высоко- и низкоустойчивых к гипоксии животных при хронической ишемии головного мозга.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 108 белых беспородных крысах-самцах массой 160 – 180 г, полученных из питомника РАМН Рапполово (Ленинградская область). Исследования осуществлялись в соответствии с [8], «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 2003 г. №267). Всех животных до нанесения травмы разделяли по устойчивости к острой гипоксии, «поднимая» их в барокамере на высоту 12 000 м со скоростью 50 м/с и экспозицией на высоте до возникновения агонального дыхания. Животные, выдерживающие воздействие гипоксии в течение 5 – 10 мин, считались низкоустойчивыми (НУ), более 10 мин — высокоустойчивыми (ВУ) [3]. Ишемию головного мозга моделировали под кратковременным эфирным наркозом перевязкой (окклюзией) общих сонных артерий.

Неврологический статус животных исследовали с помощью шкалы stroke-index McGrow. Для регистрации мышечного тонуса использовали тест подтягивания на горизонтальной перекладине, натянутой на высоте 30 см от поверхности стола [8].

Целостность физиологической реакции крыс оценивали в звукоизолированной комнате в тесте «открытого поля» и «приподнятого крестообразного лабиринта» с учетом ориентировочно-исследовательского, эмоционального, стереотипного и двигательного компонентов по поведенческому атласу для грызунов [9]. Оценку когнитивных функций проводили на 7-е сутки после операции по условной реакции пассивного избегания (УРПИ). Регистрировали латентный период первого захождения в темный отсек, число заходов в него и время нахождения в светлой и темной частях установки. Антидепрессивные эффекты пептидных препаратов оценивали спустя сутки после изучения УРПИ в тесте «поведенческого отчаяния» [15].

Об интенсивности свободнорадикальных процессов в мозге судили по концентрации первичных (диеновые и кетотриеновые конъюгаты ненасыщенных жирных кислот) и вторичных (малоновый диальдегид) продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). О состоянии антиоксидантной системы мозга судили по активности супероксиддисмутазы, содержанию восстановленного глутатиона, SH-групп белков и жирорастворимых антиоксидантов [4, 10].

Сразу после окклюзии сонных артерий и далее ежедневно на протяжении 7 сут животным внутривентриально вводили растворенные в физиологическом растворе субстанции кортексина (1 мг/кг) и кортагена (0,25 мг/кг), ЗАО «Герофарм», Санкт-Петербург.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

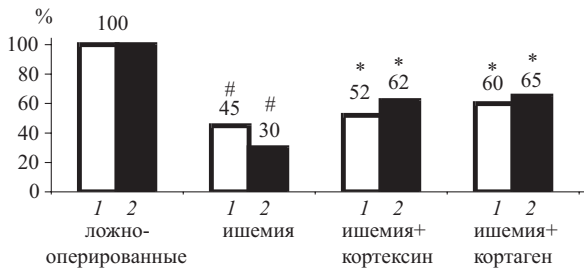


Рис. 1. Влияние пептидных препаратов на выживаемость животных после ишемии головного мозга. Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению: [#] — с ложнооперированными, ^{*} — с ишемией. 1 — высокоустойчивые (3 сут); 2 — низкоустойчивые (3 сут).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После окклюзии общих сонных артерий на протяжении 7 суток регистрировали число животных с легкой (от 0,5 до 2,5), средней (от 2,5 до 5,5) и тяжелой (от 5,5 до 12 баллов) неврологической симптоматики. Учитывали наличие манежных движений, ослабление мышечного тонуса, парезы и параличи конечностей. Неврологические нарушения были более выражены в группе низкоустойчивых крыс. Введение животным пептидных препаратов после окклюзии общих сонных

артерий уменьшало число погибших ВУ и НУ к гипоксии крыс (рис. 1) и снижало у них проявления неврологического дефицита (рис. 2). У животных, получавших пептидные препараты, в постишемическом периоде отсутствовали параличи конечностей, увеличивалась скорость движений, уменьшалась слабость конечностей и количество манежных движений, парезы наблюдались лишь при использовании кортексина и кортагена. На фоне пептидных препаратов снижалось количество животных, не подтянувшихся на горизонтальной перекладине, что свидетельствует о возрастании у них мышечного тонуса (рис. 3).

До окклюзии общих сонных артерий высокоустойчивые животные демонстрировали преимущественно уравновешенный тип поведения, у низкоустойчивых животных наблюдалась более выраженная локомоторная, поисковая активность и тревожность. В постишемическом периоде у крыс обеих групп снижалась спонтанная двигательная активность. НУ крысы были заторможены. ВУ животные сохраняли элементы горизонтальной и вертикальной активности на фоне повышенной возбудимости и аутоагрессии, которые на 7-е сутки после окклюзии общих сонных артерий сменялись состоянием заторможенности. Животные обеих групп утрачивали способность к исследовательской активности. В норме сопряженные изменения двигате-

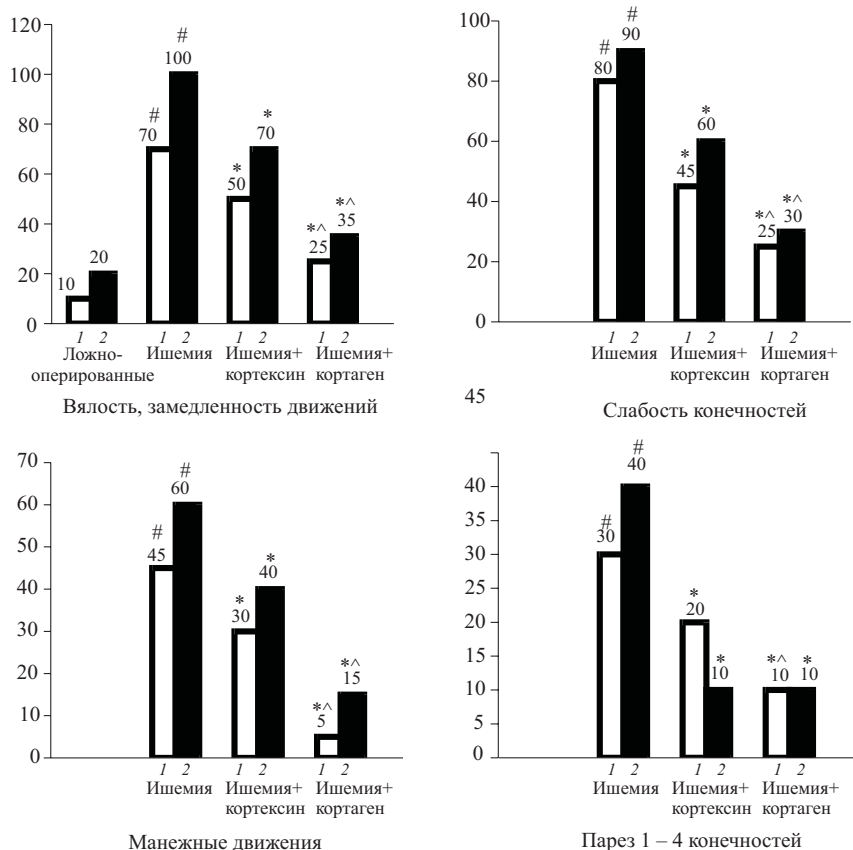


Рис. 2. Влияние пептидных препаратов на неврологический дефицит у крыс на 3-и сутки после ишемии головного мозга (приведен процент животных с различной неврологической симптоматикой). Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению: [#] — с ложнооперированными, ^{*} — с ишемией, [^] — между препаратами. 1 — высокоустойчивые, 2 — низкоустойчивые.

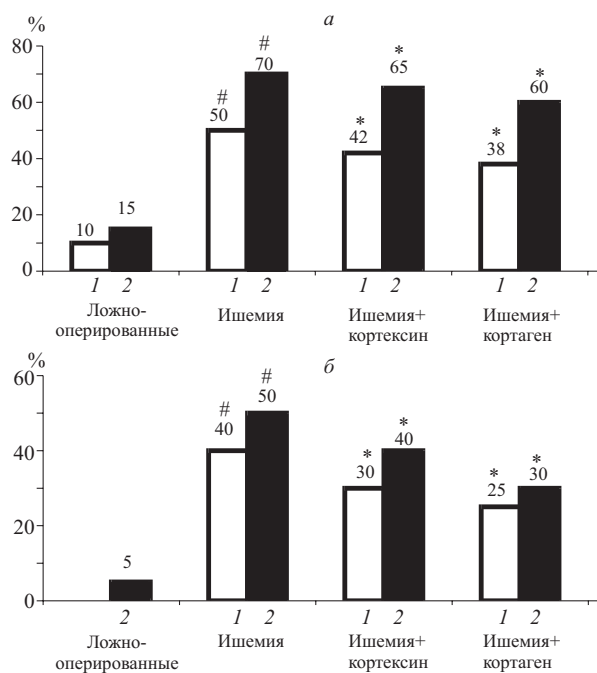


Рис. 3. Влияние пептидных препаратов на мышечный тонус животных после ишемии головного мозга (указан процент не подтянувшихся животных на горизонтальной перекладине). *а* — 3-и сутки, *б* — 7-е сутки. Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению: # — с ложнооперированными, * — с ишемией, ^ — между препаратами. 1 — высокоустойчивые, 2 — низкоустойчивые.

льной и исследовательской активности тесно взаимосвязаны, а их нарушение свидетельствует о дезинтеграции отдельных компонентов поведенческой реакции и нарушении ее целостности. Следует заметить, что угнетение ориентировочно-исследовательской активности и снижение подвижности животных с одновременным повышением эмоциональной реактивности и тревожности характерно для различных стрессовых ситуаций [2]. На протяжении всего периода наблюдений у НУ крыс снижались вегетативные проявления эмоциональности. У ВУ животных, напротив, уровень эмоциональности возрастал. Животные обеих групп проявляли высокую степень тревоги, что было более выраженным у НУ животных.

Показано, что окклюзия общих сонных артерий приводит к значительному уменьшению латентного периода выполнения условного рефлекса пассивного избегания у высокоустойчивых крыс и, особенно, у низкоустойчивых к гипоксии животных, что свидетельствует о нарушении памяти и способности к обучению животных. Результаты исследования неврологического статуса и условно-рефлекторной деятельности у животных после окклюзии общих сонных артерий свидетельствуют о значимости индивидуальной устойчивости организма к гипоксии в постишемическом периоде.

На фоне действия кортексина и кортагена у ВУ и НУ к гипоксии животных в равной степени увеличивалась локомоторная активность, тестируемая в установ-

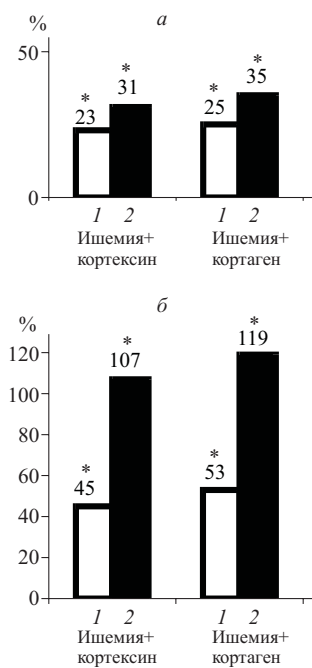


Рис. 4. Влияние пептидных препаратов на локомоторную активность животных после ишемии головного мозга (за 0 % принята локомоторная активность животных, не получавших препараты после ишемии мозга). *а* — 3-и сутки, *б* — 7-е сутки. Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению: * — с ишемией, ^ — между препаратами. 1 — высокоустойчивые, 2 — низкоустойчивые.

ке “открытое поле” (рис. 4). Известно, что в тесте “чужак — резидент” кортексин и кортаген активируют

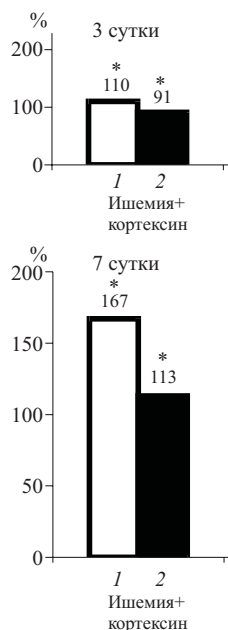


Рис. 5. Влияние пептидных препаратов на поисковую активность животных после ишемии головного мозга (за 0 % принята поисковая активность животных, не получавших препараты после ишемии мозга). Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению: * — с ишемией, ^ — между препаратами. 1 — высокоустойчивые, 2 — низкоустойчивые.

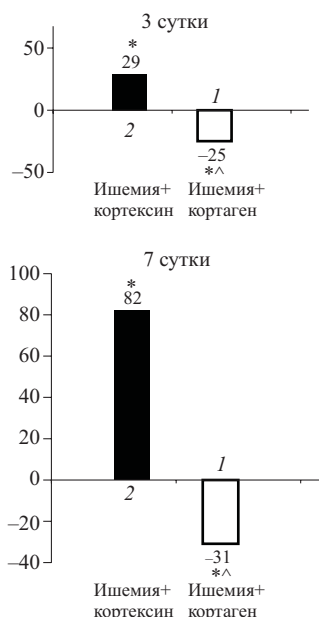


Рис. 6. Влияние пептидных препаратов на эмоциональную активность животных после ишемии головного мозга (за 0 % принята эмоциональная активность животных, не получавших препараты после ишемии мозга). Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению: * — с ишемией, ^ — между препаратами. 1 — высокоустойчивые, 2 — низкоустойчивые.

индивидуальное поведение крыс и умеренно повышают их агрессивность, что, по мнению авторов, указывает на психоактивирующее действие препаратов [11].

В то же время на фоне действия пептидных препаратов показатели двигательной активности не достигали уровня в группе контрольных ложнооперированных крыс. Сопряженно с локомоторной активностью животных на фоне действия кортексина возрастала и ориентировочно-исследовательская активность, что свидетельствует о восстановлении целостной поведенческой реакции животных. Кортаген в течение всего периода наблюдений не влиял на параметры поисковой активности у высокоустойчивых и низкоустойчивых крыс (рис. 5).

Паттерны эмоциональной компоненты поведенческих реакций на фоне кортексина не изменялись у ВУ

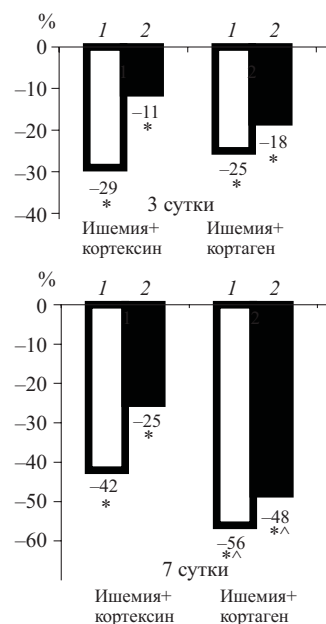


Рис. 7. Влияние пептидных препаратов на тревожность животных после ишемии головного мозга (за 0 % принят уровень тревожности животных, не получавших препараты после ишемии мозга). Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению: * — с ишемией, ^ — между препаратами. 1 — высокоустойчивые, 2 — низкоустойчивые.

животных, но в группе НУ крыс, получавших кортексин, эмоциональная активность возрастала по сравнению с нелечеными животными. Применение кортагена снижало по отношению к нелеченым животным эмоциональную активность у ВУ животных и не изменяло у НУ крыс (рис. 6).

Введение кортексина, кортагена в постисшемическом периоде снижало уровень тревожности различных по устойчивости к гипоксии животных, что свидетельствует о наличии у данных пептидных препаратов анксиолитических свойств (рис. 7).

В то же время показано [11] увеличение уровня тревоги при введении интактным крысам кортексина, что, по мнению авторов, обусловлено наличием у препарата психоактивирующего действия. Применение кортексина не оказывало влияния на паттерны депрессив-

Таблица 1. Влияние пептидных препаратов на показатели плавания в тесте Порсолта после ишемии головного мозга ($M \pm m, n = 10$)

Группа животных		Активное плавание, с	Пассивное плавание, с	Неподвижность, с
Ложнооперированные	ВУ	109 ± 14,2	191,3 ± 13,7	64,1 ± 7,4
	НУ	88,4 ± 10,5	242,4 ± 12,5	68,4 ± 6,3
Ишемия	ВУ	65,2 ± 9,6 ^a	356,7 ± 17,5 ^a	87,3 ± 5,6 ^a
	НУ	47,5 ± 7,1 ^a	473,7 ± 17,4 ^a	95,7 ± 5,5 ^a
Ишемия + кортексин	ВУ	75,9 ± 9,3 ^a	273,3 ± 12,4 ^a	79,1 ± 5,9 ^a
	НУ	50,9 ± 7,1 ^a	434,9 ± 11,6 ^a	90,6 ± 8,7 ^a
Ишемия + кортаген	ВУ	104,0 ± 12,0 ^б	197,0 ± 12,0 ^б	59,0 ± 9,0 ^б
	НУ	64,0 ± 9,0 ^{аб}	300,0 ± 11,0 ^{аб}	50,0 ± 7,0 ^{аб}

Примечание. Здесь и в табл. 2 – 4 различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению: ^a — с ложнооперированными животными, ^б — с ишемией.

ного поведения у ВУ и НУ к гипоксии животных (табл. 1).

Кортаген проявлял выраженное антидепрессивное действие, увеличивая время активного плавания в тесте Порсолта на фоне уменьшения пассивного плавания и времени неподвижности животных. Введение в течение 7 сут ишемизированным крысам пептидных препаратов облегчало выработку условного рефлекса по сравнению с нелечеными животными, повышало утраченную вследствие ишемии мозга обучаемость и сохраняло памятный след (рис. 8). При этом эффекты кортексина и кортагена были сопоставимы.

Известно, что индивидуально типологические особенности поведения животных коррелируют с их метаболическим статусом, в том числе с интенсивностью свободнорадикальных процессов [12]. Патогенетическая значимость изменения уровня липопероксидации и эндогенных антиоксидантов при ишемии мозга послужила основанием для изучения влияния пептидных препаратов на состояние этих процессов при окклюзии общих сонных артерий у крыс с различной индивидуальной устойчивостью к гипоксии. Исходно в головном мозге НУ к гипоксии животных уровень продуктов перекисного окисления липидов был выше, а активность антиоксидантных систем ниже, чем в мозге ВУ. Подобные различия в метаболических характеристиках могут иметь решающее значение в условиях ишемии мозга, поскольку ее исход во многом зависит от предшествующего состояния процессов липопероксидации в здоровом мозге [13]. Окклюзия общих сонных артерий сопровождалась выраженным накоплением в тканях головного мозга животных первичных и вторичных продуктов ПОЛ, снижением активности супероксиддисмутазы и содержания тиоловых соединений — SH-групп и восстановленного глутатиона. Эти изменения были наиболее выражены на 3 сутки после окклюзии общих сонных артерий, сохранялись в течение 7 сут наблюдений и были более значимы у НУ животных (табл. 2).

Введение кортексина в течение 3 сут после ишемии приводило к снижению содержания диеновых конъю-

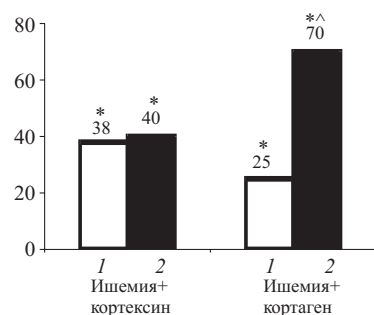


Рис. 8. Влияние пептидных препаратов на обучаемость (по тесту УРПИ) животных после ишемии головного мозга (за 0 % приняты показатели обучаемости животных, не получавших препараты после ишемии мозга). Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению: * — с ишемией, ^ — между препаратами. 1 — высокоустойчивые, 2 — низкоустойчивые.

гатов в мозге высокоустойчивых и низкоустойчивых крыс на 27 и 21 %, триеновых конъюгатов на 29 и 27 % и малонового диальдегида — на 42 и 45 % соответственно ($p < 0,05$). На 7-е сутки после ишемии на фоне действия кортексина содержание диеновых и кетотриеновых конъюгатов в мозге крыс обеих групп в процентном отношении сохраняло ту же тенденцию.

Содержание малонового диальдегида снижалось у ВУ крыс на 22 %, у НУ — на 35 %. В большей степени уровень продуктов перекисного окисления корректировал кортаген. Введение кортагена в течение 3 суток после ишемии сопровождалось уменьшением содержания диенов и триенов в мозге ВУ животных на 40 и 42 %, а НУ — на 44 и 47 %. Содержание малонового диальдегида на фоне кортагена снижалось на 3-и сутки у ВУ крыс на 33 %, у НУ на 38 %, а на 7-е сутки — на 50 и 59 % ($p < 0,05$).

Таким образом, снижение уровня первичных и вторичных продуктов ПОЛ на фоне действия пептидных препаратов может быть обусловлено уменьшением генерации липидных перекисей вследствие активации антиоксидантной системы в головном мозге различных по устойчивости к гипоксии крыс.

Об уменьшении образования липидных радикалов на фоне действия пептидных препаратов свидетельст-

Таблица 2. Влияние пептидных препаратов на содержание продуктов перекисного окисления липидов в головном мозге крыс после ишемии ($M \pm m$, $n = 10$)

Группа крыс		Диеновые конъюгаты, мкмоль/г ткани		Кетотриеновые конъюгаты, ОД ₂₇₅		Малоновый диальдегид, нмоль/г ткани	
		3 суток	7 суток	3 суток	7 суток	3 суток	7 суток
Ложнооперированные	ВУ	25,00 ± 0,75	24,1 ± 1,2	0,039 ± 0,003	0,041 ± 0,004	10,7 ± 0,5	10,4 ± 0,5
	НУ	35,2 ± 1,2	33,9 ± 1,4	0,052 ± 0,005	0,054 ± 0,002	12,7 ± 0,5	12,8 ± 0,5
Ишемия	ВУ	75,5 ± 1,13 ^a	65,2 ± 0,2 ^a	0,090 ± 0,004 ^a	0,075 ± 0,004 ^a	52,8 ± 0,7 ^a	44,2 ± 0,4 ^a
	НУ	88,2 ± 1,2 ^a	76,2 ± 0,2 ^a	0,099 ± 0,004 ^a	0,087 ± 0,004 ^a	72,2 ± 1,2 ^a	65,2 ± 0,2 ^a
Ишемия + кортексин	ВУ	54,9 ± 1,2 ^{ab}	47,5 ± 1,2 ^{ab}	0,073 ± 0,004 ^{ab}	0,064 ± 0,004 ^{ab}	30,9 ± 1,2 ^{ab}	34,5 ± 1,2 ^{ab}
	НУ	69,7 ± 1,2 ^{ab}	57,4 ± 0,2 ^{ab}	0,087 ± 0,004 ^{ab}	0,075 ± 0,004 ^{ab}	39,7 ± 1,2 ^{ab}	42,4 ± 0,2 ^{ab}
Ишемия + кортаген	ВУ	45,2 ± 0,2 ^{ab}	29,5 ± 1,2 ^{ab}	0,052 ± 0,004 ^{ab}	0,041 ± 0,004 ^{ab}	35,2 ± 0,2 ^{ab}	22,1 ± 1,2 ^{ab}
	НУ	49,5 ± 0,2 ^{ab}	37,7 ± 1,2 ^{ab}	0,064 ± 0,004 ^{ab}	0,051 ± 0,004 ^{ab}	44,5 ± 0,2 ^{ab}	26,7 ± 1,2 ^{ab}

вует и увеличение жирорастворимых антиоксидантов (табл. 3).

На фоне действия кортексина на 3-и сутки активность супероксиддисмутазы в мозге ВУ крыс возрастала на 77 %, НУ — на 75 %, а на 7 сутки — на 33 и 60 %. Содержание жирорастворимых антиоксидантов на 3 сутки применения кортексина увеличивалось у ВУ и НУ крыс на 44 % и в 2 раза, а на 7-е сутки — на 36 и 46 % соответственно ($p < 0,05$). Введение кортексина сопровождалось увеличением в мозге ВУ и НУ крыс содержания SH-групп на 3-и сутки на 30 и 128 %, а на 7-е сутки — на 51 и 56 % соответственно. Содержание восстановленного глутатиона возрастало на 3-и сутки у ВУ животных на 15 %, у НУ на 32 %, а на 7 сутки — на 36 и 46 % ($p < 0,05$), табл. 4.

В большей степени антиоксидантную активность проявлял кортаген. При его введении в течение 3 суток после окклюзии сонных артерий в мозге ВУ животных активность супероксиддисмутазы возрастала на 149 %, НУ — на 134 %, а на 7 сутки — на 62 и 94 % ($p < 0,05$). Содержание жирорастворимых антиоксидантов увеличивалось на 3-и сутки в мозге ВУ крыс на 64 %, НУ — на 162 %, а на 7-е сутки — на 52 и 180 % соответственно.

Уровень SH-групп при введении кортагена на 3-и сутки в мозге ВУ и НУ животных увеличивался на 59

и 184 %, а на 7-е сутки — на 80 и 123 % по сравнению с нелечеными животными. Содержание восстановленного глутатиона на фоне действия кортагена возрастало на 3-и сутки у ВУ животных на 35 %, у НУ — на 64 %, а на 7-е сутки — на 59 и 70 % ($p < 0,05$).

Известно, что при использовании антигипоксических средств метаболического типа действия показатели процессов ПОЛ и активности антиоксидантных систем в головном мозге животных с низкой устойчивостью к гипоксии достоверно не отличаются от значений у животных с высокой устойчивостью к гипоксии [2, 3]. В настоящей работе установлено, что пептидные препараты не оказывают подобного действия на метаболические показатели в головном мозге низкоустойчивых к гипоксии крыс. На фоне действия изученных пептидных препаратов уровень продуктов перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных систем достоверно отличалась от значений в группе ложнопериорированных животных с соответствующей индивидуальной устойчивостью к гипоксии.

Таким образом, применение в постишемическом периоде на протяжении семи суток после окклюзии общих сонных артерий у крыс пептидных препаратов сопровождается снижением содержания продуктов липопероксидации и увеличением показателей антиокси-

Таблица 3. Влияние пептидных препаратов на активность супероксиддисмутазы и содержание жирорастворимых антиоксидантов в головном мозге крыс после ишемии ($M \pm m, n = 10$)

Группа крыс		Супероксиддисмутаза, Ед/мг белка		Жирорастворимые антиоксиданты, мкэквивалент	
		3 сутки	7 сутки	3 сутки	7 сутки
Ложнопериорированные	ВУ	3,15 ± 0,15	3,18 ± 0,14	0,227 ± 0,014	0,229 ± 0,015
	НУ	2,17 ± 0,13	2,14 ± 0,12	0,117 ± 0,012	0,119 ± 0,013
Ишемия	ВУ	0,73 ± 0,12 ^a	1,59 ± 0,2 ^a	0,077 ± 0,016 ^a	0,111 ± 0,014 ^a
	НУ	0,32 ± 0,2 ^a	0,65 ± 0,2 ^a	0,021 ± 0,014 ^a	0,034 ± 0,012 ^a
Ишемия + кортексин	ВУ	1,29 ± 1,2 ^{ab}	2,11 ± 1,2 ^{ab}	0,111 ± 0,014 ^{ab}	0,148 ± 0,014 ^{ab}
	НУ	0,56 ± 1,2 ^{ab}	1,04 ± 0,2 ^{ab}	0,042 ± 0,014 ^{ab}	0,067 ± 0,014 ^{ab}
Ишемия + кортаген	ВУ	1,82 ± 0,2 ^{ab}	2,57 ± 1,2 ^{ab}	0,126 ± 0,014 ^{ab}	0,169 ± 0,014 ^{ab}
	НУ	0,75 ± 0,2 ^{ab}	1,26 ± 1,2 ^{ab}	0,055 ± 0,014 ^{ab}	0,095 ± 0,014 ^{ab}

Таблица 4. Влияние пептидных препаратов на содержание восстановленного глутатиона и SH-групп в головном мозге крыс после ишемии ($M \pm m, n = 10$)

Группа крыс		Восстановленный глутатион, мкмоль/г ткани		SH-группы, мкмоль/г ткани	
		3 сутки	7 сутки	3 сутки	7 сутки
Ложнопериорированные	ВУ	40,11 ± 0,88	40,54 ± 0,86	3,60 ± 0,15	3,55 ± 0,12
	НУ	25,22 ± 0,88	25,34 ± 0,88	2,15 ± 0,14	2,12 ± 0,13
Ишемия	ВУ	18,73 ± 0,77 ^a	20,22 ± 0,42 ^a	1,12 ± 0,15 ^a	1,42 ± 0,12 ^a
	НУ	7,12 ± 0,88 ^a	12,12 ± 0,22 ^a	0,25 ± 0,15 ^a	0,73 ± 0,14 ^a
Ишемия + кортексин	ВУ	21,61 ± 0,32 ^a	27,58 ± 0,32 ^{ab}	1,49 ± 0,16 ^{ab}	2,15 ± 0,21 ^{ab}
	НУ	9,37 ± 0,42 ^{ab}	17,74 ± 0,24 ^{ab}	0,57 ± 0,21 ^{ab}	1,14 ± 0,20 ^{ab}
Ишемия + кортаген	ВУ	25,22 ± 0,32 ^{ab}	32,15 ± 0,42 ^{ab}	1,78 ± 0,22 ^{ab}	2,55 ± 0,14 ^{ab}
	НУ	11,65 ± 0,25 ^{ab}	20,59 ± 0,32 ^{ab}	0,71 ± 0,23 ^{ab}	1,63 ± 0,13 ^{ab}

дантной защиты. При этом наибольшую эффективность проявляет кортаген.

ВЫВОДЫ

1. При хронической ишемии головного мозга функционально-метаболические изменения и степень их восстановления зависят от индивидуальной устойчивости к острой гипоксии, что требует избирательной фармакологической коррекции.

2. Курсовое применение кортексина и кортагена (7 сут) после окклюзии общих сонных артерий снижает выраженность неврологических нарушений у высоко- и низкоустойчивых к гипоксии крыс и увеличивает их выживаемость в постишемическом периоде.

3. Введение кортексина и кортагена в постишемический период увеличивает локомоторную активность высоко- и низкоустойчивых к гипоксии животных и повышает их обучаемость.

4. Кортексин в отличие от кортагена увеличивает ориентировочно-исследовательскую активность и снижает уровень тревожности высоко- и низкоустойчивых животных.

5. На эмоциональный статус высокоустойчивых к гипоксии животных оказывает влияние кортаген, низкоустойчивых — кортексин.

6. Кортексин и, особенно, кортаген препятствуют накоплению продуктов перекисного окисления липидов и угнетению антиоксидантных систем в головном мозге различных по устойчивости к гипоксии крыс после окклюзии общих сонных артерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, *Ишемия головного мозга*, Медицина, Москва, сс. 1 – 328 (2001).

2. И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов, *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **89**(8), 919 – 925 (2003).
3. И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов, *Молекулярная фармакология антигипоксантов*, Н-Л, Санкт-Петербург (2004), сс. 1 – 368.
4. *Современные методы в биохимии*, В. Н. Орехович (ред.), Москва (1977).
5. Г. Р. Табеева, *Неврология и нейрохирургия*, **31**(7), 20 – 25 (2006).
6. Б. С. Виленский, М. М. Одинак, И. А. Вознюк, С. Н. Янишевский, *Ишемия мозга. Нейропротективная терапия: дифференцированный подход*, Санкт-Петербург (2002), сс. 1 – 76.
7. Р. У. Островская, *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(2), 32 – 37 (2003).
8. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. Москва (2000), сс. 126 – 130.
9. В. В. Михеев, П. Д. Шабанов, *Фармакологическая асимметрия мозга*, Элби-СПб, Санкт-Петербург (2007), сс. 1 – 384.
10. Ф. Е. Путилина, О. В. Галкина, Н. Д. Ещенко, Г. П. Диге и др., *Практикум по свободнорадикальному окислению*, Из-во СПбГУ, Санкт-Петербург (2006), сс. 1 – 120.
11. А. А. Лебедев, В. П. Стеценко, Н. В. Лавров, П. Д. Шабанов, *Психофармакол. и биол. наркология*, 7 (спецвып., Ч. 1), 2000 (2007).
12. Л. Д. Лукьянова, *Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты*, Истоки, Москва-Воронеж (2004), сс. 156 – 169.
13. Б. Опитц, К. Ю. Саркисова, *Доклады АНУ*, **346**(2), 275 – 277 (1996).
14. В. Х. Хавинсон, *Способ получения пептидов, обладающих тканеспецифической активностью, и фармацевтические композиции на их основе*, Патент РФ № 2161501 (2001).
15. R. D. Porsolt and A. Lenegre, *Exper. Approaches to Anxiety and Depression*, J. M. Elliot, D. J. Heal, C. A. Marsden (eds.), John Wiley and Sons, New York, 73 – 85 (1992).

Поступила 14.11.08

CORTEXIN AND CORTAGEN AS CORRECTORS OF FUNCTIONAL AND METABOLIC DISORDERS IN THE BRAIN UNDER CHRONIC ISCHEMIA CONDITIONS

I. V. Zarubina and P. D. Shabanov

Department of Pharmacology, State Military Medical Academy, ul. Akademika Lebedeva 6, St. Petersburg, 194044, Russia

The polypeptide drug cortexin and the synthetic peptide drug cortagen accelerate the recovery of disturbed individual behavior of ischemic rats with different resistance to hypoxia (high and low resistant rats). In addition, both drugs prevented an excessive activation of lipid peroxidation and a decrease in the antioxidant activity in the brain tissues. The obtained results suggest that cortexin and cortagen can be used for increasing the efficacy of neuroprotective therapy in cases of chronic brain ischemia.

Key words: Cortexin, cortagen, individual resistance to hypoxia, brain ischemia, lipid peroxidation