

**Эффективность карбамилированного дарбэпоэтина (CdEPO) при экспериментальной ишемии головного мозга**

**Самсонова Кристина Ивановна**

*Студент (специалист)*

Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Россия

*E-mail: skristyiv@mail.ru*

Цереброваскулярные заболевания ишемического генеза имеют тенденцию к росту, омоложению, сопряжены с тяжелым клиническим течением, высокими показателями инвалидности и смертности [1]. Поиск новых подходов к терапии острого ишемического инсульта является одной из актуальных проблем экспериментальной и клинической неврологии.

Известно, что эритропоэтин (EPO) и его аналоги проявляют плеiotропные негематопoэтические эффекты, в частности, цитoпротекторные свойства клеток неэритроидного ряда [2, 5]. Перспективным направлением в разработке новых способов медикаментозного лечения ишемических состояний головного мозга является создание препаратов на основе эритропоэтина (EPO). Нейропротективное действие производных EPO может отчасти реализовываться посредством их преференциального связывания с  $\beta_2$ -рецепторной субъединицей ( $\beta_2cR$ ), запускающей процесс сигнальной трансдукции ростовых факторов и цитокинов (с помощью комплекса рецептора EPO и CD131) [3, 4].

**Цель работы** - изучение влияния рекомбинантного гликопротеина карбамилированного дарбэпоэтина (CdEPO) как агониста субъединицы  $\beta_2cR$  (CD131) комплексного димера EPO- $\beta_2cR$  с отсутствующими эритропоэтическими свойствами.

**Материалы и методы**

Исследование выполнено на аутбредных крысах-самцах Wistar (n=30) путем одностороннего фотохимического тромбоза средней мозговой артерии в области префронтальной коры головного мозга крыс (Watson, 1985). Животные случайным образом были разделены на три группы: интактные, контроль, опыт (CdEPO). Методами МРТ визуализации, гистологии и иммуногистохимии определяли объем и структуру периинфарктной зоны ишемического очага, неврологический статус крыс в постишемическом периоде оценивали по шкале NSS, особенности когнитивно-мнестических функций выявляли в тестах «открытое поле», «водный лабиринт Морриса», исследовали особенности поведения крыс после выработки условного рефлекса пассивного избегания.

**Результаты исследования**

В экспериментах на крысах было установлено, что при внутривенном введении карбамилированного дарбэпоэтина в период острой ишемии мозга наблюдалась тенденция к снижению неврологического дефицита по сравнению с группой контроля (0,9% раствор NaCl); двукратное и особенно многократное введение CdEPO оказывало нейропротекторное действие на ЦНС, определяемое по показателям ориентировочно-исследовательской активности и эмоционального статуса крыс в тесте «Открытое поле»; многократное введение оказывало положительный мнестропный эффект у крыс в тесте «водный лабиринт Морриса». При выработке условного рефлекса пассивного избегания в группе при введении CdEPO установлено 100% воспроизведение памятных следов, а в контрольной - воспроизведение памятных следов нарушается.

Установлено, что CdEPO оказывало нейропротекторное действие на структуру периинфарктной зоны ишемического очага - зону пенумбры, за счёт чего объём ишемического очага уменьшался при введении CdEPO в сравнении с группой контроля. Уменьшение объёма

ёма ишемического очага, очевидно, связано с уменьшением перифокального отёка вследствие активации репаративных процессов [6].

Было показано, что введение CdEPO животным после моделирования локальной ишемии приводило к снижению количества BDNF в плазме крови и МДА мембран эритроцитов до показателей интактной группы, тогда как значения данных показателей в контрольной группе были увеличены в сравнении с интактными животными.

Результаты проведённых исследований указывают на то, что карбамилированный дарбэпоэтин (CdEPO) может рассматриваться в качестве потенциального фармакотерапевтического агента в комплексной нейропротективной фармакотерапии пациентов с цереброваскулярной патологией ишемического генеза, важным преимуществом которого является отсутствие стимуляции гемопоэза, благодаря чему они обеспечивают профилактику увеличения гематокрита и последующего развития прокоагулянтного статуса или повышения артериального давления.

### Источники и литература

- 1) Гусев, Е. И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 326 с.
- 2) Brines M.L., Ghezzi P., Keenan S., Agnello D., de Lanerolle N.C., Cerami C., Itri L.M., Cerami A. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:10526–10531.
- 3) Brines M. Derivatives of erythropoietin that are tissue protective but not erythropoietic // *Science*. 2004 Jul 9; 305(5681): 239-42.
- 4) Brines M., Grasso G., Fiordaliso F., Sfacteria A., Ghezzi P., Fratelli M., Latini R., Xie Q.W., Smart J., Su-Rick C.J., Pobre E., Diaz D., Gomez D., Hand C., Coleman T., Cerami A. Erythropoietin mediates tissue protection through an erythropoietin and common beta-subunit heteroreceptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:14907–14912.
- 5) Hasselblatt M., Ehrenreich H., Siren A.L. The brain erythropoietin system and its potential for therapeutic exploitation in brain disease. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2006;18:132–138
- 6) Moskowitz, M.A. The science of stroke: mechanisms in search of treatments / M.A. Moskowitz, E.H. Lo, C. Iadecola // *Neuron*. – 2010. – V. 67(2). – № 29. – P. 181–198.

### Слова благодарности

Выражаю благодарность за содействие в организации работы доценту кафедры патологической физиологии НижГМА Косюге Юрию Ивановичу