

## ИЗМЕНЕНИЕ СКОРОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ СТЕНОЗА ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ

**Д. В. Куркин, Е. И. Морковин, Д. В. Верхоляк, Д. А. Бакулин, Е. В. Волотова, И. Н. Тюренков**

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
кафедра фармакологии и биофармации ФУВ*

В проведенном экспериментальном исследовании изучено изменение мозгового кровообращения при экспериментальном стенозировании общих сонных артерий крыс до 50 % от исходного диаметра сосуда. Мозговое кровообращение оценивалось у животных непосредственно после стенозирования, а также через 20 и 40 дней. Показано, что уровень мозгового кровотока, после его ограничения по сонным артериям, остается сниженным по сравнению с интактными животными в среднем на 29 % через 20 и 40 дней после операции.

*Ключевые слова:* стеноз общих сонных артерий, мозговое кровообращение, крысы.

## CHANGES IN CEREBRAL BLOOD FLOW IN RATS WITH EXPERIMENTAL STENOSIS OF COMMON CAROTID ARTERIES

**D. V. Kurkin, E. I. Morkovin, D. V. Verkholyak, D. A. Bakulin, E. V. Volotova, I. N. Tyurenkov**

*Volgograd State Medical University,  
Department of Pharmacology and Biopharmaceutics,  
Department of Continuing Education*

The changes in cerebral blood flow in rats with experimental stenosis of the common carotid arteries were assessed in this study. Cerebral blood flow was measured immediately after a 50 % reduction of blood vessel diameter, 20 days and 40 days after the surgery. We demonstrated that the cerebral blood flow was 29 % lower than that in intact animals measured on 20 and 40 days after the surgery.

*Key words:* stenosis of the common carotid arteries, cerebral blood flow, rats.

Снижение уровня мозгового кровотока является основной из ведущих причин возникновения дементных нарушений, снижения качества жизни и одним из ключевых факторов развития инсульта [1, 2].

В настоящее время существует большое количество лекарственных средств, улучшающих мозговое кровообращение, однако, с точки зрения доказательной медицины, далеко не все являются эффективными, к тому же ряд из них обладает существенными побочными эффектами и не в полной мере удовлетворяет врачей и пациентов. Одной из возможных причин является недостаточное количество валидных и, в то же время, легко воспроизводимых методов доклинического исследования эффективности молекул-кандидатов для создания средств лечения хронической недостаточности мозгового кровообращения [7—9].

При исследовании церебропротекторной активности новых соединений активно используются модели необратимой перевязки общих сонных артерий (ОСА) и окклюзии средней мозговой артерии (СМА). При перевязке ОСА церебропротекторное действие веществ оценивается по уровню смертности и выраженности психоневрологического дефицита у выживших животных [8]. При окклюзии СМА у животных оценивается степень одностороннего повреждения ЦНС с использованием ряда специфических тестов [3, 7, 9]. Длительность послеоперационного наблюдения за животными, при использовании обоих подходов, как правило, не превышает 14 дней,

поскольку наиболее выраженные симптомы неврологического дефицита наблюдаются в течение 3—7 суток [4, 9]. Для моделирования хронической ишемии головного мозга более подходящей моделью является перевязка ОСА, однако значительная выраженность неврологического дефицита и смертность животных не позволяет широко использовать данную модель для длительного наблюдения. В настоящей работе показано, что ограничение кровотока по общим сонным артериям приводит к длительному снижению уровня мозгового кровообращения (на 20 и 40 день после операции).

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка изменения мозгового кровотока у крыс, через 20 и 40 дней после моделирования экспериментального стеноза общих сонных артерий.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 30 белых аутбредных крысах-самцах (ФГУП ПЛЖ «Рапполово», Ленинградская область) в возрасте 7—8 месяцев.

Хроническую недостаточность мозгового кровообращения вызывали путем частичного (50 %) стенозирования ОСА, под общим наркозом (хлоралгидрат 400 мг/кг, в/б). Общие сонные артерии выделялись, под них подводились металлические иглы разного диаметра, к которым затем привязывался сосуд. Далее иглы извлекались, и сосуд занимал свободное пространство

в просвете завязанной лигатуры. У всех животных первоначально измерялись значения скорости кровотока по сонным артериям и в головном мозге. Диаметр металлической иглы подбирался так, чтобы скорость мозгового кровотока снижалась до 45—50 % от начальных значений. Таким образом, была предпринята попытка моделирования атеросклеротического поражения сонных артерий у человека. Регистрацию скорости кровотока (мл/(100 г\*мин)) по ОСА (только в момент моделирования) и сосудам головного мозга (в проекции СМА, после стеноза, а также на 20-й и 40-й день) проводили с помощью полиграфа МР150, модуля для лазер-доплеровской флоуметрии LDF 100С и программного обеспечения (ПО) AcqKnowledge 4.2 (Biopac Systems, USA).

Спустя 40 дней после моделирования стеноза были проведены следующие тесты: «Открытое поле», в ходе выполнения которого оценивалась двигательная (количество пересеченных квадратов) и ориентировочно-исследовательская активность (сумма стоек и актов обследования отверстий-норок), тест условной реакции пассивного избегания (УРПИ) и тест экстраполяционного избегания (ТЭИ), в которых оценивалось сохранение памятного следа: латентный период (ЛП) захода в темный отсек и ЛП подныривания соответственно. Обучение и воспроизведение навыка в данных тестах было проведено до моделирования нарушения мозгового кровообращения [5].

Статистическая обработка производилась с помощью ПО GraphPad Prism 5.0; проверка распределения на нормальность осуществлялась по критерию Шапиро-Уилка. Различия между группами оценивались с помощью *t*-критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни (при нормальном и ненормальном распределении соответственно) [6].

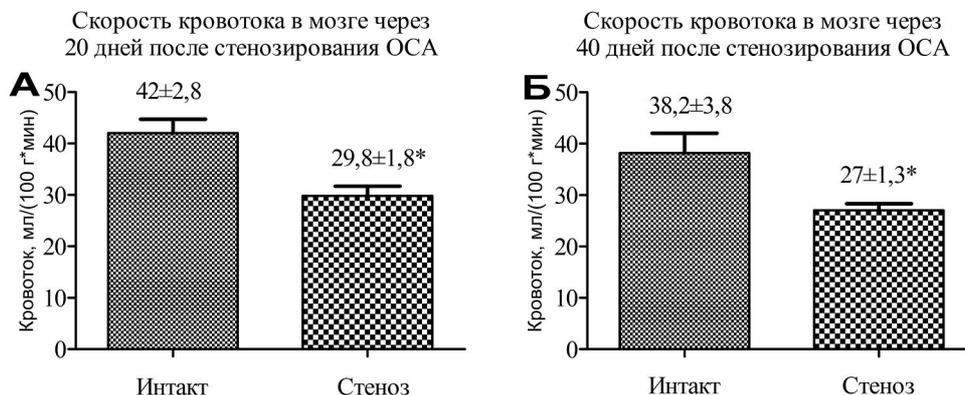
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Стенозирование общих сонных артерий лабораторных животных приводило к значительному снижению скорости кровотока по ним (в среднем на  $(54,4 \pm 3,18) \%$ ). В головном мозге снижение скорости кровотока наблюдалось в несколько меньшей степени [на  $(47,9 \pm 8,4) \%$ ], что связано с функционированием позвоночных артерий (рис. 1). Подобное снижение скорости мозгового кровотока не приводило к гибели лабораторных животных, ни в момент операции, ни в течение 40 дней.

При оценке мозгового кровотока животных со стенозированными сонными артериями на 20-й и 40-й день после операции было обнаружено, что по сравнению с кровотоком, регистрируемым у интактных животных [ $(42 \pm 2,8)$  и  $(38,2 \pm 3,8)$  мл/(100 г\*мин) на 20-й и 40-й день соответственно], он был ниже в среднем на 29 % и составлял соответственно  $(29,8 \pm 1,8)$  и  $(27 \pm 1,3)$  мл/(100 г\*мин) (рис. 2).



Рис. 1. Скорость кровотока по сонной артерии (А) и в проекции средней мозговой артерии (Б) у интактных ( $n = 15$ ) и животных с экспериментальным стенозом общих сонных артерий ( $n = 15$ )



\*Различия достоверны при  $p \leq 0,05$ .

Рис. 2. Мозговой кровотоки у интактных и животных с экспериментальным стенозом общих сонных артерий через 20 (А) и 40 дней (Б) после операции

Спустя 40 дней после моделирования стеноза была проведена оценка двигательной и ориентировочно-исследовательской активности экспериментальных животных. В контрольной группе наблюдалось значительное снижение среднего количества пересеченных квадратов, а также суммарного количества стоек и обследованных норок по сравнению с интактной группой соответственно на 56 % и 49 % (рис. 3А).

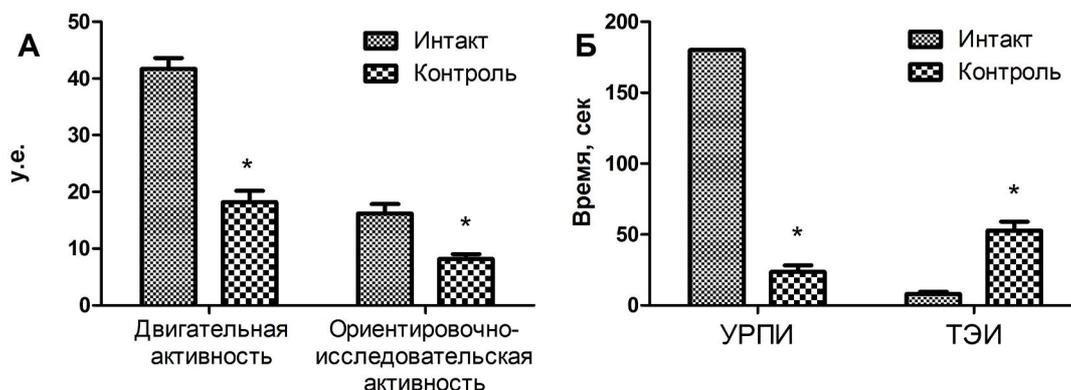
У животных со стенозом ОСА движение в установке «Открытое поле» носило хаотичный характер с редкими заглядываниями в норки и стойками, при этом животные не обследовали все пространство тестовой установки, предпочитая определенную, выбранную ими зону.

При проведении тестов УРПИ и ТЭИ спустя 40 дней после стеноза ОСА у животных контрольной группы были отмечены выраженные нарушения памятного следа, что заключалось в значительном снижении латентного периода захода в темный отсек в тесте УРПИ и повышении длительности решения экстрополационной задачи в тесте ТЭИ (рис. 3Б).

Хронические нарушения мозгового кровообращения приводят к формированию сосудистой деменции и возникновению когнитивных расстройств. Эта проблема очень актуальна, поскольку к потенциальным боль-

ным можно отнести значительную часть людей старшего возраста, страдающих артериальной гипертензией, сахарным диабетом и сердечной недостаточностью. Успешность поиска новых соединений с церебропротекторной активностью в значительной степени зависит от соответствия выбранной модели клиническому состоянию. Однако при моделировании нарушения мозгового кровообращения с каким-либо преморбидным фоном экспериментатор непременно столкнется с выбором модели ишемии и проблемой «дозирования» повреждающих факторов, поскольку преморбидный фон значительно снижает устойчивость экспериментальных животных к ишемии.

В проведенном исследовании мы обнаружили, что при моделировании стеноза общих сонных артерий на 50 % у экспериментальных животных наблюдается устойчивое снижение мозгового кровотока, которое сохраняется на протяжении длительного времени. При этом моделирование стеноза ОСА не приводило к гибели лабораторных животных, ни в момент операции, ни в течение всего периода наблюдения. Спустя 40 дней после моделирования хронического нарушения мозгового кровообращения у животных наблюдалось значительное снижение двигательной активности и когнитивных функций.



\*Различия достоверны при  $p \leq 0,05$ .

Рис. 3. Оценка двигательной и ориентировочно-исследовательской активности животных в тесте «Открытое поле» (А), а также сохранности памятного следа в тестах УРПИ и ТЭИ (Б), у. е. — условные единицы (поведенческие акты)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальное стенозирование общих сонных артерий у лабораторных крыс на 50 % приводит к снижению уровня мозгового кровотока до  $(47,9 \pm 8,4)$  % от исходного.

После стенозирования общих сонных артерий значительное снижение скорости мозгового кровотока сохраняется в течение 40 дней наблюдения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антошкин О. Н., Загребин В. Л., Волотова Е. В. и др. Протеинопатия и апоптоз нейронов головного мозга при экспериментальной нейродегенерации у крыс // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2015. — № 1 (53). — С. 122—124.

2. Гусев Е. И., Мартынов М. Ю., Камчатнов П. Р. и др. Церебральный инсульт // Consilium Medicum. — 2014. — № 12. — С. 13—17.

3. Дайнеко А. С., Шмонин А. А., Шумеева А. В. Методы оценки неврологического дефицита у крыс после 30-минутной фокальной ишемии мозга на ранних и поздних сроках постишемического периода // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2014. — Т. 13, № 1. — С. 68—78.

4. Спасов А. А., Федорчук В. Ю., Гурова Н. А. и др. Методологический подход для изучения нейротекторной активности в эксперименте // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2014. — № 4. — С. 39—45.

5. Тарасов А. С., Морковин Е. И., Степанова В. В. Возможности применения кратковременных стрессирующих воздействий в скрининге биологически актив-

ных соединений // Фармация и фармакология. — 2015. — № 3 (10). — С. 66—68.

6. *Тарасов А. С., Степанова В. В., Морковин Е. И.* Влияние агонистов мелатониновых рецепторов на профиль экскреции 6-сульфатоксимелатонина у крыс, подвергнутых комбинированному стрессу // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2015. — № 4 (56). — С. 110—112.

7. *Тюренков И. Н., Волотова Е. В., Куркин Д. В. и др.* Нейропротекторное действие нейроглутама в условиях активации свободно-радикального окисления // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2014. — Т. 77, № 8. — С. 16—19.

8. *Тюренков И. Н., Волотова Е. В., Куркин Д. В. и др.* Нейропротективное и антиоксидантное действие нейроглутама при церебральной ишемии // Бюллетень эк-

спериментальной биологии и медицины. — 2015. — Т. 159, № 3. — С. 344—347.

9. *Шмонин А. А.* Перевязка средней мозговой артерии крысы: сравнение модификаций моделей фокальной ишемии мозга у крысы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2011. — Т. 10, № 3. — С. 68—76.

## **Контактная информация**

**Куркин Денис Владимирович** — к. фарм. н., ассистент кафедры фармакологии и биофармации ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: strannik986@mail.ru