

# ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Зелененко М.А.<sup>1,2</sup>, Трашков А.П.<sup>1,2</sup>, Цыган Н.В.<sup>1,3</sup>, Печатникова В.А.<sup>1</sup>,  
Верлов Н.А.<sup>1</sup>, Гаглоева Т.Д.<sup>1</sup>

*Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова, Гатчина,*

*<sup>2</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова,*

*<sup>3</sup>ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

Основными маркерами, которые определяют функциональную дезорганизацию эндотелия, являются оксид азота (NO, основной эндогенный вазодилататор), эндотелин-1 (ЕТ-1, основной локальный вазоконстриктор), которые определяют эндотелиальную дисфункцию неадекватным, а именно увеличенным или сниженным образованием NO и ЕТ-1 в условиях гипоперфузии, а также эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF, митоген основной регулятор ангиогенеза – элемента адаптации тканей в условиях ишемии) [1]. Дисфункция эндотелия приводит к изменению локальной реактивности кровеносных сосудов и нарушению реологических свойств крови, еще более усугубляющих эндотелиальную дисфункцию и развивающих «порочный круг» патогенеза нарушений кровообращения. Цитофлавин, оказывая антигипоксическое и антиоксидантное действие, способствует снижению активности эндотелиоцитов, что приводит к нормализации микроциркуляторного кровотока и цитокиновой регуляции в области нарушения перфузии головного мозга [2, 3].

**Цель исследования.** Определение влияния лекарственного препарата цитофлавин на состояние функций эндотелия сосудов при лечении острой и хронической ишемии головного мозга в эксперименте.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 144 самцов альбиносов серых крыс, массой тела на момент включения – 220-240 г, разведения ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская область). Подопытные животные после поступления из специализированного питомника проходили 14-дневный период карантина, после чего был предусмотрен дополнительный (1 сутки) период адаптации животных к основному помещению вивария. На всем протяжении исследования ежедневно ответственным исполнителем производился осмотр животных с оценкой их состояния. Выведение животных из эксперимента осуществлялось в герметичном боксе, путем ингаляции диоксида углерода.

Животные были разделены на пять экспериментальных групп:

Группа №1 – Контроль (n=12) – интактные животные без признаков инфекционной и/или соматической патологии для анализа референсных («физиологических») показателей.

Группа №2 – Локальная ишемия (ЛИ) (n=36) – животные, у которых воспроизводили локальную ишемию головного мозга и проводили терапию 0,9% раствором натрия хлорида с последующим анализом определяемых показателей в контрольных точках исследования.

Группа №3 – Локальная ишемия + цитофлавин (ЛИ+Ц) (n=36) – животные, у которых воспроизводили локальную ишемию головного мозга и проводили терапию цитофлавином с последующим анализом определяемых показателей в контрольных точках исследования.

Группа №4 – Глобальная ишемия (ГИ) (n=30) – животные, у которых воспроизводили глобальную ишемию головного мозга и проводили терапию 0,9% раствором натрия хлорида с последующим анализом определяемых показателей в контрольных точках исследования.

Группа №5 – Глобальная ишемия + цитофлавин (ГИ+Ц) (n=30) – животные, у которых воспроизводили глобальную ишемию головного мозга и проводили терапию цитофлавином с последующим анализом определяемых показателей в контрольных точках исследования.

Модель локальной ишемии головного мозга (инсульта) воспроизводили на лабораторных крысах общепринятым методом путем необратимого ограничения кровотока в бассейне среднемозговой артерии. Модель глобальной ишемии головного мозга (нарушение мозгового кровообращения без верифицированного очага инфаркта мозга) воспроизводили на лабораторных крысах путем необратимого ограничения кровотока в бассейнах сонных артерий в сочетании с одновременной массивной кровопотерей. Кровопотерю воспроизводили методом транскutánной пункции сердца по ранее описанной методике [4].

Препарат цитофлавин, раствор для внутривенного введения, вводили внутривенно, в объеме 0,2 мл препарата растворенного в 0,2 мл физиологического раствора (расчет на 1 животное массой тела 220-240 г). Животным групп ЛИ и ГИ вводили 0,9% раствор натрия хлорида в объеме эквивалентном объему вводимого лекарственного препарата – 0,4 мл. Терапия патологических процессов проводилась в течение 7 суток от момента моделирования заболевания. Первое введение производилось через 1 час после моделирования заболевания.

Основные экспериментальные данные получали в контрольных точках исследования – 1-е, 3-и, 7-е сут от момента моделирования заболевания, которые в наибольшей степени эквивалентны острейшему, острому и отсроченному повреждению головного мозга сосудистого генеза.

**Результаты и их обсуждение.** Модели острого, необратимого нарушения церебральной перфузии (локальная ишемия – инсульт, глобальная ишемия – нарушение мозгового кровообращения) приводили к выраженным функциональным и морфологическим повреждениям головного мозга и активации защитных и адаптивных систем организма.

Летальность животных в группе ЛИ составляла 36%, при этом все животные погибали в первые 72 часа после моделирования заболевания (острейший и острый периоды). Летальность животных в группе ГИ составляла 20%, и все случаи гибели крыс регистрировались в первые 24 часа после моделирования (острейший период).

лечебных группах летальность подопытных животных составила 19% в группе ЛИ+Ц ( $n=7$ ,  $p=0,19$ ) и 13% в группе ГИ+Ц ( $n=4$ ,  $p=0,73$ ).

При патоморфологическом исследовании очаг инфаркта головного мозга у крыс с локальной ишемией (в группах ЛИ и ЛИ+Ц) регистрировался в 100% случаев. Терапия препаратом цитофлавин приводила к уменьшению объема поражения мозга крыс подопытных животных в среднем в 1,54 раза ( $p=0,114$ ).

Каскад нарушений дисфункции эндотелия был в значительно большей степени выражен на модели глобальной ишемии головного мозга у крыс. У животных с локальной ишемией головного мозга, не получавших лечения, наблюдалась слабо выраженная тенденция к снижению общей продукции NO. У животных с глобальной ишемией головного мозга, напротив, наблюдалось выраженное, статистически значимое уменьшение уровня оксида азота в крови, регистрируемое на всем протяжении исследования (1-е сут –  $p=0,028$ , 3-и сут –  $p=0,007$ , 7-е сут –  $p=0,054$ ).

По сравнению с группой контроля, ET-1 был повышен у крыс в группе ЛИ на 1-е сут ( $p=0,015$ ) и 7-е сут ( $p=0,003$ ), а также в группе ГИ на 1-е ( $p=0,004$ ), 3-и ( $p=0,007$ ) и 7-е сут ( $p=0,013$ ). Проводимая терапия препаратом цитофлавин способствовала умеренной коррекции эндотелинемии только в группе ГИ+Ц на 1-е сут ( $p=0,027$ ) по сравнению с группой контроля.

Динамика содержания VEGF на обеих моделях поражения головного мозга ишемического генеза была неожиданно слабой. В острейший и острый периоды заболевания (на 1-е сут в группе ЛИ ( $p=0,064$ ) и на 3-е сут в группе ГИ ( $p=0,011$ )) наблюдалась тенденция к снижению концентрации этого цитокина в крови подопытных крыс. При этом коррекция уровня VEGF на 7 сутки была умеренной и достоверно не превышала контрольные показатели ни в группе ЛИ ( $p=0,877$ ), ни в группе ГИ ( $p=0,643$ ).

Проводимая терапия цитофлавином не приводила к существенному увеличению выработки VEGF у животных с очаговым поражением головного мозга, однако оно было зарегистрировано на 3-и сут у крыс в группе ГИ+Ц ( $p=0,030$ ).

Таким образом, на лабораторных крысах были воспроизведены две модели поражения головного мозга ишемического генеза. ЛИ представляет собой классическую модель инсульта, индуцированного полной и необратимой перевязкой среднемозговой артерии животного. Модель характеризовалась высокой летальностью подопытных животных, развитием отчетливо верифицируемого очага инфаркта мозга и умеренным нарушением функции эндотелия кровеносных сосудов.

Модель ГИ представляет собой воспроизведение острого, не корригируемого нарушения мозгового кровообращения с выраженной гипоксией тканей мозга, но без верифицируемого очага инфаркта мозга. Эта модель характеризовалась меньшей летальностью подопытных животных, но более выраженными проявлениями дисфункции эндотелия сосудов, обусловленными гипоксией головного мозга крыс.

Применение цитофлавина оказало нейропротективное и антигипоксическое действие, которое проявлялось в снижении летальности крыс, уменьшении очага инфаркта мозга и коррекции нарушений функций эндотелия сосудов в острейший и острый период заболевания.

#### Литература

- Фатеева, В.В. Маркеры эндотелиальной дисфункции при хронической ишемии мозга / В.В. Фатеева, О.В. Воробьева // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – №4. – С. 107-111.
- Одинак, М.М. Оценка эффективности цитофлавина у больных в остром периоде ишемического инсульта / М.М. Одинак, В.И. Скворцова, И.А. Вознюк, С.А. Румянцева, Л.В. Стаховская, Е.Г. Клочева, Л.Б. Новикова, С.Н. Янишевский, С.Ю. Голохвастов, Н.В. Цыган // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – №12. – С. 29-36.
- Скоромец, А.А. Исследование эффективности комплексного препарата цитофлавин для коррекции последствий легкой черепно-мозговой травмы / А.А. Скоромец, Е.Л. Пугачева // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – №3. – С. 31-36.
- Васильев, А.Г. Практикум по патофизиологии: учебное пособие / А.Г. Васильев, Н.В. Хайцев, А.П. Трашков / под ред. проф. А.Г. Васильева, Н.В. Хайцева. – 2014. – СПб.: ООО “Издательство Фолиант”. – 344 с.