Proceedings of the 5th International
Scientific and Practical Conference
«Society and Science: Interconnection»
(February 16-18, 2025).
Porto, Portugal

No
235

MEDICINE AND PHARMACY

Комплексна патогенетична корекція м'язової дисфункції при експериментальній хронічній ішемії мозку

Кірчев Владислав Віталійович[1], Бабій Валентина Павлівна[2], Поспєлов Олексій Михайлович[3]

[1] доктор філософії, доцент кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені проф. В.В. Підвисоцького;
Одеський національний медичний університет; Україна

[2] кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені проф. В.В. Підвисоцького;
Одеський національний медичний університет; Україна

[3] кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені проф. В.В. Підвисоцького;
Одеський національний медичний університет; Україна

Анотація. Пацієнти з хронічною ішемією мозку є переважним контингентом хворих з цереброваскулярною патологією. Недостатня ефективність корекції постішемічних розладів та/або поведінкових проявів має обґрунтування в недостатній дослідженості патогенетичних механізмів цієї цереброваскулярної катастрофи. Мета роботи – визначення ефективності введення семаксу та гопантенової кислоти в комплексному відновленні м'язових дисфункцій у щурів при експериментальній хронічній ішемії мозку. Доведено, що у щурів із хронічною ішемією мозку реєструються м'язові дисфункції. Роздільне та сумісне застосування семаксу та гопантенової кислоти за даних умов сприяло відновленню м'язової активності. Максимально виражений нейропротекторний ефект у щурів за умов хронічної ішемії мозку було зареєстровано за умов сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти Автори вважають, що отримані дані є експериментальним підґрунтям доцільності клінічного тестування ноотропних ефектів сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти при хронічній ішемії мозку.
Ключові слова: *хронічна ішемія мозку, м'язові дисфункції, семакс, гопантенова кислота, патогенетично обґрунтована фармакокорекція.*

Пацієнти з хронічною ішемією мозку (ХІМ) є переважним контингентом хворих з цереброваскулярною патологією [1-3]. При ХІМ відбувається «злам» регуляторної активності в мозку і в організмі в цілому, що відбивається на повноцінному функціонуванні багатьох систем та органів організму [1, 4-6].

Недостатня ефективність корекції постішемічних розладів

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

MEDICINE AND PHARMACY

має обґрунтування в недостатній дослідженості патогенетичних механізмів цієї складної цереброваскулярної катастрофи, наслідком чого є недостатньо ефективні спромоги реалізації саногенетичних ефектів [7-11]. Підтвердженням цьому є залучення нейроімунного запалення та активації системи прозапальних цитокінів та факторів росту до патофізіологічних механізмів ішемічного ураження мозку, що певним чином відповідає аналогічним етіопатогенетичним особливостям хронічного судомного синдрому [12-14].

Ми здійснили дослідження, спрямовані на з'ясування ефективності комплексної схеми патогенетично обґрунтованої фармакокорекції за умов експериментального відтворення ХІМ [7], але вони потребують ретельного уточнення поведінкових ефектів тварин, дозування та способів уведення фармакологічних препаратів. Зважаючи на це, ми провели низку дослідів, в яких із визначенням тимчасових інтервалів та ймовірного превалювання ефектів певних фармакологічних препаратів та/або їх сумісного введення дослідили ефективність фармакологічної корекції притаманній ХІМ м'язовій дисфункції. В якості препаратів для вторинної нейропротекції були обрані фармакологічні сполуки, механізми реалізації ефектів яких були спрямовані на усунення патогенетичних ланцюгів, ініційованих ішемічним ураженням нейронів [1, 4, 15].

Мета роботи – визначення ефективності введення семаксу та гопантенової кислоти в комплексному відновленні м'язових дисфункцій у щурів при експериментальній хронічній ішемії мозку.

Матеріал і методи дослідження. Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на щурах лінії Вістар, які утримувалися за умов віварію. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно із «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах», ухваленими П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Модель ХІМ відтворювали шляхом розсічення шкіри, виділення і білатерально перев'язування лігатурами сонних артерій [4]. Розрізняли 5 груп тварин: 1 група – контроль (інтактні щури, в яких лише розсікали шкіру, n=7). 2 група – дослід (щури з перев'язкою сонних артерій та з відтворенням ХІМ, n=12). Шурам 3-ї групи з ХІМ вводили семакс (СЕМ; 0.1%, інтраназально, кількістю 10μл, n=12). Шурам 4-ї групи з ХІМ вводили гопантенову кислоту (ГК; ООО «РИК-фарм», 100 мг/кг, внутрішньоочеревинно, n=12). Шурам 5-ї групи (n=12) з ХІМ сумісно вводили СЕМ та ГК.

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

MEDICINE AND PHARMACY

За щурами після перев'язування сонних артерій спостерігали протягом 7 діб. М'язову активність визначали за часом, протягом якого щури були здатні передніми й задніми кінцівками утримуватися на двох горизонтально розташованих палицях [4]. Тест на координацію рухів заключний у здатності щурів утримуватися на горизонтально обертаючомуся ротароді [16]. Для визначення здатності щурів до координованих рухів користувалися тестом «підведеної сітки» [4, 16].

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням непараметричного критерію Крушкалл-Валліс.

Отримані результати та їх обговорення.

Через 24 год. після відтворення ХІМ лише 3 щура із 12 були здатні утриматися на двох вертикальних паличках, що було менше, ніж в контролі ($p<0.01$, табл. 1). Схожу спрямованість отриманих даних ми прослідкували в щурів інших дослідних груп.

Таблиця 1

Вплив роздільного та сумісного введення СЕМ та ГК на на вираженість м'язової та координаційної активності в щурів із ХІМ

Групи тварин	Абсолютні величини		
	Число щурів, які утримались на двох вертикальних паличках	Число щурів, які утримались на обертаючомуся стрижні	Число щурів, які утримались на піднятій сітці
1 доба			
1 група – контроль, n=7	7	7	7
2 група – ХІМ, n=12	3**	1**	2**
3 група – ХІМ + СЕМ, n=12	3**	2**	3**
4 група - ХІМ + ГК, n=12	2**	2**	2**
5 група – ХІМ+СЕМ+ГК, n=12	4**	3**	4**
3 доба			
1 група – контроль, n=7	7	7	7
2 група – ХІМ, n=9	2**	1**	2**
3 група – ХІМ + СЕМ, n=10	4*#	3**#	5*#
4 група - ХІМ + ГК, n=9	3**	2**	3**
5 група – ХІМ+СЕМ + ГК, n=10	5*#	5*#@	6#@
5 доба			
1 група – контроль, n=7	7	7	7
2 група – ХІМ, n=8	1**	1**	2**
3 група – ХІМ + СЕМ, n=9	4#	3*#	5#
4 група - ХІМ + ГК, n=9	3**#	2**	4*

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

MEDICINE AND PHARMACY

Продовження табл. 1

5 група – ХІМ+СЕМ + ГК, n=10	7##@	6##@	8#@
7 доба			
1 група – контроль, n=7	7	7	7
2 група – ХІМ, n=8	1**	2**	3**
3 група – ХІМ + СЕМ, n=9	6##	5#	7#
4 група – ХІМ + ГК, n=9	5#	4*	5#
5 група – ХІМ+СЕМ + ГК, n=10	8##	7#	8#

Позначення: зменшення числа щурів в групах виникло через їх гибель.
*Примітки: * - p<0.05 і ** - p<0.01 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними в контрольній групі тварин;*
 # - p<0.05 і ## - p<0.01 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з таким даними у щурів із ХІМ без фармакологічної корекції;
@ - p<0.05 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у щурів із ХІМ, яким уводили СЕМ та/або ГК.

На 3-й добі перебігу патологічного ішемічного процесу на двох вертикальних паличках були здатні утриматися 2 щури із ХІМ без фармакологічної корекції із 9, що також було менше відповідно аналогічних даних в контрольних спостереженнях (p<0.01). В цей інтервал досліду лише щури із ХІМ, яким здійснили ендоназальне введення СЕМ та сумісне введення СЕМ з ГК (відповідно, 4 та 5 із 10), демонстрували кращу здатність утриматися на двох вертикальних паличках, що перевищувало відповідний показник в щурів із ХІМ без фармакологічної корекції (p<0.05).

На 5-й добі досліду 7 щурів із 10 із ХІМ, яким сумісно ввели СЕМ з ГК, були здатні утриматися на двох вертикальних паличках: цей показник суттєво перевищував такий у щурів із ХІМ, яким уводили ГК (p<0.05). В цей час досліду кращу здатність виконати тест демонстрували щури із ХІМ, яким інтраназально вводили СЕМ (4 щура із 9; p<0.05).

Роздільне та сумісне введення досліджуваних препаратів спричинило нормалізацію м'язової активності щурів у тесті утримання на двох вертикальних паличках на 7-ій добі досліду (p<0.05).

На 1-й добі після відтворення ХІМ на обертаючомуся стрижні були здатні утриматися лише 1-3 щури у всіх досліджуваних групах, що, безумовно, було гірше, ніж такий показник в контролі (в усіх випадках p<0.05).

На 3-й добі досліду на ротароді були здатні утриматися 5 щурів із 10 із ХІМ, яким сумісно ввели СЕМ з ГК, що перевищувало відповідні дані в щурів із ХІМ без фармакологічної корекції, а також в щурів із ХІМ, яким

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

роздільно вводили ГК (в усіх випадках $p<0.05$). При цьому також позитивним вважаємо те, що 3 щури із 10 в групі з моделлю ХІМ, яким уводили СЕМ, також були здатні утриматися на поверхні обертаючогося стрижня – цей показник перевищував відповідний у щурів із ХІМ без фармакологічної корекції ($p<0.05$).

На 5-й добі досліду на обертаючомуся стрижні під впливом введення СЕМ ($p<0.05$) та сумісного введення СЕМ з ГК ($p<0.01$) була здатна утриматися більша кількість щурів із ХІМ, ніж у групі із ХІМ без фармакокорекції. Ефективність сумісного введення СЕМ з ГК перевищувала таку у випадку роздільного введення СЕМ та ГК ($p<0.05$). На 7-й добі досліду на поверхні ротароду були здатні утриматися щури із ХІМ, яким були здійснені ін'єкції СЕМ, ГК та сумісні введення СЕМ з ГК ($p<0.05$).

На 1-й добі досліду на поверхні піднятої сітки були здатні утриматися лише 2-4 щури у всіх досліджуваних групах, що, є менше порівняно з відповідним показником в контролі (в усіх випадках $p<0.01$).

Починаючи з 3-ї доби досліду, на поверхні піднятої сітки утримувалися щури із ХІМ із введенням СЕМ та сумісним введенням СЕМ з ГК (3-7 доби досліду; $p<0.05$) та введенням ГК (7 доба; $p<0.05$). На 7-й добі досліду величина досліджуваного показника була співставною з такою в контролі у щурів всіх досліджуваних груп ($p<0.05$).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що у щурів в динаміці постішемічного періоду залежно від його терміну формуються виражені м'язові дисфункції. Порушені функції в щурів із ХІМ були відновлені протягом 7-денного періоду спостереження, причому процес відновлення залежав від виду фармакологічного препарату, шляху та варіанту його введення.

Отримані в цій роботі дані узгоджуються отриманими нами результатами адинамії та гіподинамії в щурів після білатеральної перев'язки сонних артерій [7]. Так, при формуванні церебральної ішемії, а особливо, в її динаміці в експериментальних і клінічних умовах, додатково до гибелі біологічного організму, відзначається виражена редукція та/або дезорганізація моторних та сенсорних функцій [1, 17] з формуванням суттєвого неврологічного дефіциту, який має характер вираженої клінічної маніфестації [18].

Принциповим та важливим результатом, який ми отримали, вважаємо факт відновлення досліджуваних показників м'язової активності та емоційної поведінки внаслідок сумісного

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

введення СЕМ та ГК. Відновлення досліджуваних функцій відзначено, починаючи з 3-ї доби досліду, і тривало до кінця терміну спостереження, що також узгоджується з даними [11].

Вважаємо найбільш ефективною антиішемічною схемою корекції м'язових дисфункцій за умов експериментальної ХІМ сумісне введення СЕМ з ГК. Наступним в цьому ряду є інтраназальне введення СЕМ. І третім є введення ГК, що ми зареєстрували, починаючи з 5-ї доби досліду. Зареєстровано більш виражена ефективність сумісного введення СЕМ з ГК порівняно з роздільними їх уведеннями. Доведено доцільність та клінічну ефективність інтраназального шляху введення фармакологічних препаратів з лікувальною метою [19, 20].

Схожі результати в експериментальних умовах ішемічного та травматичного ураження нейронів були отримані раніше [21, 22]. Інтраназальне введення протисудомних препаратів, в тому числі й пептидної природи, пригнічувало гострі та хронічні форми судомної активності [23, 24], а також спричиняло антиішемічний ефект [25]. Отже, вважаємо отримані дані експериментальним обґрунтуванням доцільності клінічного введення фармакологічних препаратів з нейропротективним механізмом реалізації дії, в тому числі й інтраназальним шляхом при цереброваскулярних захворюваннях.

Висновки.

У щурів із відтвореною моделлю хронічної ішемії мозку з 1-ї доби реєструються м'язові дисфункції.

Роздільне та сумісне застосування семаксу та гопантенової кислоти сприяло відновленню м'язової активності щурів із хронічною ішемією мозку.

Максимально виражений нейропротекторний ефект у щурів за умов хронічної ішемії мозку було зареєстровано за умов сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти, починаючи з 3-ї доби досліду. Наступним в ряду антиішемічної ефективності є ефект семаксу, який був реалізований починаючи з 3-ї доби досліду. Найменша вираженість нейропротективної дії приманна гопантеновій кислоті, починаючи з 5-ї доби досліду.

Антиішемічна ефективність семаксу була досягнута при інтраназальному введенні препарату, що значно підвищує швидкість його дії на нейрони при їх ішемічному ураженні.

Отримані дані вважаємо експериментальним підґрунтям доцільності клінічного тестування ноотропних ефектів сумісного введення семаксу та гопантенової кислоти при хронічній ішемії мозку.

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

MEDICINE AND PHARMACY

References:

[1] Вастьянов РС, Стоянов АН, Бакуменко ИК. Системная патологическая дезинтеграция при хронической ишемии мозга. Экспериментально-клинические аспекты. Saarbrucken : LAP Lambert Academic Publishing. 2015: 169.
[2] Муратова ТМ, Храмцов ДМ, Стоянов ОМ, Бабієнко ВВ, Ворохта ЮМ. Вплив чинників довкілля на ризик розвитку цереброваскулярної патології. Досягнення біології та медицини. 2019; 2: 36-38.
[3] Sanchez-Bezanilla S, Hood RJ, Collins-Praino LE, Turner RJ, Walker FR, Nilsson M, Ong LK. More than motor impairment: A spatiotemporal analysis of cognitive impairment and associated neuropathological changes following cortical photothrombotic stroke. J Cereb Blood Flow Metab. 2021; 41(9): 2439-2455.
[4] Кірчев В.В. Патогенетичне обгрунтування корекції моторних та когнітивних розладів при хронічній ішемії мозку. Дис. … доктора філософії. Одеса. 2023: 166.
[5] Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. Physiology. Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.
[6] Stoyanov OM, Vastyanov RS, Myronov OO, Kalashnikov VI, Babienko VV, Hruzevskiy OA, Turchin MI. Vegetative system pathogenetic role in chronic brain ischemia, cerebral hemodynamics disorders and autonomous dysregulation. World of medicine and biology. 2022; 2(80): 162-168.
[7] Кірчев ВВ, Вастьянов РС. Вплив семаксу та гопантенової кислоти на локомоторну активність та неврологічний дефіцит щурів за умов хронічної ішемії мозку. Вісник морської медицини. 2022; 2(95): 109-118.
[8] Пулик ОР, Стоянов ОМ, Гирявець МВ, Вастьянов РС. Медикаментозна та немедикаментозна корекція післяінсультних когнітивних порушень. Journal of Education, Health and Sport. 2015; 5(5): 101-108.
[9] Стоянов АН, Пулык АР, Храмцов ДН, Колесник ЕА, Вастьянов РС, Борисенко ОА. Можливості реабілітації постінсультних когнітивних розладів Український вісник психоневрології. 2017; 25(3): 108 – 110.
[10] Kirchev VV. Cognitive function restoration in rats with chronic brain ischemia using Semax and hopantenic acid comprehensive administration. Journal of Education, Health and Sport. 2023; 13(4): 404-422.
[11] Vastyanov RS, Kirchev VV, Muratova TM, Kashchenko OA, Vastyanova OV, Tatarko SV, Zayats LM. Comparative analysis of motor and emotional behavioral disorders in conditions of experimental chronic ischemic and chronic convulsive syndromes. World of medicine and biology. 2021; 2(76): 183-188.
[12] Вастьянов РС, Олейник АА, Шандра АА. Взаємозв'язок епілепсії та запалення. Інтегративна антропологія. 2006; 1(7): 34-41
[13] Вастьянов РС, Олейник АА. Нейротропные эффекты цитокинов и факторов роста. Успехи физиологических наук. 2007; 38(1): 39-54.
[14] Олейник АА., Вастьянов РС. Рецепторы и механизмы реализации нейротропных эффектов цитокинов и факторов роста. Успехи физиологических наук. 2008; 39(2): 47-57
[15] Капталан АО, Стоянов ОМ, Остапенко ІО, Кірчев ВВ. Вплив сумісного застосування мексиприму та семаксу на поведінкові кореляти посттравматичної епілепсії у щурів. Актуальні проблеми транспортної

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

MEDICINE AND PHARMACY

медицини. 2021; 1(63): 76-84.
[16] Kirchev VV. Muscle activity and emotional behavior changes in rats with chronic brain ischemia via comprehensive pathogenetic correction. Journal of Education, Health and Sport. 2023; 13(3): 442-257.
[17] Стоянов А.Н., Вастьянов Р.С., Мащенко С.С., Антоненко С.А., Скоробреха В.З. Возможности моделирования ишемии головного мозга у мелких животных. Міжнародний неврологічний журнал. 2019; 6(108): 30-36.
[18] Kalashnikov VI, Stoyanov AN, Pulyk OR, Bakumenko IK, Skorobrekha VZ. Features of cerebrovascular reactivity in patients of young age with migraine. Wiadomości Lekarskie. 2020; 73(11): 2443-2446
[19] Стоянов АН, Вастьянов РС, Бурля ОК, Бакуменко ИК, Дрибина СИ. Эндоназальный способ введения пептидергических средств в клинической нейровегетологии. Journal of Health Sciences. 2014; 4(6): 157-170
[20] Стоянов ОМ, Вастьянов РС, Мірджураєв ЕМ, Сон АС, Волохова ГО, Калашніков ВІ. Можливості інтраназального лікувального впливу на вегетативну систему в реабілітаційній неврології. International Neurological Journal (Ukraine). 2024; 20(3): 156-165.
[21] Вастьянов РС, Стоянов АН, Демидов ВМ, Быльський ДВ, Антоненко СА, Нескоромная НВ. и др. Повреждения травматического и гипоксического генеза: общность патогенетических механизмов. Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6 (9) :285-304
[22] Стоянов ОМ, Вастьянов РС, Колесник ОО, Мащенко СС, Антоненко СО. Экспериментальное обоснование и дозозависимые эффекты терапии мексикором ишемического поражения мозга у крыс. Український вісник психоневрології. 2019; 27(4): 25-31.
[23] Вастьянов РС. Вивчення патофізіологічних механізмів хронічної епілептичної активності як можливий шлях розробки патогенетично обгрунтованої комплексної терапії судомного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2008; 8; 4(24): 191-197.
[24] Shandra AA, Godlevskii LS, Vastyanov RS, Brusentsov AI, Mikhaleva II, Prudchenko IA, Zaporozhan VN. Effect of intranigral dosage with delta sleep-inducing peptide and its analogs on movement and convulsive activity in rats. Neurosci. Behav. Physiol. 1996; 26(6): 567-571.
[25] Shandra AA, Godlevskii LS, Brusentsov AI, Vastyanov RS, Karlyuga VA, Dzygal AF, Nikel B, Vastyanov RS. Effects of delta-sleep-inducing peptide in cerebral ischemia in rats. Neurosci. Behav. Physiol. 1998; 28(4): 443-446.

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).