

УДК 615.1:612.824+616.12-008.331+616-092.9

Աֆորագուլի ազդեցությունը ուղեղային հյուսվածքի վրա լոկալ իշեմիայի պայմաններում

Մ.Գ. Բալասանյան ¹, Ք.Բ. Ալիխանյան ², Ա.Ս. Կանայան ³,
Ա.Գ. Մխիթարյան ⁴

¹Մ.Հերացու անվ. ԵՊԲՀ, ֆարմակոլոգիայի ամբիոն

² Մ.Հերացու անվ. ԵՊԲՀ, կլինիկական ֆարմակոլոգիայի ամբիոն

³“Հերացի” թիվ 1 հիվանդանոցային համալիրի

կլինիկական պաթոլոգիայի լաբորատորիա

⁴“Սուրացան” համալսարանական հիվանդանոցի

կլինիկական պաթոլոգիայի լաբորատորիա

0025, Կորյունի փ., 2

Բանալի բառեր. լոկալ իշեմիայի նոր մոդել, աֆորագուլ, նյարդապաշտպան ազդեցություն, հյուսվածաբանություն

Ինսուլտը կյանքին սպառնացող ամենալայն տարածում գտած նյարդաբանական հիվանդություններից է, որը բնակչության մահացության պատճառների մեջ երրորդ տեղն է զբաղեցնում և տնտեսապես զարգացած երկրներում հանդիսանում է լուրջ երկարաժամկետ անդամալուծության զարգացման առաջատար պատճառ [21, 31]:

Վերջին 15-20 տարիների ընթացքում ինսուլտի բուժման ժամանակակից մոտեցումներից մեկն է հանդիսանում նյարդապաշտպանությունը՝ իշեմիկ հյուսվածքի պաշտպանումը, մեռուկացված օջախի սահմանափակումը, ռեպերֆուզիոն թերապիայի ժամանակային պատուհանի երկարացումը կամ հետիշեմիկ ռեպերֆուզիոն վնասման կամ բորբոքման նվազեցումը: Այս ամենը հիմնվում է այն փաստի վրա, որ մինչդեռ մեռուկացված ուղեղային հյուսվածքը (միջուկը) անդարձելիորեն վնասված է, նրան շրջապատող հյուսվածքը (պենումրա), թերևս ընդունակ է առողջացման, եթե դրա համար հնարավորինս արագ և ճիշտ պայմաններ ստեղծվեն: Նյարդապաշտպան դեղի բուն էությունը կայանում է նրանում, որ այն, տրվելով ինսուլտից անմիջապես հետո, ընդունակ է պաշտպանելու պենումրան զարգացող վնասումից [17]:

Փորձարարական կենդանիների մոտ սուր իշեմիկ կաթվածից հետո գլխուղեղում զարգացող կենսաքիմիական մեխանիզմների ուսումնասիրումը վկայում է դրդիչ ամինաթթվային նեյրոմեդիատորի՝ գլուտամատի և ասպարտատի չափից ավելի ձերբագատման մասին, ինչն էլ նպաստում է էքսայտոտոքսիկ ներբջջային կալցիումի քանակության շատացման [20]: Այնուհանդերձ, մինչ օրս ոչ մի կլինիկորեն արդյունավետ գլուտամատային ներհակորդ չի սինթեզվել արդյունավետության բացակայության կամ ծայրամասային թունավորության պատճառով [14]: Բայց ակնհայտ է, որ էքսայտոտոքսիկ գործընթացը կախված է դրդիչ և արգելակիչ մեխանիզմների հաշվեկշռից [20]: Ինչպես հայտնի է, ԳԱԿԹ-ը նյարդային համակարգի հիմնական արգելակիչ գրգռափոխանցիչն է [18]: ԳԱԿԹ-երգիկ նյարդապաշտպանությունն ապացուցված է տարբեր մակարդակներով բջջային մակարդակով ԳԱԿԹ-ը մեծացնում է քլորային մղանցքների անցանելիությունը [24], ընկճում է ապաբևեռացումը և կանխում պոտենցիալ կախյալ կալցիումական մղանցքների բացումը [23]: Նման տեսակի ընկճումը նվազեցնում է իշեմիզացված նեյրոնների մետաբոլիկ պահանջները: Բացի դրանից, այն նյարդաթելերը, որոնք արտադրում են ԳԱԿԹ, ավելի կայուն են իշեմիայով կամ NMDA խթանված նյարդաթունայնությանը: Ինչպես նաև, ԳԱԿԹ օժտված է ուղեղանոթային ակտիվությամբ, ինչն առաջին անգամ հայտնաբերվել է պրոֆեսոր Ս.Ն. Միրզոյանի և ակադեմիկոս Վ.Պ. Շակոբյանի կողմից [22], իսկ այնուհետև հաստատվել աշխարհի շատ այլ լաբորատորիաներում [1; 8, 16]: Այսպիսով, դեղաբանական նյարդապաշտպան մոտեցումներից մեկը կարող է հանդիսանալ արգելակիչ ԳԱԿԹ-երգիկ համակարգի ակտիվացումը:

Այս տեսանկյունից, որոնելով արդյունավետ նյարդապաշտպան հատկությամբ օժտված միացություն, նախընտրեցինք լոկալ իշեմիայի պայմաններում ուսումնասիրել Ռուսաստանի Դաշնության Դեղաբանության ազգային ինստիտուտում սինթեզված [8] ԳԱԿԹ-Ա ընկալիչների թաղանթային մոդուլյատոր, ընտրողական տազնապամարիչ նոր օրիգինալ դեղ աֆորազոլը: Այս դեղի ընտրությունը պայմանավորված է հետևյալ փաստերով՝ նախ աֆորազոլը մեծացնում է ԳԱԿԹ-երգիկ գրգռափոխանցումը [28], բացի դա, այն ընկճում է գլխուղեղի նյարդաթելերում NO-սինթետազայի միջոցով սինթեզվող ազոտի օքսիդի արտադրությունը [26], նվազեցնում է թթվածնի ակտիվ ձևերի արտադրությունը [25]: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ աֆորազոլն օժտված է մեմբրանոտրոպիկ հատկությամբ՝ ինակտիվացնելով կալցիումի ներհոսքի ակտիվացումը [26]: Եվ վերջապես, աֆորազոլը լավացնում է ուղեղային արյունահոսքը [27]:

Նյարդապաշտպան դեղերի ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ չնայած նրանց արդյունավետությանը փորձարարական և նախակլինիկական փորձարկումներում, կլինիկական փորձարկումները հիմնականում մատնվում էին անհաջողության [19]: Եվ պարզվեց, որ կան մի շարք դժվարություններ, որոնք ի հայտ են գալիս այն դեպքերում, երբ ցանկանում են նյարդապաշտպան թերապիայի հետազոտությունները կենդանիներից փոխանցել մարդկանց վրա: Ի տարբերություն կենդանական մոդելի, որտեղ սովորաբար միջին ուղեղային զարկերակի (ՄՈԻԶ) օկլյուզիան իրականացվում է երիտասարդ առողջ կենդանիների մոտ ընդհանուր անզգայացմամբ՝ խստորեն վերահսկված ջերմաստիճանի, արյան ճնշման, օքսիգենացման և այլն պայմաններում [13], ինսուլտով հիվանդները հիմնականում ունենում են բազմաթիվ գուգորդող խանգարումներ, որ կարող են ազդել հիվանդության կանխատեսման վրա [15]՝ ներառյալ կրկնվող իշեմիան, աղքատ կոլատերալ արյան շրջանառությունը կամ նախկին կաթվածները: Ահա թե ինչու փորձարարական գիտության կարևոր նպատակներից մեկն է հանդիսանում ստեղծել այնպիսի նոր լոկալ իշեմիայի մոդել, որն ավելի ճշգրտորեն կարտացոլի ինսուլտի կլինիկական պատկերը, երբ սուր իշեմիկ խանգարումները զարգանում են ուղեղային հյուսվածքի քրոնիկ իշեմիզացման պայմաններում:

Լավ հայտնի է, որ ինսուլտի ռիսկի գործոնների մեջ ներառված է նաև ֆիզիկական ինակտիվությունը: Վ. Հակոբյանի և այլն հետազոտությունների համաձայն հիպոկիներգիայի փորձարարական մոդելի պայմաններում ուղեղային հյուսվածքում զարգանում են գլոբալ քրոնիկ իշեմիզացմանը բնորոշ խանգարումներ. ուղեղային արյունահոսքի վատթարացում [2], ուղեղային հյուսվածքում և անոթներում կենսաքիմիական և ախտաբանական կառուցվածքային շեղումներ [1,5, 10], կենդանիների վարքագծային փոփոխություններ [11], մեծանում է ներքջային կալցիումը [7], խթանվում է ազատ ռադիկալային կասկադը [6], ակտիվանում է լիպիդային պերօքսիդացումը [6], զարգանում են ԳԱԿԹ-երգիկ համակարգի փոփոխություններ գլխուղեղում [3]:

Ելնելով վերոնշյալից, մենք առաջարկում ենք լոկալ իշեմիայի նոր մոդել՝ ՄՈԻԶ-ի օկլյուզիայի համակցումը հիպոկիներգիայի հետ, որտեղ լոկալ իշեմիկ փոփոխությունները զարգանում են ֆիզիկական ինակտիվությամբ խթանված ուղեղային հյուսվածքի քրոնիկ իշեմիզացման պայմաններում:

Այսպիսով, հաշվի առնելով վերոնշյալ բոլոր հանգամանքները, մեր հետազոտության նպատակն է հանդիսացել ուսումնասիրել աֆոբազոլի նյարդապաշտպան ազդեցությունները լոկալ իշեմիայի փորձարարական երկու մոդելների պայմաններում, որտեղ առաջին մոդելը

ՄՈՒԶ-ի օկյուզիայի հայտնի մոդելն է ըստ Տամուրա և ուրիշների [29] և երկրորդը նոր փորձարարական մոդելն է, որտեղ հիպոկլինեզիան համակցված է ՄՈՒԶ-ի օկյուզիայի հետ, ինչն ավելի մոտ է կլինիկական կաթվածին և բարձրացնում է լաբորատոր հետազոտությունների նշանակելիությունը և արդյունքում ստացված տվյալները կարող են մեծացնել աֆորագուլի կլինիկական կիրառումը:

Նյութը և մեթոդները

Երիտասարդ 200 – 250 գ հասուն սպիտակ անցեղ արու առնետներ 3 օր ադապտացվելու համար պահվել են առնետների համար նախատեսված վանդակներում՝ ամենօրյա լուսային ռեժիմի և անսահմանափակ կերակրի ու ջրի առկայության պայմաններում:

Տեղային իշեմիայի նոր մոդելն իրականացվել է ՄՈՒԶ-ի օկյուզիայի և հիպոկլինեզիայի համակցմամբ: Որպես հիպոկլինեզիայի փորձարարական մոդել կիրառվել է Ֆյոդորովի մոդելը [12]: Փորձարարական խմբի բոլոր կենդանիներն առանձին տեղավորվել են անհատական նեղ պլեքսիզլասից պատրաստված լավ օդափոխվող վանդակներում 15 օրերի ընթացքում:

Որպես լոկալ իշեմիայի մոդել ընտրվել է առնետների մոտ ՄՈՒԶ-ի կապումը, քանի որ ՄՈՒԶ-ի օկյուզիան նպաստում է իշեմիկ փոփոխությունների զարգացմանը, որոնք շատ նման են ուղեղանոթային մեծամասն խանգարումների կլինիկական դրսևորումների և առաջացնում են ոչ միայն կեղևային կառուցվածքի, այլ նաև սուբկորտիկալ կառույցների արյունամատակարարման վատթարացում: Մեր տեխնիկան [30] հանդիսացել է Տամուրայի և այլոց մեթոդի մոդիֆիկացիան [29]:

Փորձարարական կենդանիները 15-օրյա հիպոկլինեզիայից հետո ընդհանուր անզգայացման են ենթարկվել քլորալ հիդրատով (400 մգ/կգ, ն.ո.): Բավարար անզգայացման պայմաններում մանրադիտակի օգնությամբ կատարվել է ձախ ՄՈՒԶ-ի կապում նեյլոնե թելով: Համաձայն Թոփչյանի և այլն [30] առաջարկված մոդիֆիկացիայի կապումն իրականացվել է ձախ ուղեղային զարկերակի հիմքում: ՄՈՒԶ-ի պրոքսիմալ կապումն առաջացնում է ուղեղային կեղևի և caudate putamen-ի դասական ինֆարկտ [29], մինչդեռ տվյալ անոթի դիստալ օկյուզիայի դեպքում զարգացած ինֆարկտը սահմանափակվում է նեոկորտեքսով:

Աֆորագուլի նյարդապաշտպան հատկություններն ուսումնասիրվել են ՄՈՒԶ-ի կապումից անմիջապես հետո դեղի ներմուծմամբ: ՄՈՒԶ-ի կայուն օկյուզիան իրականացվել է քառասուն առնետների

մոտ, որոնք բաժանվել են 4 խմբերի (10 առնետ ամեն խմբում) և ամեն խումբ՝ ենթախմբերի (5 առնետ ամեն ենթախմբում): A1) ստուգիչ առնետների խումբ ՄՈՒԶ-ի կապումից 6 օր հետո, A2) փորձարակական առնետների խումբ, որոնք ստացել են աֆորագոլ ՄՈՒԶ-ի կապելուց հետո 6 օր շարունակ, B1) ստուգիչ առնետների խումբ ՄՈՒԶ-ի կապումից 12 օր հետո, B2) փորձարակական առնետների խումբ, որոնք ստացել են աֆորագոլ ՄՈՒԶ-ը կապելուց հետո 12 օր շարունակ, C1) հիպոկլինետիկ առնետների խումբ ՄՈՒԶ-ի կապումից 6 օր հետո, C2) փորձարակական հիպոկլինետիկ առնետների խումբ, որոնք ստացել են աֆորագոլ ՄՈՒԶ-ը կապելուց հետո 6 օր շարունակ, D1) հիպոկլինետիկ առնետների խումբ ՄՈՒԶ-ի կապումից 12 օր հետո, D2) փորձարակական հիպոկլինետիկ առնետների խումբ, որոնք ստացել են աֆորագոլ ՄՈՒԶ-ը կապելուց հետո 12 օր շարունակ:

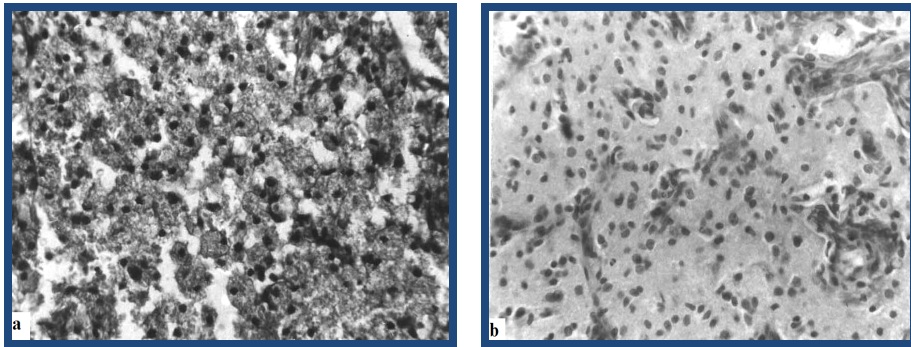
Փորձարարական խմբի բոլոր առնետները ստացել են աֆորագոլ օրական երկու անգամ, 5 մգ/կգ, ներորովայնային:

Փորձերի վերջում բոլոր առնետները սպանվել են, գլխուղեղները հեռացվել և հյուսվածաբանական քննությունն իրականացվել է ՄՈՒԶ-ի կապումից 6 և 12 օրերից հետո, համապատասխանաբար:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

Գլխուղեղի իշեմիկ ախտահարման պայմաններում ուսումնասիրվել է աֆորագոլի պաշտպանիչ ազդեցությունը: Համաձայն նախորդ հետազոտությունների [4] իշեմիկ օջախի ամբողջական կազմավորումը տեղի է ունենում ՄՈՒԶ-ի կապումից հետո 6-րդ օրը: Այդ իսկ պատճառով առողջ և հիպոկլինետիկ առնետների մոտ լոկալ իշեմիայի պայմաններում աֆորագոլի ազդեցություններն ուսումնասիրվել են ՄՈՒԶ-ի օկլյուզիայից ինչպես 6 օր, այնպես էլ ավելի հեռավոր ժամկետներում՝ իշեմիայից 12 օր հետո:

Համաձայն ստացված տվյալների, ՄՈՒԶ-ի օկլյուզիայից 6 օր հետո, որն իրականացվել է առողջ առնետների մոտ (առանց հիպոկլինետիկայի), լոկալ իշեմիան զուգորդվել է СРu տոտալ իշեմիկ նեկրոզով, բազմաթիվ նեյտրոֆիլների կուտակումներով, մասիվ գլխալ սպիներով, ֆոկալ արյունազեղումներով (նկ. 1a,b): Նկատվել են հիպերքրոմատուլիզիս, պիկնոզ, նեյրոնների իշեմիկ հոմոգենիզացման փոփոխություններ: 6 օր աֆորագոլ ստացած առնետների գլխուղեղների հյուսվածաբանական քննությունը ցույց է տվել սուբարախնդիալ այտուցի նվազում և մակրոֆագալ ռեակցիան արտահայտված է եղել առանց գլխուղեղի հյուսվածքի ինֆիլտրացիայի:

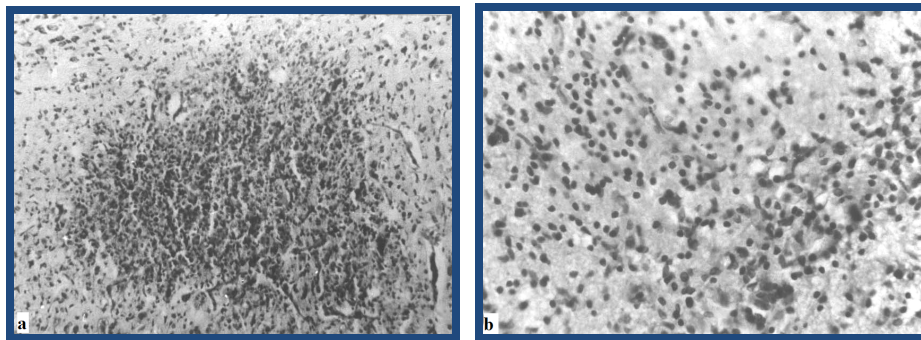


Նկար 1. Լոկալ իշեմիայի պայմաններում աֆորագոլի ազդեցությունները առնետների գլխուղեղի վրա (ՄՈՒԶ-ի կապումից 6 օր հետո)

a) իշեմիկ հատվածը ինտենսիվ մակրոֆագալ ռեակցիայով (առանց աֆորագոլի), հեմատոքսիլին-էոզին, x 400

b) իշեմիկ օջախի ռեվասկուլարիզացիան միջին մակրոֆագալ ռեակցիայով (աֆորագոլի ազդեցության տակ), հեմատոքսիլին-էոզին, x 400

ՄՈՒԶ-ի կապումից 12 օր հետո դիտվել են տարբեր չափերի գլխալ սպիներ, մակրոֆագալ ինֆիլտրացիան նեկրոզված СРu-ում ավելի արտահայտված էր բուժում չստացած առնետների մոտ (նկ. 2a), սակայն աֆորագոլի ներարկումը 12 օրերի ընթացքում բերեց հետևյալ փոփոխությունների (նկ. 2 b):



Նկար 2. Լոկալ իշեմիայի պայմաններում աֆորագոլի ազդեցությունները առնետների գլխուղեղի վրա (ՄՈՒԶ-ի կապումից 12 օր հետո)

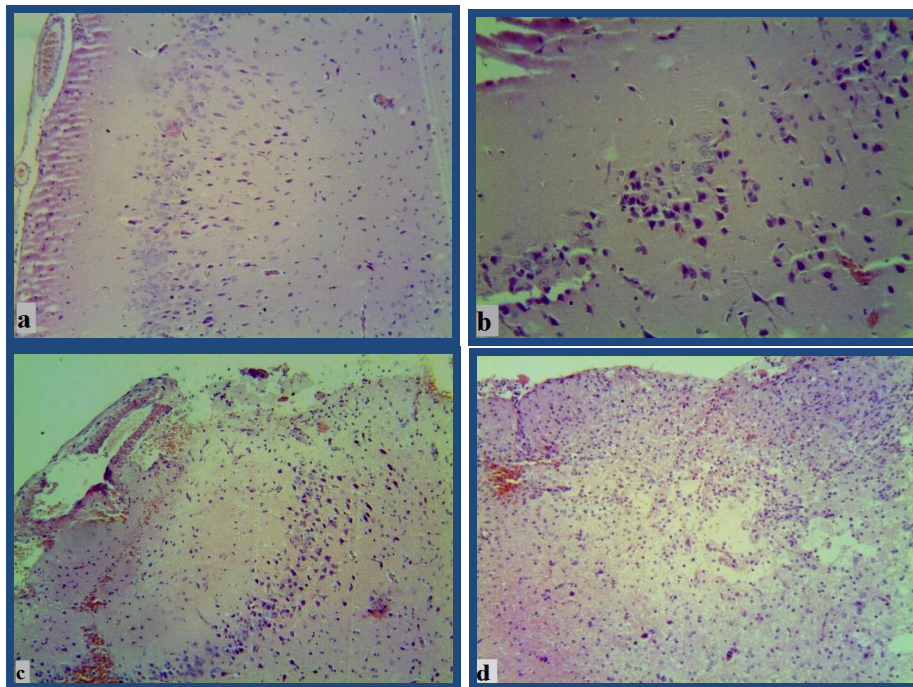
a) մասիվ գլխալ սպիներ առնետների գլխուղեղի հյուսվածքում (առանց աֆորագոլի), հեմատոքսիլին-էոզին, x 100

b) թույլ արտահայտված մակրոֆագալ ռեակցիա (աֆորագոլի ազդեցության տակ), հեմատոքսիլին-էոզին, x 100

Առնետների գլխուղեղների մորֆոլոգիական հետազոտությունները 15-օրյա հիպոկլինեզիայի հետ համակցված լոկալ իշեմիայի նոր

մոդելի պայմաններում ցույց տվեցին, որ դեղ չստացած առնետների մոտ հայտնաբերվել են լամինար նեյրոնալ նեկրոզի մեծ օջախներ կեղևի պանկորտիկալ նեկրոզի հետ մեկտեղ, իսկ հիպոկամպում՝ նեյրոնալ նեկրոզի հատվածներ: Առկա են եղել նաև սպիտակ նյութի ռեակտիվ գլիալ պրոլիֆերացիայի օջախներ (նկ. 3a,b):

Հետազոտության արդյունքները վկայեցին աֆոբազոլի նյարդապաշտպան ազդեցությունների մասին: Աֆոբազոլի ազդեցության տակ նկատվել են գլխուղեղի կեղևի լամինար նեկրոզի կարճ հատվածներ պանկորտիկալ նեկրոզի եզակի հատվածների հետ մեկտեղ: Հիպոկամպում փոփոխված նեյրոններ չեն հայտնաբերվել: Առկա է եղել սպիտակ նյութում գլիայի ֆոկալ պրոլիֆերացիա (նկ. 3c,d): Կարևոր է նշել, որ ՄՈՒԶ-ի կապումից հետո 6 օր շարունակ աֆոբազոլ ստացած փորձարարական խմբի առնետների մոտ ինֆարկտի օջախի չափերը եղել են շատ ավելի փոքր, քան ստուգիչ խմբի մոտ, ովքեր չեն ստացել աֆոբազոլ:



Նկար 3. Աֆոբազոլի ազդեցություններն առնետների գլխուղեղի վրա լուկալ իշեմիայի համակցված մոդելի պայմաններում (հիպոկլինեզիա 15 օր + ՄՈՒԶ-ի կապումից 6 օր հետո)

a) առնետների գլխուղեղի կեղևի լամինար նեկրոզ (առանց աֆոբազոլի), հեմատոքսիլին-էոզին, x 100

b) գլխուղեղի կեղևի պանկորտիկալ նեկրոզի օջախներ (առանց աֆոբազոլի), հեմատոքսիլին- էոզին, x 200

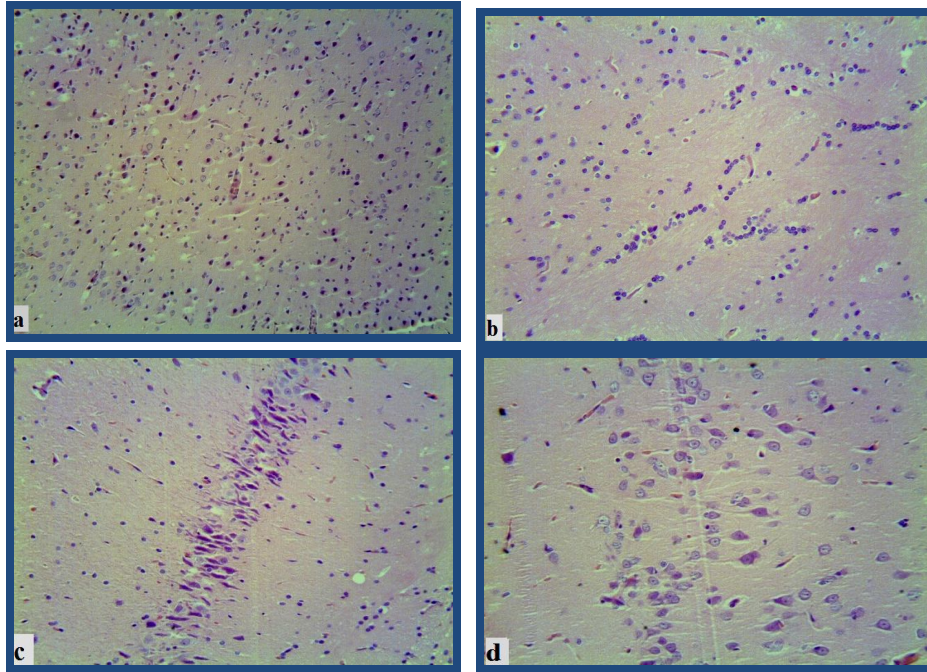
c) առնետների գլխուղեղի կեղևի լամինար նեկրոզ կարճ հատվածներ (աֆոբազոլի ազդեցության տակ), հեմատոքսիլին- էոզին, x 100

d) գլխուղեղի կեղևի եզակի պանկորտիկալ նեկրոզի օջախներ (աֆոբազոլի ազդեցության տակ), հեմատոքսիլին- էոզին, x 100

ՄՈԻԶ-ի կապումից 12 օր հետո առնետների գլխուղեղի մորֆոլոգիական հետազոտությունները ցույց տվեցին գլխուղեղի սպիտակ նյութի ռեակտիվ գլիոզի մեծ հատվածներ, ինչպես նաև գլխուղեղի կեղևի լամինար կորտիկալ նեկրոզ պանկորտիկալ նեկրոզի բազմաթիվ օջախների հետ մեկտեղ (նկ. 4a,b): Հիպոկամպում առկա էին նեյրոնալ բջիջների ֆոկալ նեկրոզի փոփոխություններ: Անոթների մեծամասնությունը լայնացած է եղել դիապեդեզային արյունազեղմամբ (նկ. 4c): Հետաքրքրական է, որ ՄՈԻԶ-ի կապումից հետո 12 օր աֆոբազոլ ստացած առնետների գլխուղեղի կեղևի կառուցվածքային և նեյրոնալ բաղադրությունը լավ պահպանված է եղել, նկատվել են միայն աննշան լամինար կորտիկալ նեկրոզ և նեյրոնալ բջիջների եզակի պանկորտիկալ նեկրոզի օջախներ (նկ. 4d): Սպիտակ նյութում առկա էր նաև ռեակտիվ գլիալ հիպերպլազիա: ՄՈԻԶ-ի կապումից հետո 12 օր շարունակ աֆոբազոլ ստացած առնետների մոտ ինֆարկտի օջախն ավելի փոքր էր, քան աֆոբազոլ չստացած առնետների ինֆարկտի օջախը:

Այսպիսով, ստացված տվյալները վկայում են, որ աֆոբազոլը, որը մեծացնում էր ԳԱԿԹ-երգիկ գրգռափոխանցումը, կանխում է ԳԱԿԹ ընկալիչների թաղանթկախյալ փոփոխությունները, ակնհայտորեն դրսևորում է նյարդապաշտպան ազդեցություն ոչ միայն առողջ առնետների ՄՈԻԶ-ի կապման մոդելում, այլ նաև լոկալ իշեմիայի նոր մոդելում, որտեղ ՄՈԻԶ-ի կապումն իրականացվում էր շարժողական ակտիվության սահմանափակման արդյունքում զարգացած ուղեղային հյուսվածքի քրոնիկ իշեմիզացման ֆոնի վրա: Աֆոբազոլի նյարդապաշտպան ազդեցությունը նոր մոդելի պայմաններում ապացուցվում է նաև նրա ունակությամբ սահմանափակելու իշեմիկ օջախի չափերը, ինչպես նաև վերականգնելու ուղեղի փոփոխված կառուցվածքը:

Այս մոդելի կիրառումը հնարավորություն է տալիս դեղերն ուսումնասիրել լոկալ իշեմիայի այնպիսի պայմաններում, որոնք ավելի մոտ են իշեմիկ կաթվածի կլինիկական պայմաններին: Այս առաջարկվող մոդելի օգնությամբ մենք նվազեցնում ենք մի շարք օբյեկտիվ պատճառների թիվը, որոնք հաճախ պատճառ են հանդիսանում մեծամասն նյարդապաշտպան դեղերի կլինիկական փորձարկման ձախողումների: Այս մոդելի օգնությամբ մենք ապահովում ենք ուղեղային



Նկար 4. Աֆորագոլի ազդեցություններն առնետների գլխուղեղի վրա լոկալ իշեմիայի համակցված մոդելի պայմաններում (հիպոկլինեզիա 15 օր + ՄՈՒԶ-ի կապումից 12 օր հետո)

- a) առնետների գլխուղեղի կեղևի լամինար նեկրոզ պանկրատիկալ նեկրոզի օջախների հետ մեկտեղ (առանց աֆորագոլի), հեմատոքսիլին-էոզին, $\times 100$
- b) գլխուղեղի սպիտակ նյութի ռեակտիվ գլիոզի օջախներ (առանց աֆորագոլի), հեմատոքսիլին-էոզին, $\times 100$
- c) նեյրոնալ նեկրոզ հիպոկլամպում (առանց աֆորագոլի), հեմատոքսիլին-էոզին, $\times 100$
- d) առնետների գլխուղեղի կեղևի նեյրոնների լամինար նեկրոզի եզակի օջախներ (աֆորագոլի ազդեցության տակ), հեմատոքսիլին-էոզին, $\times 200$

արյունահոսքի վատթարացման, կենսաքիմիական և հյուսվածաբանական փոփոխությունների զարգացումը, ներբջջային կալցիումի գերքանակությունը, ազատ ռադիկալային կասկադի խթանումը, լիպիդային պերօքսիդացման ինտենսիֆիկացիան, ԳԱԿԹ-երգիկ համակարգի խանգարումները և այլն, որոնք հաճախ շատ ավելի վաղ են զարգանում ինսուլտով հիվանդների մոտ, քան բուն ինսուլտը: Այսպիսով, համաձայն վերոնշյալի, մեծանում է փորձարարական տվյալների հավաստելիությունը կլինիկական ինսուլտի նկատմամբ:

Поступила 08.05.13

Effects of afobazole on brain tissue under conditions of local ischemia

M.G. Balasanyan, K.B. Alikhanyan, A.S. Kanayan, A.G. Mkhitarian

The aim of our investigation was to study the neuroprotective effects of afobazole in two experimental models of local cerebral ischemia: occlusion of middle cerebral artery (MCA) of healthy rats and a new experimental model of local cerebral ischemia, where MCA occlusion was performed in rats after 15-days' hypokinesia, which is more relevant to clinical stroke.

The data obtained have shown that local ischemia caused in healthy rats was accompanied by total ischemic necrosis of CPu, accumulation of many neutrophils, massive glial scars, focal hemorrhages, which were more significant after 12 days of MCA occlusion compared with the 6th day of MCA ligation. Histopathological analysis of brain of rats treated with afobazole (twice daily, 5 mg/kg, i.p.) during 6 and 12 days showed diminished subarachnoidal edema and macrophagal reaction, manifested without infiltration of brain tissue.

Under the condition of the new model of local ischemia the mentioned above changes were more significant: after 6 days of MCA occlusion large areas of laminar neuronal necrosis in cortex (after 12 days of MCA occlusion were mentioned multiple areas of pancortical necrosis), foci of reactive glial proliferation in white substance of hypokinetic rat brains were observed. Under the influence of afobazole short areas of laminar necrosis of brain cortex and single areas of pancortical necrosis were found, the structure and neuronal content of brain cortex in rats were safe. Afobazole showed also ability to limit the size of ischemic zone after 6 and 12 days of MCA occlusion.

Thus, afobazole evidently displays neuroprotective effect both in the model of MCA occlusion in healthy rats and in the new model of local ischemia, where the ligation of MCA is performed under the chronic ischemization of brain tissue caused by limitation of movement activity. It opens new possibilities for afobazole as a potent neuroprotective agent for the treatment of stroke.

Влияние афобазола на мозговую ткань в условиях локальной ишемии

М.Г. Баласанян, К.Б. Алиханян, А.С. Канаян, А.Г. Мхитарян

Целью данного исследования явилось изучение нейропротективных свойств афобазола в двух моделях локальной ишемии мозга: в модели перевязки средней мозговой артерии (СМА) у здоровых крыс и в новой экспериментальной модели локальной церебральной ишемии, где перевязка СМА осуществлялась у крыс после 15-дневной гипокинезии, что больше соответствует клиническому инсульту.

Полученные результаты показали, что локальная ишемия, вызванная у здоровых крыс, сопровождалась тотальным ишемическим некрозом области СРи, накоплением большого количества нейтрофилов, массивными глиальными рубцами, фокальными кровоизлияниями, которые были выражены больше на 12-й день после окклюзии СМА по сравнению с 6-м днем после перевязки СМА. Патогистологическим исследованием мозга крыс, получавших афобазол (2 раза в день, 5 мг/кг, в/б) в течение 6 и 12 дней, было выявлено, что субарахноидальный отек уменьшился, а макрофагальная реакция была выражена без инфильтрации мозговой ткани.

В условиях новой модели локальной ишемии вышеуказанные изменения были намного выраженными: в мозговой ткани гипокинетических крыс на 6-й день после перевязки СМА описывались большие очаги ламинарного нейронального некроза коры (на 12-й день после перевязки СМА отмечались многочисленные очаги панкортикального некроза), очаги реактивной глиальной пролиферации белого вещества. Под воздействием афобазола отмечались короткие участки ламинарного некроза коры головного мозга и единичные участки панкортикального некроза, структура и нейрональный состав коры головного мозга крыс были хорошо сохранены. Афобазол также проявил свойство ограничивать размеры ишемического участка после 6 и 12 дней окклюзии СМА.

Таким образом, афобазол проявляет выраженный нейропротективный эффект как у здоровых крыс после перевязки СМА, также и в модели новой локальной ишемии, где перевязка СМА осуществлялась в условиях хронически ишемизированного мозга, вызванного ограничением физической двигательной активности крыс. Это открывает новые возможности для применения афобазола как сильного нейропротективного препарата для лечения инсульта.

Գրականություն

1. *Акопян В.П.* Участие системы ГАМК в адаптационной перестройке мозгового кровообращения в условиях гипокинезии. Экспер. и клин.фармакол., 2003, 66(3), с. 4-8.
2. *Акопян В.П.* Гипокинезия и мозговое кровообращение. М., 1999, с. 120-142.
3. *Акопян В.П., Баян Л.С., Аветисян Н.А.* Влияние гипокинезии на развитие тревожно-депрессивного состояния и на центральные ГАМК-А-рецепторные комплексы головного мозга крыс. Экспер. и клин.фармакол. 2006, 69(2), с.10-13.
4. *Баласанян М.Г.* Изучение роли системы оксида азота в механизмах нейропротекторного и анксиолитического действия афобазола в сравнительном аспекте. Автореф. дис... канд. мед.наук. Ереван, 2003.
5. *Баян Л.С., Канаян А.С.* Изменение гемодинамики мозга, сердца, брыжейки при реадaptации после гипокинезии под влиянием даларгина и пирacetамa. Мед.наука Армeнии НАН РА, 2002, т. XLII, 1, с.14-19.
6. *Манукян А.А.* Система антиоксидантной защиты при поздней гипокинезии. Мед.наука Армeнии НАН РА, 2003, т. XLIII, 1, с.17-21.
7. *Мелконян К.В.* Нарушения сигнальной трансдукции и кооперативных липидных модификаций в коре головного мозга крыс при гипокинезии и под влиянием пирacetамa. Мед.наука Армeнии НАН РА, 2005, т. XLV, 4, с.4-20.
8. *Мирзоян Р.С.* Нейропротекторные и цереброваскулярные эффекты ГАМК-миметиков. Экспер. и клин. фармакол., 2003, 66(2), с. 53-56.

9. *Середенин С.Б., Бледнов Ю.А., Савельев В.Л. и др.* Производные меркаптобензимидазола, обладающие селективной анксиолитической активностью. Патент Российской Федерации №2061686. Бюл.изобретений, 1996, №16.
10. *Соцкий О.П., Жамгарян Л.Г., Лорян И.Ж.* Динамика изменений в содержании нейроактивных аминокислот в коре головного мозга крыс и ее сдвиги при парентеральном введении ГАМК в условиях экспериментальной гипокинезии. Сб. научных трудов, посвященный 75-летию ЕрГМУ, 2005, с. 155-158.
11. *Степанян З.В.* Влияние норадреналина, серотонина и дофамина на мозговой кровоток в условиях гипокинезии. Автореф. дис... канд. мед.наук. Ереван, 2000.
12. *Федоров И.В.* Обмен веществ при гиподинамии. М., 1982, с. 17-25.
13. *Alonso de Lecinan M., Diez-Tejedor E., Carceller F., Roda J.M.* Cerebral ischemia: from animal studies to clinical practice: should the methods be reviewed? *Cerebrovasc. Dis.*, 2001;11(1):20-30.
14. *De Keyser, Sulter G., Luitern P.G.* Clinical trials with neuroprotective drugs in acute ischemic stroke: are we doing the right thing? *Trends Neurosci.*, 1999, 22:535-540.
15. *Demchuk A.M., Buchan A.M.* Predictors of stroke outcome. *Neurolog. Clin.*, 2000; 18:455-473.
16. *Fergus A., Lee K.S.* GABAergic regulation of cerebral microvascular tone in the rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1997 Sep;17(9): 992-1003.
17. *Green A.R., Cross A.J.* Neuroprotective agents and cerebral ischemia. Academic Press, London, 1997.
18. *Martin D.L., Olsen R.W. et al.* GABA in the nervous system: the view at 50 years. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
19. *Martinez-Vila E., Sieira P.I.* Current status and perspectives of neuroprotection in ischemic stroke treatment. *Cerebrovasc. Dis.*, 2001;11(1): 60-70.
20. *Meldrum B., Evans M., Griffiths T., Simon R.* Ischemic brain damage: the role of excitatory activity and of calcium entry. *Br. J. Anaesth.*, 1985; 57:44-46.
21. *Michaud C.M., Murray C.J., Bloom B.R.* Burden of disease: implications for future research. *JAMA*, 2001;285:535-539.
22. *Mirzoyan S.A., Hakopyan V.P.* Influence of GABA on the cerebral blood flow and oxygen content. *J. Pharm. and Toxic.*, 1967; 5:572.
23. *Olsen R.W., Tobin A.J.* Molecular biology of GABAA receptors. *FASEB J.*, 1990; 4:1469-1480.
24. *Schofield P.R., Darlison M.G., Fujita N. et al.* Sequence and functional expression of the GABA-A receptor shows a ligand gated receptor superfamily. *Nature*, 1987; 328:221-227.
25. *Seredenin S.B., Romanova G.A., Shakova F.M.* Neuroprotective effect of afobazole on rats with bilateral local photothrombosis of vessels in the prefrontal cortex. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2008; 145:207-209
26. *Seredenin S.B., Voronin M.V.* Neuroreceptor mechanisms of the afobazole effect. *Experim. and Clin. Pharmacology*, 2009 Jan-Feb;72(1):3-11.
27. *Silkina I.V., Aleksandrin V.V., Gan'shina T.C. et al.* Afobazole increases cerebral blood flow in rats with global brain ischemia. *Experim. and Clin. Pharmacology*, 2004; Sep-Oct;67(5):9-12.
28. *Silkina I.V., Gan'shina T.C., Seredenin S.B., Mirzoian R.S.* Gabaergic mechanism of cerebrovascular and neuroprotective effects of afobazole and picamilon. *Experim. and Clin. Pharmacology*, 2005 Jan-Feb; 68(1):20-4.
29. *Tamura A., Graham I.D., McCulloch J., Teasdale G.M.* Focal cerebral ischemia in the rat: description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1981; 1:53-60.
30. *Topchyan H.V., Mirzoyan R.S., Balasanyan M.G.* Local ischemia of rat brain, caused by MCA occlusion. *Experim. and Clin. Pharmacology*, 1996; 59(5): 62-64
31. *Wolf P.A., D'Agostino R.B.* Epidemiology of stroke. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. 3rd ed. New York, NY: Churchill Livingstone 1998; 1:3-28.