

Нейропротекторное и противосудорожное действие Церебролизина в эксперименте

Богачёва Т.Е., Калачёва А.Г., Гришина Т.Р., Громова О.А., Суракова Т.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Ивановская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново

Резюме. *Цель исследования.* Оценить противосудорожное и нейропротективное действия препарата Церебролизин у крыс. *Материал и методы.* Исследование проведено на 30 белых крысах-самцах, которые получали курсовое введение препарата Церебролизин. Модель первично-генерализованных судорог воспроизводилась однократным введением тиосемикарбазида. *Результаты и заключение.* Предварительное введение Церебролизина уменьшает тяжесть и длительность судорог, вызванных тиосемикарбазидом, увеличивает выживаемость животных. Исследуемый препарат оказывает нейропротективный эффект на клетки коры головного мозга в условиях ишемии.

Ключевые слова: Церебролизин, судороги, нейропротекция

Neuroprotective and anticonvulsant effects of Cerebrolysin in the experiment

Bogacheva T.E., Kalacheva A.G., Grishina T.R., Gromova O.A., Surakova T.V.
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ivanovo State Medical Academy»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Resume. *Purpose of the study.* Assess anticonvulsant and neuroprotective effects of Cerebrolysin in rats. *Material and methods.* The study was carried out on 30 white male rats, who received a course of Cerebrolysin. The model of primary-generalized convulsions was reproduced by a single administration of thiosemicarbazide. *Results and conclusion.* Preliminary introduction of Cerebrolysin reduces the severity and duration of seizures caused by thiosemicarbazide, increases the survival rate of animals. The test drug has a neuroprotective effect on the cells of the cerebral cortex under conditions of ischemia.

Keywords: Cerebrolysin, convulsions, neuroprotection

Автор, ответственный за переписку:

Богачева Татьяна Евгеньевна – к.м.н, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России; 153012, г. Иваново, пр. Шереметевский, д. 8; тел. +7 (4932) 41-65-25; e-mail: tatiana.boga4iova@yandex.ru

Церебролизин – препарат с доказанным нейротрофическим действием, используемый в клинической практике для восстановления неврологических функций пациентов с деменцией, перенёсших инсульт или черепно-мозговую травму (ЧМТ) [1, 4, 5]. Применение Церебролизина достоверно уменьшает неврологический дефицит [2, 5], улучшает когнитивные способности [6], снижает объём зоны инфаркта при инсульте [7]. Церебролизин обладает органоспецифическим мультимодальным действием на головной мозг, т. е. обеспечивает метаболическую регуляцию, нейропротекцию, функциональную нейромодуляцию и нейротрофическую активность [3, 6]. Церебролизин защищает нейроны от повреждающего действия лактацидоза, предотвращает образование свободных радикалов [8, 9], повышает выживаемость и предотвращает гибель нейронов в условиях гипоксии и ишемии, снижает повреждающее нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот (глутамата). Однако в литературе существуют разные мнения исследователей и клиницистов на возможность применения Церебролизина у больных при судорогах и эпилепсии. Поэтому актуальным является изучение противосудорожного эффекта препарата Церебролизин.

Цель исследования – изучить влияние препарата Церебролизин на выраженность и тяжесть течения первично-генерализованных судорог, вызванных тиосемикарбазидом, у крыс и оценить эффективность его противосудорожного и нейропротективного действия.

Материалы и методы

Исследование проведено на 30 белых крысах-самцах массой 200 г. Животные были разделены на 5 групп: первая группа ($n = 6$) – контроль-интактный; вторая группа ($n = 6$) – контроль с воспроизведением первично-генерализованных судорог; третья ($n = 6$), четвёртая ($n = 6$) и пятая ($n = 6$) группы животных получали препарат Церебролизин в дозе 2,5 мл/кг массы внутривентрикулярно в течение 18 дней. Для определения противосудорожных свойств веществ воспроизводят экспериментальные модели первично-генерализованной эпилепсии, включающие судороги, вызванные электрическим и химическим воздействием [4]. Нами в экспериментальных группах (второй и третьей) была воспроизведена модель судорог однократным введением внутривентрикулярно тиосемикарбазида (ТСК) в дозе 28 мг/кг; в четвёртой и пятой экспериментальных группах вводили внутривентрикулярно тиосемикарбазид

в дозах соответственно 10 и 20 мг/кг. При этом во всех группах регистрировалось латентное время до первого судорожного приступа, количество, характер судорог (вздрагивание, манежный бег, клонические судороги, тонико-клонические судороги с боковым положением, тоническая экстензия, тоническая экстензия, заканчивающаяся гибелью), и летальность в течение 90 мин. После одномоментной декапитации проводили патогистологическое исследование секционного материала (головной мозг) в группах, которым вводили тиосемикарбазид в максимальной дозе 28 мг/кг без Церебролизина и с предварительным курсовым введением исследуемого препарата.

Окрашивание микропрепаратов: гематоксилином и эозином. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6,0.

Результаты исследования

Результаты проведенного исследования показали, что у животных контрольной группы при введении тиосемикарбазида в указанной дозе в 100 % случаев наблюдались клонико-тонические судороги, проявляющиеся в виде вздрагивания, манежного бега, клонических судорог, тонико-клонических судорог с боковым положением, тонической экстензии. Летальность в этой группе животных составила 100%. В группах крыс, которым вводили Церебролизин в течение 18 дней, возникновение судорог не отмечалось. Курсовое введение препарата Церебролизин в указанной дозе на модели тиосемикарбазидовых судорог (доза ТСК максимальная 28 мг/кг) достоверно снизило тяжесть судорожных приступов (по признаку «вздрагивание») ($p = 0,003$) и уменьшило длительность судорожных приступов ($p = 0,005$) (рис. 1).

Летальность животных этой группы составила 83 %, тогда как в контрольной все животные погибли. Со-

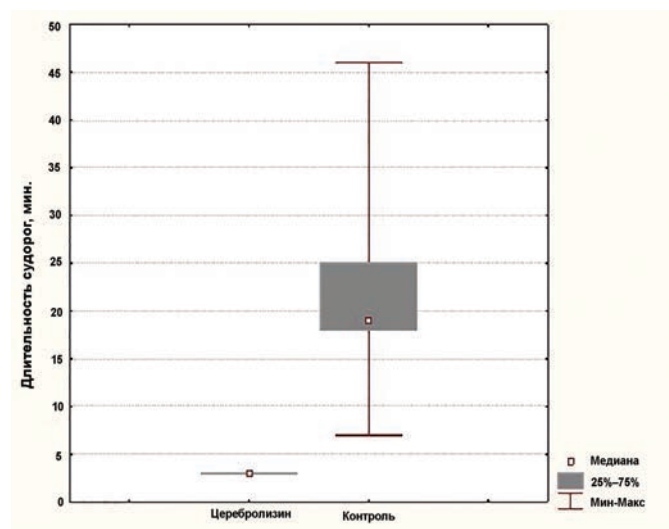


Рис. 1. Сравнительная продолжительность судорожных приступов

четание Церебролизина и ТСК в минимальной дозе 10 мг/кг вызвало менее выраженные судороги по длительности ($p = 0,002$), количеству приступов ($p = 0,04$) (рис. 2) и тяжести по признакам «клонические судороги» и «тоническая экстензия» ($p = 0,004$). Летальность крыс – 33 %. С увеличением дозы конвульсанта (ТСК 20 и 28 мг/кг) усилился его судорожный эффект, и в исследуемых группах уменьшилась выживаемость животных.

Но даже при высоких дозах конвульсанта Церебролизин оказывал защитное противосудорожное

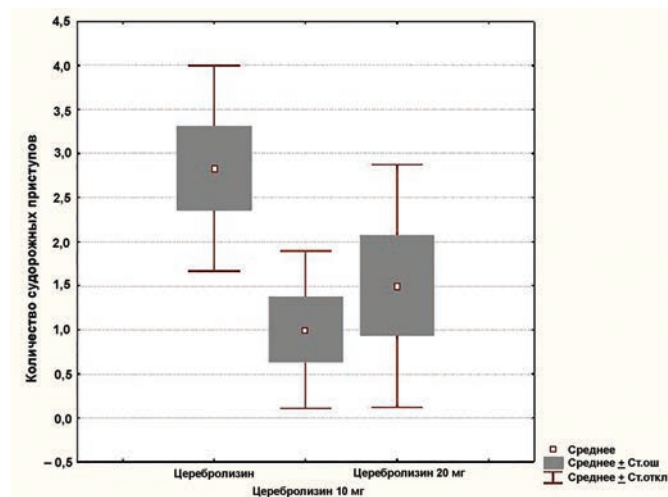


Рис. 2. Количество судорожных приступов в группах на различных дозах тиосемикарбазида

воздействие. Возникновение судорог при введении тиосемикарбазида связано с уменьшением содержания в мозге тормозного нейромедиатора ГАМК, вследствие снижения активности фермента декарбоксилазы глутаминовой кислоты, содержание возбуждающего нейромедиатора глутамата увеличивается. Установленные в настоящем исследовании противосудорожные эффекты Церебролизина обусловлены, по всей видимости, пептидным и аминокислотным составом препарата, который снижает повреждающее нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот (глутамата). Гистологическое исследование секционного материала головного мозга показало, что использованная модель первично-генерализованных судорог имела морфологическое подтверждение во всех случаях наблюдения (рис. 3). Выявлены признаки выраженных нарушений кровообращения на уровне микроциркуляторного русла, равномерно проявляющиеся в сером и в белом веществе полушарий переднего мозга. В капиллярах явления гемостаза характеризовались агрегацией эритроцитов с выраженным периваскулярным отёком нервной ткани, в коре полушарий выявлены мелкоочаговые периваскулярные кровоизлияния, отмечены ишемические повреждения нейроцитов. Импрегнация серебром зон головного мозга, содержащих проводящие пути, по-

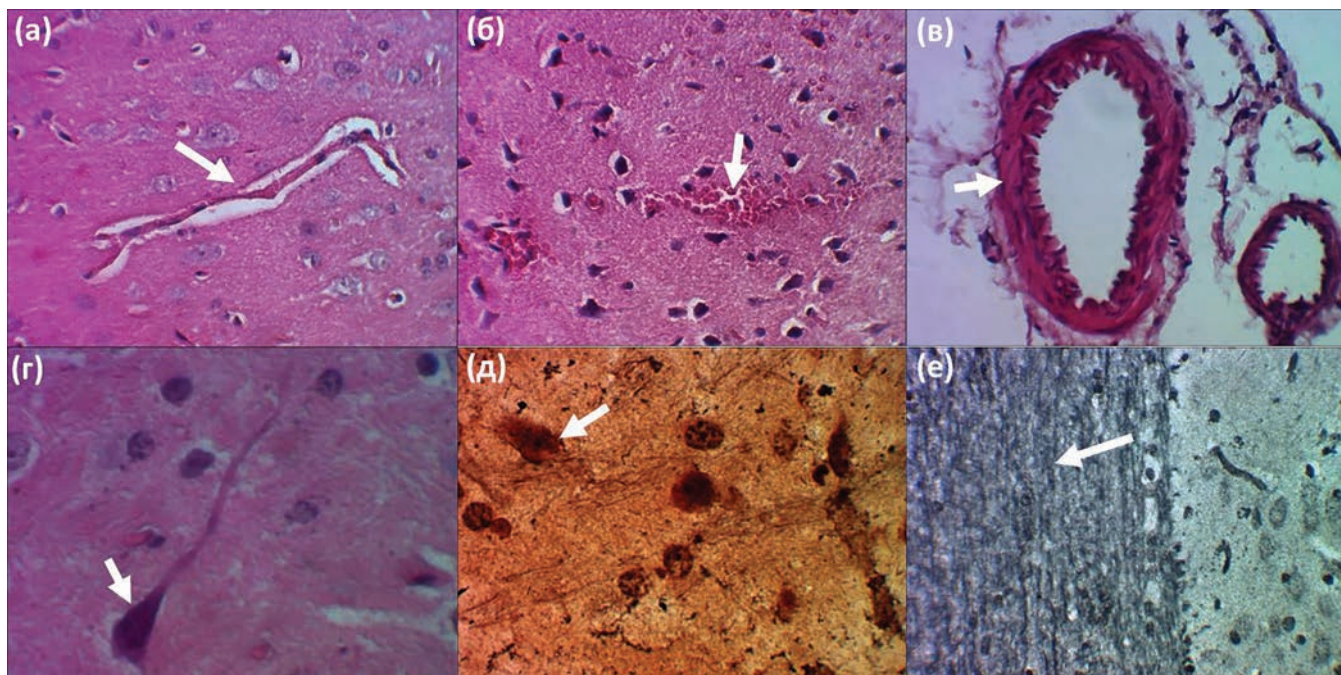


Рис. 3. Нейрогистологическое исследование тканей мозга в исследуемой модели судорог (2-я группа):

a — Агрегация эритроцитов, перикапиллярный отёк серого вещества коры переднего мозга. Выраженный периваскулярный и перипеллюлярный отёк нервной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 480$; *b* — Мелкоочаговые диапедзные кровоизлияния в пирамидном слое коры больших полушарий. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 480$; *в* — Спастическое состояние пимальной артерии. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 480$; *г* — Пирамидная нервная клетка коры с гомогенизированной цитоплазмой и набухшим аксоном. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 1200$; *д* — Плазмолитический поврежденный нейрон. Импрегнация серебром. Увеличение $\times 1200$; *e* — Комиссуральные волокна коры головного мозга имеют размытые контуры. Импрегнация серебром. Увеличение $\times 1200$

казала неравномерную окраску и нечёткость контуров нервных волокон. Все эти особенности гистологии указывают на выраженные повреждения морфологии и ишемизацию коры головного мозга (рис. 4).

Использование препарата Церебролизин минимизировало уровень ишемического повреждения нейроцитов. Значительная часть нейроцитов коры и подкорковых ядер не имела структурных повреждений. Ишемические повреждения нейронов характеризовались очаговым

хроматолизом единичных пирамидных клеток и набуханием нейрональных аксонов, что является классическим нейроморфологическим критерием обратимых изменений. Макроглиальная реакция нервной ткани была минимальной и выражалась слабым отёком периартериальных астроцитов. Импрегнация серебром проводящих двигательных путей головного мозга в большинстве наблюдений демонстрирует сохранность миелиновых оболочек нервных волокон, которые имели чёткие контуры.

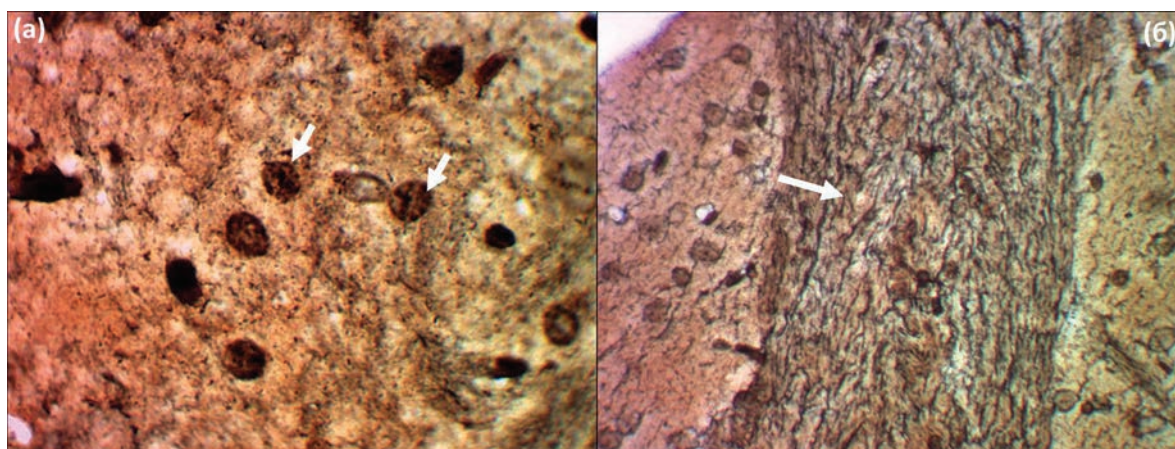


Рис. 4. Нейрогистологические оценки эффективности применения Церебролизина на модели судорог (3-я группа):

a — В большинстве нейроцитов сохранено ядро и грануляции Ниссля. Импрегнация серебром. Увеличение $\times 1200$; *b* — Чёткие контрастированные контуры комиссуральных волокон коры головного мозга. Импрегнация серебром. Увеличение $\times 1200$

Морфометрический анализ указывает, что в группе с Церебролизином количество повреждённых нервных клеток коры составило 20,5 %, тогда как в группе контроля количество повреждённых клеток составило 49,8 % при достоверных морфологических признаках гибели нейроцитов.

Таким образом, была воспроизведена модель тио-семикарбазидовых судорог в 100% случаев. Курсовое введение Церебролизина не вызывает развитие судорог.

Предварительное введение Церебролизина уменьшает тяжесть и длительность судорог, вызванных тио-семикарбазидом, увеличивает выживаемость животных. С уменьшением дозы конвульсанта усиливается противосудорожный эффект Церебролизина. Исследуемый препарат оказывает нейропротективный эффект на клетки коры головного мозга в условиях ишемии, ассоциированной с тио-семикарбазидной моделью судорог, обеспечивая сохранность нейроцитов.

Литература

1. Громова О.А., Пронин А.В., Торшин И.Ю. и др. Нейротрофический и антиоксидантный потенциал нейропептидов и микроэлементов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; 7 (4): 92–100.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. Пептидный состав церебролизина как основа молекулярных механизмов действия и клинической эффективности препарата. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2014; 2: 27–36.
3. Ижбульдина Г.И. Изменения системного гомеостаза и свободно-радикального окисления липидов в острой стадии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2012; 112: 3: 31–37.
4. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944с.
5. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО 2012; 684.
6. Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Буренчев Д.В., Кичук И.В., Творогова Т.В., Боцына А.Ю., Смычков А.С., Кербиков О.В., Меслер Х., Новак П., Скворцов В.И. Влияние церебролизина в дозе 50 мл на морфометрическую картину очага поражения головного мозга при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2010; 110: 12: 34–37.
7. Chen C., Wei S., Tsaia S., Chen X., Cho D. Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Br J Neurosurg*. 2013; 27: 6: 803–807.
8. Georgy G., Nassar N., Mansour H., Abdallah D. Cerebrolysin Ameliorates Cognitive Deficits in Type III Diabetic Rats. *PLoS One*. 2013; 8: 6: 64847.
9. Vazquez-Roque R., Ubhi K., Masliah E., Flores G. Chronic cerebrolysin administration attenuates neuronal abnormalities in the basolateral amygdala induced by neonatal ventral hippocampus lesion in the rat. *Synapse* 2014; 68: 1: 31–8.