

УДК 616.8-022:616.831-005.4-089-092.9

Мельник В.С., Савосько С.І.

## ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ НЕВРОЛОГІЧНОГО ДЕФІЦИТУ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ НА ТЛІ АНТИТРОМБОТИЧНОЇ ТА АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

*Метою дослідження було оцінити регрес функціональних розладів у щурів із ішемічним інсультом при застосуванні аспірину та надропарину кальцію з метою профілактики вторинних ураженого головного мозку, рецидиву інсульту. Надропарин кальцію в комбінації із аспірином забезпечив регресу неврологічного дефіциту на 14 добу після моделювання локального ішемічного інсульту, але при цьому відмічено зростання летальності дослідних тварин в гострому періоді (1-5 доби) при введенні надропарину кальцію.*

Ключові слова: ішемічний інсульт, надропарин кальцію, аспірин, неврологічний дефіцит, експеримент.

### Вступ

Інсульт є провідною причиною інвалідності працездатного населення і залишається третьою найбільш поширеною причиною смерті у промислово розвинених країнах. Сучасна нейронаука запропонувала широкий арсенал лікарських засобів для корекції патогенезу нейродегенеративного процесу та профілактики повторного інсульту [10,17].

В численних дослідженнях показано, що порушення гемодинаміки в ішемічно уражених ділянках мозку на тлі тромбозу церебральних судин ініціюють вторинні патологічні процеси, що відіграють важливу роль у розвитку геморагічних ускладнень ішемічного інсульту і, як наслідок, загострення перебігу захворювання. Таким чином, логічно припустити, що застосування засобів, які впливають на реологічні показники крові та гіперкоагуляційні стани, потенційно поліпшує регіонарну гемодинаміку [1,4]. Це живило інтерес до застосування антиагрегантних засобів в профілактиці вторинних церебральних інсультів і зокрема ацетилсаліцилової кислоти (аспірин) та низькомолекулярних гепаринів (надропарин кальцію) [2,3].

### Мета дослідження

Враховуючи високу потребу в профілактиці вторинних інсультів та тромботичних ускладнень метою дослідження стало аналіз впливу антикоагулянтних засобів на відновні процеси при локальному ішемічному інсульті.

### Матеріали і методи дослідження

#### 1. Протокол ведення дослідних щурів

Щурів самців (250-260 г) утримували при контрольованих умовах температури ( $22,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ ), вологості ( $55,0 \pm 5,0\%$ ) і світлового ритму. Тварини мали вільний доступ до стандартного гранульованого комбінованого корму і питної води. Їжа не подавалась за 12 годин до хірургічного втручання; проте вода залишалась доступною. Після відтворення моделі інсульту дослідні тварини отримували м'яку форму корму. Експериментальні маніпуляції проводили відповідно комітету університету етики, правил по "Regulations on the animal use of in research

biomedical research", "European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes", "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals".

#### 2. Моделювання оклюзії середньої мозкової артерії (ОСМА).

Модель ОСМА полягає у введенні монофіламенту через зовнішню сонну артерію (або загальну сонну артерію) до місця виходу СМА та оклюзії її просвіту, що призводить до припинення кровотоку і подальшого інфаркту мозку в басейні МСА. Метод може бути використаний для моделювання постійної або транзиторної оклюзії [6,13,14]. В нашому дослідженні була використана модель хронічної (постійної) ОСМА. Цей метод відтворення ішемічного інсульту не потребує нейрохірургічних процедур для видалення фрагментів кісток черепа та маніпуляцій із церебральними судинами, що зменшує вірогідність вплинути на внутрішньочерепний тиск і травматичне ураження нервової системи [7,8,16].

Монофіламент (оклюдер, 4/0, діаметр 0,3-0,35 мм) довжиною 30 мм із заокругленим кінчиком (із силіконовим покриттям). Премедикація дослідних тварин шляхом введення тіопенталу натрію (і.р., 40 мг/кг) та підтриманням ефірним наркозом. Шкіра та м'які тканини інфільтруються 0,5% розчином новокаїну. Після гоління шерсті у ділянці передньої поверхні шиї операційне поле обробляється розчинами антисептиків (бетадин, 70 % етиловий спирт) та ізолюється асептично. По середній лінії шийної ділянки здійснюється лінійний розріз шкіри довжиною до 4 см. Шкіра по обидва боки відсепаровується та розводиться за допомогою затискачів. Відсепаровується і відводиться вгору щитоподібна залоза. Між м'язами виділяється загальна сонна артерія (ЗСА) та місце її біфуркації на зовнішню (ЗоСА) та внутрішню гілки (ВСА). Судини відводяться за допомогою лігатур. На ЗСА, ЗоСА і ВСА накладаються лігатура (6/0), ЗоСА оклюдується і пересікається. Через просвіт ЗоСА вводиться оклюдер, на судину накладається лігатура. На ВСА полегшується лігатура і проводиться оклюдер із наступним зведенням лігатури на ЗоСА і ВСА (рис. 1). Оклюдер вводиться до відчуття легкого опору, що зазвичай виникає при введенні 18-20

мм монофіламента і свідчить про його потрапляння у просвіт передньої мозкової артерії та блокування СМА. Кінець оклюдера відсікається і рана зашивається пошарово. Лінія швів обробляється антисептиками.

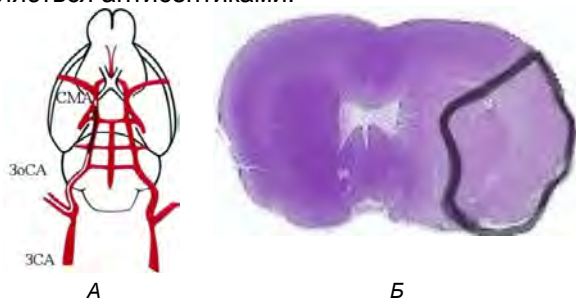


Рис. 1. Метод моделювання ішемічного інсульту у щурів. Примітка: А – схема введення оклюдера крізь зовнішню сонну артерію; Б – фронтальний зріз головного мозку щура на 14 добу після оклюзії СМА; ЗoCA – загальна сонна артерія; ЗoCA – зовнішня сонна артерія; СМА – середня артерія.

### 3. Експериментальна фармакокорекція

Дослідні тварини були розділені на 5 груп: 1) група інтактних тварин (n=10); 2) контрольна група із ОСМА (n=20); 3) група щурів із ОСМА та застосуванням аспірину (n=20); 4) група щурів, яким вводили низькомолекулярний гепарин (надропарин кальцію) (n=20); 5) група тварин із ОСМА та комбінованим застосуванням аспірину та надропарин кальцію (n=20). Препарати вводили впродовж 5 діб після ОСМА: аспірин в дозі 10 мг/кг (per os), надропарин кальцію – 0,1 мл (1000-1200 МЕ, i.p.).

### 4. Оцінка неврологічних розладів

Оцінку регресу неврологічного статусу тварин на тлі ішемічного інсульту та фармакокорекції аналізували за допомогою модифікованої шкали оцінки тяжкості неврологічних порушень (ОТНП) [5]. За шкалою ОТНП загальний бал формується як сума балів за кожний з груп тестів, що оцінюють, відповідно, рухову активність, чутливість, здатність до рівноваги, відсутність нормальних

рефлексів, патологічних рухів, тонус м'язів і здатність до самостійного прийому їжі. У результаті цього максимальна вираженість неврологічного дефіциту досягала 26 балів. Перед проведенням тестів тварині надавалася повна свобода рухів на столі розмірами; час проведення процедур 3-4 хвилини. Ступінь тяжкості неврологічного дефіциту в досліджуваних групах виражалася у вигляді середнього балу ОТНП і помилки середнього. Крім того, при аналізі визначали показник, що характеризує ступінь зниження неврологічного дефіциту, розрахований за формулою:  $C3 = [1 - (ОТНП \text{ на } 1, 3, 7, 14 \text{ або } 21 \text{ добу}) / (ОТНП \text{ на } 1\text{-у добу})] \cdot 100$ .

### 5. Статистична оцінка отриманих даних

Статистичний аналіз даних були представлені як  $M \pm m$ , аналіз вибірок даних оцінений програмним пакетом «Statistica 12.0» («StatSoft», США). Для аналізу статистичних розбіжностей параметричних вибірок даних застосували критерій Стюдента, для аналізу непараметричних вибірок даних U-критерій Манна-Уїтні. Статистично значущими зміни вважались при  $P < 0,05$ .

### Результати досліджень та їх обговорення

Оцінку неврологічних розладів проводили починаючи з першої доби після відтворення ішемічного інсульту. Статистичну оцінку здійснювали на 1, 3, 7 і 14 добу, що дозволило аналізувати динаміку регресу неврологічного дефіциту. Летальність тварин оцінювали впродовж всього терміну спостереження. В контрольній групі щурів із ОСМА 14-денна летальність досягла 40%, у щурів із монотерапією аспірином і бемипарином натрію – 40%, комбінації аспірин із НМГ – 35% (рис. 1). При введенні бемипарину натрію основна летальність відмічалась у перші 5 діб, що може вказувати на розвиток супутніх ускладнень, як загострили перебіг інсульту (наприклад, крововилив).

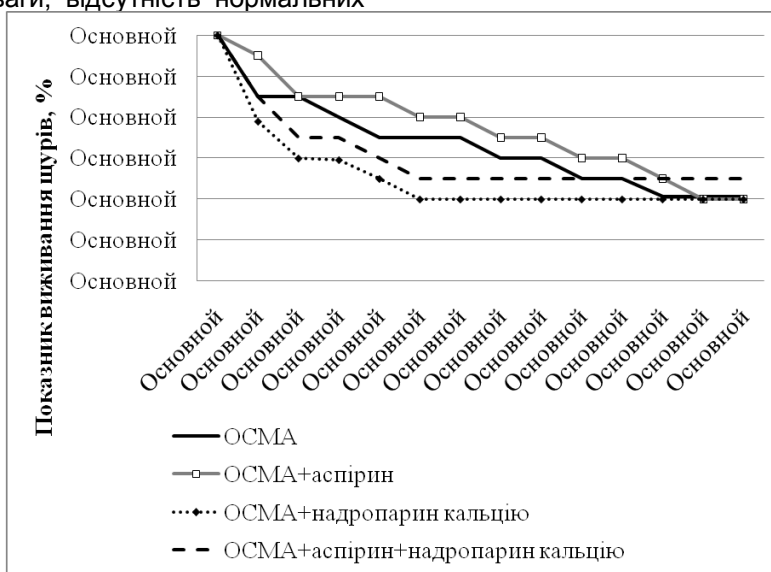


Рис. 2. Летальність щурів із ішемічним інсульту впродовж періоду спостереження 14 діб.

Протягом перших трьох діб дослідні щури були інертними, гіподинамічними. Під час пересування відмічалось завалювання щурів на правий бік, що спричинено парезом 1-2 кінцівок, внаслідок чого рухова активність відповідала “манежним рухам”. В усіх дослідних групах тварин з ОСМА спостерігалися помірні неврологічні порушення у вигляді млявості і сповільненості рухів, слабкості кінцівок, що досягали стану геміпарезу, в деяких випадках паралічів кінцівок. Ознаки тремору в різній мірі реєстрували у більшості дослідних тварин. Найбільш слабкі практично не пересувалися, мляво реагували на зовнішні шумові, дотикові та вібраційні подразники. Відмічено зниження потреб у воді і їжі, втрату 20-25% початкової маси щурів. Середній бал неврологічного дефіциту за шкалою ОТНП становив  $15,2 \pm 2,2$  за шкалою ОТНП, що відповідає показнику помірного неврологічного дефіци-

ту (табл. 1). В дослідних групах із фармакокорекцією (групи 2-4) показник неврологічного дефіциту не мав статистично значущої різниці.

На 3 добу після ішемічного інсульту встановлено зменшення неврологічного дефіциту в групі 3 і 5 (табл. 2) та збільшення числа тварин із легким ступенем неврологічного дефіциту (Рис. 3).

На 7 добу спостереження відмічено тенденцію збільшення регресу неврологічного дефіциту у групі 3 і 5. Бал дефіциту за шкалою ОТНП в групі 5 становив  $6,2 \pm 0,4$  проти  $8,1 \pm 0,5$  у групі 2 ( $P < 0,05$ ). Починаючи з 7 доби у щурів, що успішно перенесли моделювання ОСМА відмічено відновлення рухової активності паретичної кінцівки, збільшення загальної рухової активності та грумінгу. Побічних ефектів досліджуваних препаратів у вигляді монокорекції та комбінованого застосування не відмічено.

Таблиця 1.  
Ступінь неврологічних розладів у щурів із ОСМА

№	Неврологічний дефіцит за шкалою ОТНП				
	Група	1 доба	3 доба	7 доба	14 доба
1	Контроль	-	-	-	-
2	ОСМА	$15,2 \pm 2,2$	$13,0 \pm 1,5$	$9,2 \pm 2,0$	$9,3 \pm 1,7$
3	ОСМА+аспірин	$13,8 \pm 2,5$	$9,8 \pm 1,2$	$8,1 \pm 0,5$	$6,7 \pm 0,3$
4	ОСМА+надропарин кальцію	$14,7 \pm 2,0$	$10,6 \pm 2,0$	$8,8 \pm 0,6$	$8,0 \pm 1,4$
5	ОСМА+аспірин+ надропарин кальцію	$13,2 \pm 2,4$	$10,3 \pm 1,4$	$6,2 \pm 0,4$	$5,7 \pm 0,4$
p-value		$P_{1,4} > 0,05$	$P_{1,4} < 0,05$	$P_{1,4} < 0,05$	$P_{1,4} < 0,05$
		$P_{2,4} > 0,05$	$P_{2,4} > 0,05$	$P_{2,4} > 0,05$	$P_{2,4} > 0,05$
		$P_{3,4} > 0,05$	$P_{3,4} > 0,05$	$P_{3,4} < 0,05$	$P_{3,4} < 0,05$

Таблиця 2.  
Ступінь зниження неврологічного дефіциту щурів із ОСМА за шкалою ОТНП.

№	Група	Ступінь зниження (СЗ, %)
1	Контроль	-
2	ОСМА	$38,8 \pm 2,6$
3	ОСМА+аспірин	$51,4 \pm 3,2$
4	ОСМА+надропарин кальцію	$45,5 \pm 2,5$
5	ОСМА+аспірин+надропарин кальцію	$62,1 \pm 3,3$
p-value		$P_{1,4} < 0,05$
		$P_{2,4} < 0,05$
		$P_{3,4} < 0,05$

На 14 добу спостерігали виражений спонтанний регрес неврологічного дефіциту: в групі із ОСМА середній бал склав  $9,3 \pm 1,7$  (регрес  $38,8 \pm 2,6\%$ ), в групі 3 -  $6,7 \pm 0,3$  (регрес  $51,4 \pm 3,2\%$ ), в групі 4 -  $8,0 \pm 1,4$  (регрес  $45,5 \pm 2,5\%$ ), в групі 5 -  $5,7 \pm 0,4$  (регрес  $62,1 \pm 3,3\%$ ) (табл. 2). Регрес до легкого дефіциту в контрольній групі із ОСМА становив  $41,6\%$ , в групі із аспірином та надропарином кальцію –  $66,6\%$ , а в групах аспірин+надропарин кальцію встановлено абсолютний регрес до легкого дефіциту, що проявлялося у зменшенні частоти “манежних рухів”, зростанні рухової та харчової активності, зокрема і паретичної кінцівки, наборі маси тіла та грумінгу.

За останні десятиліття пошук засобів та підходів до профілактики повторних інсультів та вторинних ускладнень для гострого ішемічного інсульту пройшов суттєві зміни. Ранні успіхи у доклінічних дослідженнях препаратів різних фармакологічних груп не отримали підтвердження в клінічних випробуваннях, що в першу чергу

було пов'язано із відсутністю задовільних тваринних моделей інсульту та складності інтерпретації отриманих даних для подальших клінічних випробувань. Тим не менш, на сьогодні модель оклюзії середньої мозкової артерії стала “золотим стандартом” у дослідженні патофізіології гострого ішемічного інсульту та оцінки ефективності експериментальної фармакокорекції.

Спостереження показують, що реперфузії оклюзованих артеріальних гілок є необхідною умовою в корекції ішемічного ураження тканини мозку, але не обов'язково гарантує зменшення інфаркту та функціональне відновлення через обмежене в часі терапевтичне вікно (до 3-6 годин) після появи симптомів через ризик важкого внутрішньомозкового крововиливу та процесів, що називають реперфузійним ушкодженням. В цьому контексті численні спроби були спрямовані на поліпшення перебігу інсульту з використанням інгібіторів агрегації тромбоцитів. Антитромботичну дію ацетилсаліцилової кислоти

оцінювали в багатьох дослідженнях та зроблено заключення про ефективність профілактики рецидивів інсульту [11], але причини обмеженого відновлення неврологічних наслідків залишаються не з'ясованими [9].

На протипагу цьому низькомолекулярні гепарини мали суперечливий та негативний результат функціонального відновлення [12,19]. Серед негативних чинників та ускладнень автори відмічали значне збільшення внутрішньомозкових

крововиливів, що залишається однією з основних проблем в розробці нових антикоагулянтів та схем антиагрегантної терапії гострого інсульту із більш сприятливим профілем безпеки [15]. Натомість інші автори показали перевагу застосування низькомолекулярних гепаринів над аспірином [18,20].

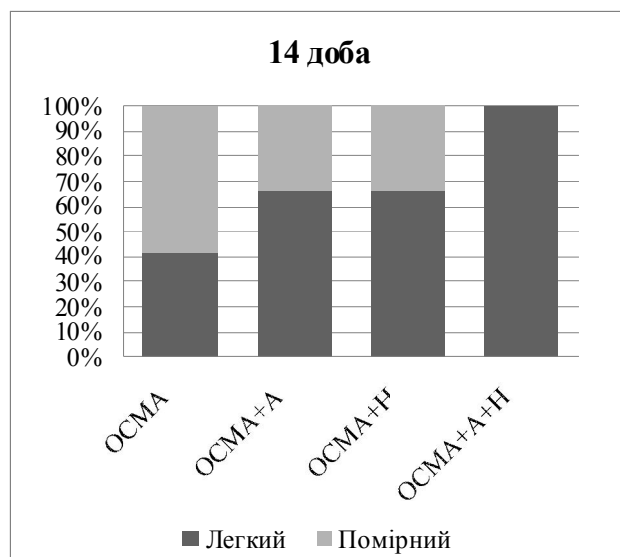
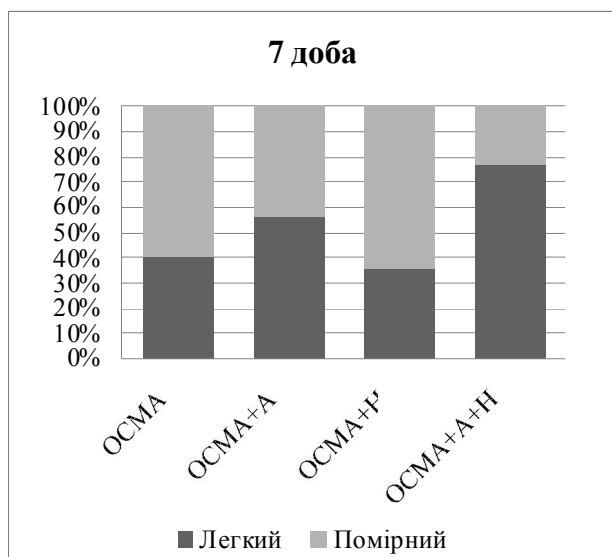
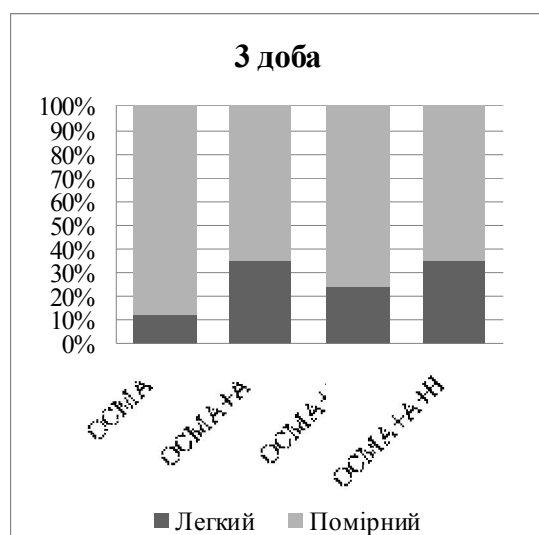
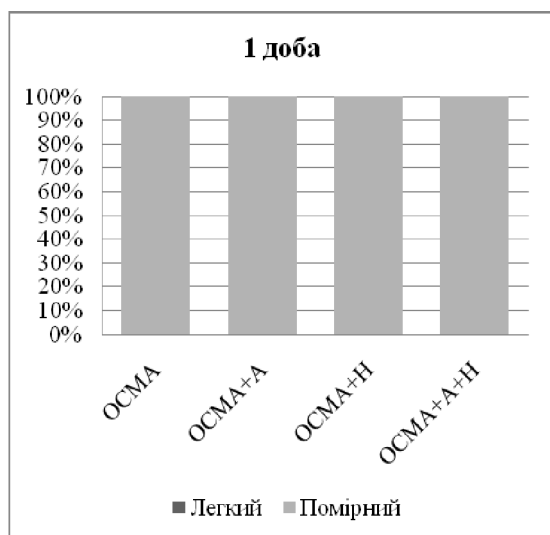


Рис. 3. Розподіл шурів за тяжкістю неврологічних розладів у групах (%). Примітка: А – аспірин; Н - надропарин кальцію.

В проведено дослідження зроблено спробу дати порівняльну оцінку функціонального відновлення як маркера профілактики вторинних ускладнень при ішемічному інсульті за умов застосування аспірину та надропарин кальцію. Загальна оцінка регресу неврологічного дефіциту показала, що відновлення втрачених неврологічних функцій та їх компенсація при ішемічному інсульті має різницю в дії досліджуваних засобів. Темп неврологічного відновлення зростав при

комбінованій схемі фармакокорекції. Отримані результати свідчать про перспективність оцінюваної схеми з метою корекції наслідків ішемічного ураження мозку та попередження розвитку рецидивів. Проте аспірин та надропарин кальцію залишаються засобами вибору в антиагрегантній терапії гострого ішемічного інсульту та можуть бути ефективними при комбінованому застосуванні.

## Висновки

1. Методика відтворення фокального ішемічного інсульту головного мозку, викликаного оклюзією середньої мозкової артерії, є зручним підходом оцінки функціональних розладів та відновлення. Ішемічне ушкодження мозку викликає стійкий неврологічний дефіцит у щурів, виражене порушення рухової активності, парезу кінцівок, що характеризується незначним спонтанним регресом неврологічних функцій.

2. Застосування низькомолекулярного гепарину надропарину кальцію в дозі 1000-1200 МЕ на добу забезпечило регрес неврологічного дефіциту на 7-14 добу, а ступінь відновлення зростає в комбінації із аспірином. Негативним чинником застосування надропарину кальцію стали збільшення летальності дослідних щурів в перші 5 діб після моделювання інсульту, що може бути спричинено геморагічною трансформацією ішемічно ураженої тканини мозку.

3. Застосування комбінованої схеми аспірину із надропарином кальцію призвело до найбільш швидкого та повноцінного порівняно з монокорекцією функціонального відновлення, але не зменшує летальність в гострому періоді локального ішемічного інсульту у щурів.

## Перспективи подальших досліджень

Метою наступних досліджень буде вивчення структурно-функціональних змін кори великого мозку тварин при ішемічному інсульті та їх відновлення на тлі комбінованої фармакокорекції антиагрегантними та фібринолітичними засобами.

## Література

1. Бархатова В.П. Основные направления нейропротекции при ишемии мозга / В.П. Бархатова, З.А. Суслина // Неврол. журн. – 2002. – № 4. – С. 42-50.
2. Дрозд Н.Н. Влияние низкомолекулярного гепарина, полученного с помощью хитино-литического комплекса, на антикоагулянтную активность плазмы кроликов и крыс / Н.Н. Дрозд, А.С. Толстенков, В.А. Макаров [и др.] // Эксп. Клин. Фарм. – 2007. – Т. 70, № 2. – С. 40-44.
3. Максимович Н.Е. Фраксипарин и дисфункция эндотелия при синдроме ишемия-реперфузия головного мозга у крыс / Н.Е. Максимович // Дисфункция эндотелия: Тр. 2 междунар. науч.-практ. конф. – Витебск, 2002. – С. 111-114.
4. Суслина З.А. Концепция дисрегуляции гемостаза как универсального фактора патогенеза ишемического инсульта / З.А.

5. Суслина, М.М. Танашян, В.Г. Ионова // Материалы IX всероссийского съезда неврологов. – 2006. – С. 489.
6. Chernykh E.R. Mesenchymal cells in correction of neurologic deficiency induced by disturbance of venous blood flow of brain at rats / E.R. Chernykh, V.V. Stupak, I.A. Vasiliev [et al.] // Cellular technologies in biology and medicine. – 2011. – № 2. – P. 77-83.
7. Chou W.H. Neutrophil protein kinase Cdelta as a mediator of stroke-reperfusion injury / W.H. Chou, D.S. Choi, H. Zhang [et al.] // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 114. – P. 49-56.
8. Carmichael S.T. Rodent models of focal stroke: size, mechanism, and purpose / S.T. Carmichael // NeuroRx. – 2005. – Vol. 2. – P. 396-409.
9. Durukan A. Acute ischemic stroke: overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia / A. Durukan, T. Tatlisumak // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2007. – Vol. 87. – P. 179-197.
10. Hawes E.M. Anticoagulation: choosing the optimal anticoagulant / E.M. Hawes, A.J. Viera // FP Essent. – 2014. – Vol. 422. – P. 18-23.
11. Howard G. Distribution of stroke: heterogeneity of stroke by age, and sex. In Moor, J.P. / G. Howard, V.J. Howard [et al.] // Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, Elsevier Inc., New York. – 2004. – P. 3-12.
12. Lin G. Effectiveness of cilostazol in transient ischemic attack refractory to aspirin: A report of two cases / G. Lin, D. Ren, S. Guo, Y. Geng // Exp Ther Med. – 2014. – Vol. 7 (3). – P. 739-741.
13. Marshall A.L. Anticoagulation for noncardiac indications in neurologic patients: comparative use of non-vitamin k oral anticoagulants, low-molecular-weight heparins, and warfarin / A.L. Marshall, J.M. Connors // Curr Treat Options Neurol. – 2014. – Vol. 16 (9). – P. 309.
14. Mohr J.P. Middle cerebral artery disease. In Moor, J.P. / J.P. Mohr [et al.] // Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, Elsevier Inc., New York. – 2004. – P. 123-166.
15. Longa E.Z. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats / E.Z. Longa, P.R. Weinstein, S. Carlson, R. Cummins // Stroke. – 1989. – Vol. 20. – P. 84-91.
16. Stoll G. Molecular mechanisms of thrombus formation in ischemic stroke: novel insights and targets for treatment / G. Stoll, C. Kleinschnitz, B. Nieswandt // Blood. – 2008. – Vol. 112(9). – P. 3555-3562.
17. Taniguchi H. The hypoxic-ischemic encephalopathy model of perinatal ischemia / H. Taniguchi, K. Andreasson / J Vis Exp. – 2008. – Vol. 21. – P. 955.
18. Thom T., et al., Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. e85-151.
19. Wang Q. Low-molecular-weight heparin and early neurologic deterioration in acute stroke caused by large artery occlusive disease / Q. Wang, C. Chen, X.Y. Chen [et al.] // Arch Neurol. – 2012. – Vol. 69(11). – P. 1454-1460.
20. Whiteley W.N. Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials / W.N. Whiteley, H.P. Jr Adams, P.M. Bath [et al.] // Lancet Neurol. – 2013. – Vol. 12 (6). – P. 539-545.
21. Yi X. Low-molecular-weight heparin is more effective than aspirin in preventing early neurologic deterioration and improving six-month outcome / X. Yi, J. Lin, C. Wang [et al.] // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2014. – Vol. 23 (6). – P. 1537-1544.

## Реферат

ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ НА ФОНЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ И АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ

Мельник В.С., Савосько С.И.

Ключевые слова: ишемический инсульт, надропарин кальция, аспирин, неврологический дефицит, эксперимент.

Целью исследования было оценить регресс функциональных расстройств у крыс с ишемическим инсультом при применении аспирина и надропарина кальция с целью профилактики вторичного поражения мозга, рецидива инсульта. Надропарин кальция в комбинации с аспирином обеспечил регресс неврологического дефицита на 14 сутки после моделирования локального ишемического инсульта, но при этом отмечен рост летальности подопытных животных в остром периоде (1-5 суток) при введении надропарина кальция.

## Summary

DYNAMICS OF NEUROLOGICAL DEFICIT IN RATS EXPERIENCED MODELLED ISCHEMIC STROKE WITH ANTITHROMBOTIC AND ANTICOAGULANT PHARMACOLOGICAL CORRECTION

Melnyk V.S., Savosko S.I.

Key words: ischemic stroke, nadroparin calcium, aspirin, neurological deficit, experiment.

This study was aimed to assess regression of functional disorders in rats experienced ischemic stroke against the background of aspirin and fraxiparin therapy to prevent secondary cerebral lesions, stroke recurrence. Nadroparin calcium in combination with aspirin provided a regression of neurological deficit on the 14<sup>th</sup> day since local ischemic stroke had been modelled, but at the same time among the experimental animals an increase in mortality in the acute period (1-5 days) against nadroparin calcium administered was observed.

УДК 616.5-001.2-092.9:577.121:546.172.6

**Миронченко С. И., Звягинцева Т. В.**

## МЕТАБОЛИТЫ ОКСИДА АЗОТА ПРИ УЛЬТРАФИОЛЕТ-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ КОЖИ МОРСКИХ СВИНОК

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

*Избыточное количество оксида азота (NO) приводит к нарушениям иммунологического характера, которые играют первостепенную роль в развитии не только ранних, но и отдаленных последствий УФ-излучения. Цель: изучение метаболитов NO и активности индуцибельной NO-синтазы в крови морских свинок в эритемные сроки локального ультрафиолетового облучения (УФО) кожи. Материалы и методы. Исследования были выполнены на 18 морских свинках-альбиносах. Эритему вызывали облучением выбритого участка кожи УФ-лучами с помощью ртутно-кварцевого облучателя. Через 4 часа и на 3-и сутки в сыворотке крови определяли содержание общих метаболитов NO, нитрит-аниона, нитратов, активность индуцибельной NO-синтазы (iNOS). Группой контроля служили интактные морские свинки. Результаты. При местном УФО кожи у морских свинок наблюдается выраженная эритема, сопровождающаяся повышением в крови концентрации всех метаболитов оксида азота (суммарных, нитрит-аниона, нитратов) и активности индуцибельной NO-синтазы. Резкое повышение активности iNOS, приводящее к накоплению метаболитов NO в крови, свидетельствуют о серьезных иммунологических сдвигах, возникающих под влиянием локального УФО кожи. Выводы. 1. Локальное ультрафиолетовое облучение кожи морских свинок вызывает повышение в крови концентрации всех метаболитов оксида азота в течение 3 суток. 2. Параллельно накоплению метаболитов NO в крови возрастает активность индуцибельной синтазы (iNOS) в течение 3 суток.*

Ключевые слова: метаболиты оксида азота, ультрафиолетовое облучение кожи

*Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами – работа выполнена соответственно плану научно-исследовательской работы Харьковского национального медицинского университета «Механизмы и фармакологическая коррекция ультрафиолет-индуцированных повреждений кожи» (№ державної реєстрації 0113U002281).*

Кроме положительных эффектов (обеспечение метаболизма веществ, способствующих образованию витамина Д, улучшение самочувствия, устранение депрессивных состояний), избыток солнечного облучения оказывает негативное влияние [1]. К быстрым проявлениям поражения кожи чрезмерным количеством ультрафиолетовыми (УФ)-лучами относятся эритема, солнечные ожоги, телеангиоэктазии [1]. Одним из эффектов, инициируемых избыточным уровнем УФ излучения, является развитие процессов, приводящих к оксидативному стрессу [2]. Свободные радикалы, образующиеся после УФ облучения, запускают синтез оксида азота (NO) – уникального медиатора межклеточного взаимодействия, имеющего разнонаправленное действие [2,3]. Помимо регуляторного и защитного NO оказывает и повреждающее действие, реализуемое путем ингибирования активности ферментов, нарушения структуры ДНК, индукции процессов перекисного окисления липидов,

снижения антиоксидантного потенциала и др. [3,4]. Регуляторное и защитное действие NO осуществляется за счет стабильных его концентраций. Синтез малых, необходимых для нормальной жизнедеятельности организма количеств NO, происходит под влиянием конститутивной NO-синтазы (cNOS). Повреждающее действие NO осуществляется чрезмерными концентрациями. Синтез высоких концентраций связан с активностью индуцибельной NO-синтазы (i-NOS), локализованной в лейкоцитах. Индуцибельная NO-синтаза экспрессируется под воздействием бактериальных продуктов, провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, обеспечивая синтез большого количества NO, способного оказывать токсическое, повреждающее действие на клетку [4,5]. Избыточное количество NO приводит к нарушениям иммунологического характера, которые, как известно, играют первостепенную роль в развитии не только ранних, но и отдаленных последствий