

ВЛИЯНИЕ НОВОГО ИНГИБИТОРА Na^+/H^+ ОБМЕННИКА НА ПОСТРЕПЕРФУЗИОННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В.Ю. Муравьева, Н.А. Гурова, В.А. Анисимова

Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

Медицинский научный центр, г. Волгоград

НИИ ФОХ ЮФУ, г. Ростов-на-Дону

THE INFLUENCE OF A NEW INHIBITOR OF Na^+/H^+ EXCHANGER ON THE POSTREPERFUSION OF THE BRAIN AFFECTATION

V.Yu. Muravyova, N.A. Gurova, V.A. Anisimova

Volgograd State Medical University, Volgograd

Volgograd Medical Scientific Center, Volgograd

*Scientific and Research Institute of Physical and Organic Chemistry
of Southern Federal University, Rostov on Don*

Цель работы: настоящим исследованием явилось изучение нейропротекторных свойств нового ингибитора Na^+/H^+ обменника 1 изоформы (NHE-1) соединения РУ-1355 при курсовом введении крысам с постреперфузионными повреждениями.

Материалы и методы исследования: исследования выполнены на 40 крысах-самках с эндоваскулярной 60-ти минутной окклюзией с последующей реперфузией левой средней мозговой артерии (ОЛСМА) (Koizumi, 1986; Longa, 1989; Belayev, 1996). Животных делили на контрольные: 1-2 группы – «ложнооперированные» (n=10) и «контроль-ишемия/реперфузия (ИР)» (n=10) – животным без и с ОЛСМА, соответственно, без лечения; и опытные – 3-4 группы «ИР+вещество» животным с ОЛСМА вводили соединение РУ-1355 (1,12 мг/кг/сут, в/в, n=10) и глицин (800 мг/кг/сут, в/бр, n=10) за 10 минут до реперфузии и в течение последующих 7 дней. Исследование неврологических нарушений проводили на 1, 3 и 7 сутки (шкала Гарсия) и на 1, 3, 7, 14, 21, 28 сутки (адгезивный тест и тест «вытягивания языка») постреперфузионных повреждений. Ориентировочно-исследовательское поведение и защитно-оборонительные реакции (тест «Открытое поле») у животных изучали на 1, 7, 14, 21, 28 сутки после операции. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ «GraphPad. Prism.5.0» (США).

Результаты: Было показано, что соединение РУ-1355 и препарат сравнения глицин у животных с ОЛСМА быстрее восстанавливали неврологическую симптоматику (шкала Гарсия) и превосходили результаты контрольных животных на 1 сутки на 17% и 16% соответственно ($p < 0,05$), на

Purpose of the work was the investigation of neuroprotective properties of a new inhibitor of Na^+/H^+ exchanger of 1 isoform (NHE-1) of RU-1355 compound in the course administration to rats with postreperfusion affections.

Materials and methods of the study: the investigations were carried out using 40 female rats with endovascular 60 minute occlusion with the further reperfusion of the left medium cerebral artery (OLMCA) (Koizumi, 1986; Longa, 1989; Belayev, 1996). The animals were divided into control: 1-2 groups of sham operated (n=10) and control-ischemia/reperfusion (IR) (n=10) – animals without and with OLMCA correspondingly without treatment; and experimental 3-4 groups “IR+substance” to animals with OLMCA injected RU-1355 compound (1.12 mg/kg/day, n=10) and glycine (800 mg/kg/day, n=10) 10 minutes before the reperfusion and during the following 7 days. The study of neurological disturbances was carried out on the 1st, 3rd, and 7th days (Garcia scale) and postperfusion damages on the 1st, 3rd, 7th, 14th, 21st, 28th days (adhesive test and tongue protrusion test). Orientational and exploratory behavior and protective reactions (open field test) of animals were studied on the 1st, 7th, 14th, 21st, 28th days after the operation. The data were statistically processed with the use of GraphPad. Prism 5.0 program (USA).

Results: we have shown, that RU-1355 compound and glycine comparison drug in the animals with OLMCA faster restored a neurologic symptoms (Garcia scale), and exceeded the results of the control animals on the 1st day by 17% and 16% correspondingly ($p < 0.05$), and equally by 18% on the 3rd day. Test for the tongue discoordination during the whole period of the observation showed that RU-1355 compound improved a motion function (augmented the

3 сутки - одинаково на 18% ($p>0,05$). В тесте на языковую дискоординацию на протяжении всего периода наблюдения соединение РУ-1355 улучшало двигательную функцию (увеличивало количество слизанного арахисового масла), приближаясь к дооперационному уровню и превосходило эффект, у крыс не получавших вещества ($p<0,05$), а так же действие глицина ($p>0,05$). При курсовом введении соединения РУ-1355 в течение 7 дней после окклюзии ОЛСМА было показано восстановление нарушения чувствительности и моторной функции лапы с контрлатеральной стороны, что проявлялось более быстрым освобождением крысы от липкой ленты в адгезивном тесте. Наиболее максимальный и статистически значимый эффект у исследуемых соединений наблюдали на 4 и 3 недели постреперфузионных повреждений. Так при применении соединения РУ-1355 наблюдали улучшение неврологической симптоматики на 3 недели на 36% ($p>0,05$), а на 4 недели – на 52% ($p<0,05$) по отношению к животным контрольной группы без лечения. Подобный эффект был показан и у глицина. В тесте «Открытое поле» через 24 часа после окклюзии ОЛСМА во всех экспериментальных группах выявляли выраженные нарушения поведенческих реакций крыс. Со второй недели постреперфузионного периода отмечалось достоверное положительное действие введения соединения РУ-1355 и глицина, проявляющееся постепенной нормализацией поведенческих реакций у экспериментальных животных. Поведенческие реакции в группе животных «ишемия/реперфузия» не восстанавливались.

Выводы: соединение РУ-1355 при курсовом внутривенном введении в дозе 1,12 мг/кг в сутки на модели 60 минутной ОЛСМА с последующей реперфузией способствует как прерыванию быстрых механизмов некротической гибели так и уменьшает отдаленные последствия постреперфузионного повреждения головного мозга.

quantity of licked off peanut butter) and approached to the pre-operational level and exceeded the effect in rats which did not receive the substance ($p<0.05$) and the action of glycine ($p>0.05$). In the setting of the course injection of RU-1355 compound during 7 days after the occlusion of LMCA the restoration of sensitivity disturbance and motor function of a limb with contralateral side were shown with faster rat release from a gluing strip in adhesion test. The maximum and statistically significant effect of the compounds under study was observed on the 4th and 3rd weeks of post-reperfusion affections. So, while applying RU-1355 compound we observed the improvement of neurological symptoms for 3 weeks by 36% ($p>0.05$), and for 4 weeks by 52% ($p>0.05$) in relation to the animals of control group without a treatment. Glycine showed the similar effect. In the open field test in 24 hour after the occlusion of LMCA in all experimental groups we revealed signified disturbances of behavioral reactions of rats. Beginning with the second week of post-reperfusion period we noted a relevant positive action of RU-1355 compound and glycine injection which exhibit the gradual normalization of behavioral reactions of the experimental animals. Behavioral reactions in the animal group “ischemia/reperfusion” did not restored.

Conclusions: RU-1355 compound in a course intravenous injection at dose 1.12 mg/kg per day on a model of 60 minute OLMCA with further reperfusion conduces the break of fast mechanisms of necrotic death, as well as reduces distant consequences of post-perfusion affections of the brain.