



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **37238** (13) **U**
(51) МПК
G09B 23/28 (2008.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ПЕРВИННОЇ НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ В УМОВАХ МОДЕЛЮВАННЯ ІШЕМІЧНИХ ПОШКОДЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

1

(21) u200806226

(22) 12.05.2008

(24) 25.11.2008

(46) 25.11.2008, Бюл. № 22, 2008 р.

(72) КОЛЕСНИК ЮРІЙ МИХАЙЛОВИЧ, УА, БЕЛЕНІЧЕВ ІГОР ФЕДОРОВИЧ, УА, ГОРБАЧОВА СВІТЛАНА ВАСИЛІВНА, УА, АБРАМОВ АНДРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ, УА, ГОЛОВКІН ВОЛОДИМИР В'ЯЧЕСЛАВОВИЧ, УА, БУХТІЯРОВА НІНА ВІКТОРІВНА, УА

(73) ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, УА, КОЛЕСНИК ЮРІЙ МИХАЙЛО-

2

ВИЧ, УА, БЕЛЕНІЧЕВ ІГОР ФЕДОРОВИЧ, УА, ГОРБАЧОВА СВІТЛАНА ВАСИЛІВНА, УА, АБРАМОВ АНДРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ, УА, ГОЛОВКІН ВОЛОДИМИР В'ЯЧЕСЛАВОВИЧ, УА

(57) Спосіб первинної нейропротекції в умовах моделювання ішемічних пошкоджень головного мозку, що включає призначення лабораторним тваринам нейропротектора, який **відрізняється** тим, що як нейропротектор призначають розчин, що містить гліцин та магнію хлорид, внутрішньочеревно по 1мл на 100г ваги тварини один раз на добу протягом 4 діб.

Корисна модель стосується медицини, а саме експериментальної медицини, нейрофармакології, патофізіології, і може бути використаною у лікуванні ішемічного пошкодження головного мозку в експерименті.

У теперішній час для лікування захворювань ЦНС широко застосовується препарат пірацетам, який є похідним піролідину. Механізм його дії добре вивчений. Пірацетам володіє вираженою ноотропною активністю. Але в умовах ішемічного інсульту цей препарат не має чітко вираженого нейропротективного ефекту. В той же час, небажаним ефектом пірацетаму є його здатність активувати виключно реакції анаеробного гліколізу та, як наслідок, посилювати явище лактат-ацидозу.

Найбільш близьким за технічною сутністю та результатом, що досягається, є спосіб, який полягає у призначенні щурям лінії Вістар з експериментальним ішемічним пошкодженням головного мозку протягом гострого періоду (4 діб) пірацетаму у дозі 250мг/кг [Медикаментозна заштита головного мозгу при моделюванні ішемії і реперфузії / Клименко В. Н., Беленичев И. Ф., Башкин И. Н. и др. // Клинич. хирургия. - 1993. - №12. - С.50-52]. Дослідженнями встановлено, що кількість макроергічних фосфатів при терапії пірацетамом зростає дуже повільно. Причиною цього явища є те, що пірацетам майже не впливає на цикл Кребсу та ГАМК-ергічну систему мозку в умовах ішемії. Морфометричними дослідженнями показана здат-

ність пірацетаму посилювати гліоцитоз без суттєвого впливу на кількість апоптичних та деструктивно змінених нейронів. Пірацетам у незначній мірі знижує прояв неврологічного дефіциту та летальність тварин з експериментальною церебральною ішемією.

Спільними суттєвими ознаками прототипу і корисної моделі, що заявляється, є такі:

- призначення нейропротектору

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу первинної нейропротекції в умовах моделювання ішемічних пошкоджень головного мозку шляхом призначення інших препаратів, що забезпечить підвищення ефективності корекції.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який включає призначення лабораторним тваринам нейропротектору, новим є те, що як нейропротектор призначають розчин, який містить гліцин та магнію хлорид, внутрішньочеревно по 1мл на 100г ваги тварини один раз на добу протягом 4 діб.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у такому.

Розчин гліцину та магнію знижує рівень лактату та підвищує активність процесів аеробного окиснення. Результатом такої дії розчину є значне підвищення кількості макроергічних фосфатів у тканинах та загальна нормалізація енергообміну.

(13) **U**(11) **37238**(19) **UA**

Крім того, він знижує витрати гальмівних амінокислот у компенсаторному та енергетично менш вигідному шунті Робертса. Рівень гліцину підвищувався, що дало змогу уникнути дисбалансу гальмівних та збуджуючих систем мозку. Аналіз морфометричних показників показав, розчин гліцину та магнію сприяє збільшенню щільності та загальної площі нейронів, посилює процеси генної активності, про що свідчить підвищення рівня РНК. Також спостерігалось зниження кількості клітин з проявами апоптозу та некрозу.

В групі тварин, які отримували експериментальну терапію розчином кількість тварин з тяжкою симптоматикою була достовірно меншою, ніж у контролі. Препарат майже у 2 рази знижував виникнення неврологічної симптоматики та летальності.

Введення розчину в гострий період ішемії викликало зниження рівня ранніх та пізніх маркерів

пошкодження білкової молекули - альдегідфенілгідрозонів (АФГ) та кетонфенілгідрозонів (КФГ). Він достовірно зменшував вміст АФГ на 79% відносно показників контрольної групи, а пірацетам - на 25,3%. На фоні терапії розчином відбувається зниження і найбільш нейротоксичного продукту ОМБ - кетонфенілгідрозонів.

Розчин гліцину та магнію пригнічував активність анаеробного гліколізу (знижував рівень лактату), зменшував „витрати” гальмівних амінокислот у шунті Робертса. Також підвищувався рівень глутамату, ГАМК та гліцину на фоні зниження активності ГДК (глутаматдекарбоксилази) і ГАМК-Т (ГАМК-трансферази). Збільшення рівня гальмівних амінокислот під дією вказаного препарату, вірогідно, обмежувало дію збуджуючої амінокислотної системи мозку і, тим самим, посилювало сумарну нейропротективну дію препарату.

Дані експериментів наведені у Таблицях 1-4.

Таблиця 1

Вплив розчину гліцину та магнію хлориду на розвиток неврологічного дефіциту у щурів з ГПМК на четверту добу експерименту

Групи тварин	Кількість щурів з важкою симптоматикою, %	Середній бал за шкалою С.Р. McGrow	Кількість тварин, що вижили, %
Інтактні тварини	0	0	100
Тварини з ГПМК	100	11,6±3,00	30
Тварини з ГПМК + розчину гліцину та магнію хлориду	50*	5,00±0,52*	90*
Тварини з ГПМК + пірацетам	90	8,80±1,77*	50

Тут і далі * - $p < 0,05$ по відношенню до контролю

Таблиця 2

Вплив розчину гліцину та магнію хлориду на показники окислювальної модифікації білків (ОМБ) у мозку тварин з ГПМК на 4 добу експерименту

Групи тварин	Продукти ОМБ, у.о./г білка	
	АФГ	КФГ
Інтактні тварини	0,83±0,04	0,56±0,02
Тварини з ГПМК	5,02±0,3	3,93±0,11
Тварини з ГПМК + пірацетам	3,75±0,15	1,58±0,14
Тварини з ГПМК + розчину гліцину та магнію хлориду	1,05±0,3*	0,79±0,02

Таблиця 3

Вміст аденолових нуклеотидів у корі головного мозку щурів на 4-ту добу експериментальної ішемії та введення розчину гліцину та магнію хлориду

Групи тварин	АТФ, мкмоль/г тканини	АДФ, мкмоль/г тканини	АМФ, мкмоль/г тканини
Інтактні тварини	2,85±0,05	0,47±0,01	0,13±0,02
Тварини з ГПМК	1,00±0,08	0,27±0,01	0,21±0,01
Тварини з ГПМК + пірацетам	1,5±0,02*	0,3±0,09*	0,12±0,03*
Тварини з ГПМК + розчину гліцину та магнію хлориду	2,67±0,01*	0,38±0,02*	0,14±0,01*

Таблиця 4

Вміст показників ГАМК - ергічної системи в корі головного мозку щурів на 4-тудобу експериментальної ішемії та введення розчину гліцину та магнію хлориду

Групи тварин	ГАМК мкм/г	Гліцин, мкм/г	Г лугамат, мкм/г	ГДК, мкм/г /год	ГАМК-Т мкм/г /год
Інтактні тварини	3,87±0,12	6,42±0,21	14,72±0,3	14,16±0,7	12,7±0,1
Тварини з ГПМК	1,12±0,04	2,33±0,22	5,02±0,05	18,05±0,1	24,1±0,3
Тварини з ГПМК + пірацетам	1,15±0,06	2,41±0,2	5,7±0,11	18,3±0,35	24,5±0,55
Тварини з ГПМК + розчину гліцину та магнію хлориду	3,83 ±0,12*	7,76 ± 0,12*	12,65 ±0,07*	14,00±0,4*	14,8±0,4*

Таблиця 5

Вплив розчину гліцину та магнію хлориду на морфофункціональний стан нейронів головного мозку на 4 добу ГПМК

Групи тварин	Щільність нейронів, клітин/мм ²	Площа тіл нейронів, мкм ²	Вміст РНК в нейронах, E _{оп}
Інтактні тварини	1281±34	75,21±1,12	12,4±0,2
Тварини з ГПМК	1065±27	64,19±0,9	9,69±0,15
Тварини з ГПМК + пірацетам	1069±38	63,46±0,8	10,37±0,18*
Тварини з ГПМК + розчину гліцину та магнію хлориду	1278±17*	69,52±0,65*	11,17±0,12*

Таблиця 6

Вплив розчину гліцину та магнію хлориду на морфофункціональний стан гліальних клітин головного мозку на 4 добу ГПМК

Групи тварин	Щільність гліальних клітин/мм ²	Площа тіл гліальних клітин, мкм ²	Вміст РНК в гліальних клітинах, E _{оп}
Інтактні тварини	418±21	20,5±0,19	4,05±0,02
Тварини з ГПМК	396±11	21,2±0,11	3,34±0,07
Тварини з ГПМК + пірацетам	497±19*	21,7±0,28	3,95±0,02*
Тварини з ГПМК + розчину гліцину та магнію хлориду	465±12*	23,4±0,15*	4,17±0,03*

Таким чином, сукупність вищезазначених позитивних впливів дозволить підвищити ефективність лікування ішемічних пошкоджень головного мозку в експерименті, а також знизити кількість побічних ефектів.

Спосіб здійснюють таким чином: протягом 4 діб 1 раз на добу щурам з гострим порушенням мозкового кровообігу внутрішньоочередно вводять розчин гліцину та магнію хлориду із розрахунку 1 мл ін'єкційного розчину на 100г маси тіла.