

С.М. Гуляев, С.М. Николаев, М.Ю. Тулонов, Т.С. Серебрянская

ВЛИЯНИЕ СУХОГО ПОЛИЭКСТРАКТА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У КРЫС ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА*Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН,
670047, ул. Сахьяновой, 6, e-mail: ioeb@biol.bsnet.ru, г. Улан-Удэ***Резюме**

Целью настоящей работы явилось определение влияния сухого полиэкстракта на когнитивные функции у крыс при односторонней окклюзии общей сонной артерии. Эффект курсового введения полиэкстракта на обучение и пространственную память у крыс оценивали с помощью 8-лучевого радиального лабиринта. Ошибки рабочей и референтной памяти служили показателями нарушений когнитивных функций. Установлено, что курсовое внутрижелудочное введение сухого полиэкстракта в дозе 100 мг/кг ограничивает развитие когнитивных нарушений у крыс с недостаточностью мозгового кровообращения.

Ключевые слова: церебральная ишемия, когнитивные расстройства, полиэкстракт, нейропротективная активность.

S.M. Gulyaev, S.M. Nikolaev, M.Yu. Tulonov, T.S. Serebryanskaya

INFLUENCE OF DRY POLYEXTRACT ON COGNITIVE FUNCTION IN CEREBRAL ISCHEMIA RATS*Institute of General and Experimental Biology SB RAS,
Ulan-Ude***Summary**

The present study is aimed at evaluating the neuroprotective effect of the dry polyextract on cognition disturbance after unilateral occlusion of common carotid artery in rats. Effects of polyextract on the spatial memory in rats were examined, using the eight-arm radial maze. Error of reference and working memory were used as indices of spatial memory deficits. The course introduction of dry polyextract (100 mg/kg, per os) limits development of cognitive disorders in cerebral ischemia rats.

Key words: cerebral ischemia, cognition disorder, polyextract, neuroprotective action.

Атеросклеротический стеноз экстра- и интракраниальных артерий приводит к недостаточности мозгового кровообращения и артерио-артериальным тромбозам из распадающихся атероматозных бляшек [3-5]. Цереброваскулярная ишемия является основной причиной развития когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста [2]. Сложность патогенеза церебральных ишемических нарушений (вазоконстрикторные реакции, реологические изменения крови, нейромедиаторный дисбаланс, окислительный стресс и др.) определяет необходимость применения комплексных препаратов, влияющих на основные патологические механизмы, а также стимулирующих нейропластические и репаративные процессы. Перспективным в этом аспекте является разработка средств полимодального действия: цереброваскулярного, нейропротективного, нейротрофического.

Целью настоящего исследования явилось определение влияния сухого полиэкстракта из растений на когнитивные функции при односторонней окклюзии общей сонной артерии у крыс.

Материалы и методы

Сухой полиэкстракт получали из растений (представлены в табл. 1) путем последовательного экстрагирования спиртом этиловым (70, 40%), водой очищенной, далее концентрирования полученной экстрактивной смеси в роторном испарителе и высуши-

вания в вакуум-сушильном шкафу при температуре +50° С.

Опыты проводили на крысах обоего пола линии Wistar с массой 160-180 г. Исследования выполнены согласно "Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных" (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. №755).

Животные были распределены на три группы: 1 группу составили ложнооперированные крысы; 2 - контрольную группу - крысы с ишемией головного мозга; 3 - опытную группу - крысы с ишемией головного мозга, получавшие водный раствор сухого полиэкстракта. Испытуемое средство вводили внутрижелудочно в дозе 100 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7 дней до операции, далее в течение 21 дня до окончания эксперимента. Контрольным животным вводили в эквивалентном количестве воду очищенную по вышеуказанной схеме.

Ишемию головного мозга у крыс воспроизводили под фторотановым наркозом: на передней поверхности шеи проводили срединный разрез, выделяли и перевязывали левую общую сонную артерию, затем операционную рану обрабатывали антисептиком и зашивали. Через 7 суток после операции у крыс после предварительного 2-дневного голодания вырабатывали навык взятия пищи в открытом 8-лучевом радиальном лабиринте [1]. Пищевые приманки в виде хлебных «шари-

ков» (по 0,2 г) помещали в лунки четных рукавов (№ 2, 4, 6, 8), лунки остальных нечетных рукавов (№ 1, 3, 5 и 7) оставляли пустыми. Для закрепления пищевой мотивации ограничивали их суточный рацион до 70% от обычного объема и содержали на такой «диете» в течение всего эксперимента. Обучение проводили в течение 5 дней в утренние часы (длительность сеанса обучения для каждого животного составляла 5 мин). После периода обучения проводили ежедневные сеансы тестирования крыс: регистрировали количество заходов в «неподкрепляемые» рукава (каждый заход засчитывали как ошибку референтной памяти) и повторные заходы в «подкрепляемые рукава» (засчитывали как ошибку рабочей памяти). После 8 посещений любых рукавов или 4 «подкрепляемых» рукавов крысу вынимали из лабиринта.

Таблица 1

Растения, использованные для приготовления полиэкстракта

№	Наименование растения	Часть	%
1	<i>Scutellaria baicalensis Georgi. H.</i>	корни	20
2	<i>Rosa canina L.</i>	плоды	15
3	<i>Astragals membranaceus (Fisch.) Bunge</i>	трава	10
4	<i>Rosae Crataegus sanguine Pall.</i>	плоды	10
5	<i>Calendula officinalis L.</i>	цветки	10
6	<i>Glycyrrhiza uralensis Fisch.</i>	корни	10
7	<i>Salsola collina Pall.</i>	трава	10
8	<i>Vaccinium myrtillus L.</i>	побеги	10
9	<i>Hippophae rhamnoides L.</i>	плоды	5

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Установлено, что курсовое внутрижелудочное введение полиэкстракта улучшало когнитивные функции у животных. Влияние испытуемого средства на референтную память представлено в табл. 2: количество ошибочных заходов в "неподкрепляемые" рукава было значительно меньше по сравнению с контролем. Количество ошибок рабочей памяти у крыс, получавших полиэкстракт, было также меньше контрольных показателей. При этом даже в период обучения количество совершаемых ошибок рабочей памяти было меньше, чем в контроле.

Из результатов проведенных экспериментов следует, что унилатеральная окклюзия общей сонной артерии у крыс приводит к когнитивным нарушениям. Известно, что в основе когнитивных расстройств, в частности, развивающихся даже при компенсируемой недостаточности мозгового кровообращения, лежат последовательные патологические процессы - васкулярные дистонии с нарушением микроциркуляции, глутаматное повреждение нейронов, их аксонов и интенсификация свободнорадикального окисления [4, 8, 9].

Курсовое введение сухого полиэкстракта ускорило процессы обучения и улучшало показатели памяти у животных с односторонней окклюзией общей сонной артерии. Известно, что механизмы обучения и памяти реализуются за счет интеграции множества

нейрональных взаимодействий, упорядоченность и эффективность которых во многом зависят от уровня кровоснабжения головного мозга и резерва ауторегуляции сосудов. Введение испытуемого полиэкстракта, вероятно, оказывало позитивное влияние на мозговой кровоток, функции нейронов и синаптические процессы при недостаточности мозгового кровообращения. Так, по данным литературы, *Astragalus membranaceus*, *Scutellaria baicalensis*, *Rosae Crataegus*, *Vaccinium myrtillus* проявляют вазоактивное, антиоксидантное и нейропротективное свойства [6, 7], способствуют выживаемости нейронов при глутаматной токсичности, стимулируют рост их аксонов *in vitro*, а также ограничивают ишемическое повреждение мозговой ткани *in vivo* [8]. *Calendula officinalis*, *Glycyrrhiza uralensis* оказывают противовоспалительное действие, что, возможно, ограничивает развитие воспалительных процессов в нервной ткани в постишемический период, а комплекс витаминов и микроэлементов, содержащихся в растениях *Rosa canina*, *Hippophae rhamnoides*, оказывает стимулирующее влияние на метаболические процессы в нервной ткани. Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что улучшение когнитивных функций при односторонней окклюзии сонной артерии обеспечивается цереброваскулярным, нейропротективным и нейротрофическим действием испытуемого средства.

Таблица 2

Влияние полиэкстракта на когнитивные способности крыс

Сут-ки	Ложнооперированные (n=6)		Контроль (n=6)		Полиэкстракт (n=7)	
	Ошибки референтной памяти	Ошибки рабочей памяти	Ошибки референтной памяти	Ошибки рабочей памяти	Ошибки референтной памяти	Ошибки рабочей памяти
Обучение						
1	4,0±0,5	0,7±0,3	3,6±0,3	0,5±0,3	3,1±0,6	0,4±0,2
2	3,0±0,5	0,5±0,1	2,6±0,3	1,4±0,3	4,0±0,3	0,5±0,2
3	2,3±0,7	1,2±0,2	3,2±0,3	1,3±0,2	3,6±0,7	0,6±0,3
4	2,8±0,5	1,0±0,2	2,2±0,6	1,0±0,2	3,0±0,8	0,5±0,2
5	3,6±0,7	0,6±0,1	2,3±0,3	0,6±0,2	2,0±0,7	0,4±0,3
Тестирование						
6	2,7±0,8	0,3±0,1	3,5±0,3	1,3±0,3	1,2±0,8*	0,2±0,2*
7	1,0±0,2	0,4±0,2	2,2±0,8	0,7±0,3	1,0±0,7	0,4±0,3
8	3,3±0,4	0,3±0,2	2,7±0,9	0,3±0,9	2,3±0,6	0,3±0,2
9	1,2±0,5	0,7±0,0	2,0±0,7	0,7±0,4	0,5±0,1*	0,2±0,1*
10	3,5±0,3	0,7±0,2	2,3±0,3	0,6±0,1	1,5±0,8	0,2±0,3
11	3,8±0,7	0,4±0,3	1,2±0,3	0,4±0,6	0,2±0,08*	0,0±0,0*
12	0,5±0,1	0,4±0,1	1,2±0,6	0,4±0,3	1,5±0,5	0,1±0,3
13	0,6±0,1	0,4±0,1	1,7±0,8	0,2±0,1	0,5±0,4	0,0±0,0*
14	0,5±0,2	0,3±0,1	1,2±0,2	0,1±0,0	0,2±0,1*	0,1±0,0

Примечание. * - различия с контролем достоверны.

Вывод

Курсовое внутрижелудочное введение полиэкстракта оказывает нормализующее влияние на когнитивные функции у крыс при унилатеральной окклюзии общей сонной артерии, вероятно обусловленное его полимодальным фармакотерапевтическим влиянием.

Литература

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – М., 1991. - 399 с.
2. Буркин М.М., Теревников В.А. Динамика психопатологических расстройств у больных со стенозирующим поражением сонных артерий // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2007. - №3. - С. 21-27.
3. Гавриленко А.В., Скрылев С.И., Воронов В.А. Новые аспекты показаний к выполнению каротидной эндартериэктомии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2005. - Т. 4. - С. 34-40.
4. Гусев Е.И., Скворцова В. Ишемия головного мозга. - М., 2001. - 328 с.
5. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. - М., 2006. - 256 с.
6. Gao, Z., Huang, K., Yang, X. Free radical scavenging and antioxidant activities of flavonoids extracted from the radix of *Scutellaria baicalensis* Georgi. *Biochim. Biophys. Acta.* - 1999. - № 1472. - P. 643-650.
7. Luo Y., Qin Z., Hong Z. et al. Astragaloside IV protect against ischemic brain injury in a murin model of transient focal ischemia // *Neuroscience Letters.* - 2004. - Vol. 363. - P. 218-223.
8. Machha A., Achike F.I., Mohd M. A. et al. Baicalein impairs vascular tone in normal rat aortas: Role of superoxide anions // *European Journal of Pharmacology.* - 2007. - № 565. - P. 144-150.
9. Yoshizaki K., Adachi K., Kataoka S. Chronic cerebral hypoperfusion induced by right unilateral common carotid artery occlusion causes delayed white matter lesions and cognitive impairment in adult mice // *Experimental Neurology.* - 2008. - № 210. - P. 585-591.
10. Zhang C, Wang XH, Zhong MF. Mechanisms underlying vasorelaxant action of astragaloside IV in isolated rat aortic rings // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* - 2007. - № 34. - P. 387-92.

Координаты для связи с авторами: Гуляев Сергей Миронович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории экспериментальной фармакологии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН, тел.: 64-55-90, e-mail: s-gulvaev@inbox.ru; Николаев Сергей Матвеевич – доктор мед. наук, профессор, зав. лабораторией экспериментальной фармакологии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН; Тулонов Михаил Юрьевич – аспирант лаборатории экспериментальной фармакологии Института общей и экспериментальной биологии; Серебрянская Татьяна Степановна – аспирант лаборатории медико-биологических исследований Института общей и экспериментальной биологии СО РАН.



УДК 611.813.1-018-056.7:599.323.4-029.9

Б.Я. Рыжавский, О.В. Задворная

ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА БЕРЕМЕННЫМ КРЫСАМ НА ПОКАЗАТЕЛИ РАЗВИТИЯ КОРЫ МОЗГА ИХ ПОТОМСТВА

Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8 (4212) 32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Исследовались показатели развития коры мозга потомства самок белых крыс, которым на 21 день беременности был введен масляный раствор дегидроэпиандростерона. Установлено, что введение гормона беременным крысам ускорило темпы роста их потомства, привело к увеличению массы мозга, толщины коры передне-теменной и собственно теменной доли (у самцов). Нейроны неокортекса и гиппокампа мозга подопытных крыс имели морфометрические и гистохимические отличия от контроля. В мозге подопытных животных имелось достоверное снижение концентрации РНК в цитоплазме нейронов большинства изученных локализаций. В нейронах слоя V собственно теменной доли мозга самок активность 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы, отражающая интенсивность синтеза нейростероидов, была достоверно выше, чем в контроле.

Ключевые слова: мозг, развитие, дегидроэпиандростерон, морфометрия.

В.Ya. Ryzhavskii, O.V. Zadvornaya

THE INFLUENCE OF INTRODUCTION OF DEHYDROISOANDROSTERONE TO PREGNANT RATS ON INDICATORS OF DEVELOPMENT OF CEREBRAL CORTEX OF THEIR POSTERITY

Far Eastern State Medical University

Summary

Indicators of development of cerebral cortex of posterity of white rats females with 21 day of gestation to whom an oil solution of dehydroisoandrosterone having been introduced were investigated. It is detected that hormone introduction to