

НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА АЛКАЛОИДА Z77 И МЕХАНИЗМЫ ИХ РАЗВИТИЯ

А.В. Чайковский Г.А. Просекин

Научный руководитель: профессор РАН, д.м.н. Г.Н. Зюзьков

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга»,

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 3, 634028

E-mail: thav_pharm@mail.ru

NEUROPROTECTIVE PROPERTIES OF ALKALOID Z77 AND THE MECHANISMS OF THEIR DEVELOPMENT

A.V. Chaikovskii, G.A. Prosekin

Scientific Supervisor: PhD G.N. Zyuz'kov

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

«E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine»,

Russia, Tomsk, Lenin Ave., 3, 634028

E-mail: thav_pharm@mail.ru

Abstract. *Psychopharmacological effects of atisine-type diterpene alkaloid Z77 were studied under conditions of experimental posthypoxic encephalopathy. The preparation had a pronounced cerebroprotective effect consisting in normalization of orientation and exploratory behavior and conditioned activity in experimental animals. These changes were accompanied by significant increase in the number of neural stem cells in the paraventricular region of the brain and markedly enhanced production of neurotrophic growth factors by neural tissue microenvironment cells.*

Введение. На сегодняшний день действие нейропротекторных лекарственных средств заключается преимущественно в сохранении, либо в модификации функций сохранившихся в условиях патологии зрелых клеток нервной ткани. Однако в большинстве случаев данная концепция фармакокоррекции является несостоятельной [1, 2]. В связи с этим актуальным представляется разработка принципиально новых патогенетически обоснованных подходов к терапии заболеваний ЦНС и создание оригинальных церебропротекторных средств с принципиально новыми механизмами действия. Существуют также подходы к решению данной проблемы в рамках регенеративной медицины [3-5]. При этом наиболее физиологичным и перспективным подходом клеточной терапии является фармакологическая стимуляция функций эндогенных стволовых клеток путем подражания деятельности естественных регуляторных систем. В ФГБНУ «НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» выявлены алкалоиды, обладающие стимулирующим влиянием на функции прогениторных клеток различных классов [6]. При этом нами был выделен diterпеновый алкалоид Z77 атизинового типа и выявлена его выраженная активность в отношении мезенхимальных клеток-предшественников.

Цель исследования: на модели ишемического инсульта изучить церебропротекторные свойства алкалоида Z77 и вскрыть его влияние на нейральные стволовые клетки.

Материалы и методы: эксперименты выполнены на крысах линии CD и мышах линии СВА. Экспериментальной моделью являлась полуторная перевязка сонных артерий. Алкалоид в виде 0,025% раствора вводили ежедневно в течение пяти дней. На третий день введения (второй после операции) вырабатывали рефлекс пассивного избегания темного пространства. На пятый день регистрировали двигательную активность в открытом поле, проверяли наличие условного рефлекса пассивного избегания темного пространства и производили забор ткани головного мозга для гистологического исследования. Головной мозг фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин и делали срезы толщиной 4-5 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и исследовали световой микроскопией. В условиях *in vitro* с помощью метода клонирования определяли влияние алкалоида на содержание нейральных стволовых клеток в паравентрикулярной области головного мозга и продукцию нейротрофинов глиальными клетками.

Результаты: в результате проведенных исследований было установлено, что у животных с экспериментальной ишемией отмечалось резкое повышение уровня ориентировочно-исследовательского поведения в открытом поле. Введение алкалоида Z77 приводило практически к полной нормализации исследуемых показателей. При гистологическом исследовании имели место выраженные нарушения цитоархитектоники нервной ткани головного мозга у животных в постинсультном периоде, которые в значительной степени корригировались алкалоидом. Указанные изменения наблюдались на фоне возрастания содержания нейральных клеток-предшественников в паравентрикулярной области головного мозга экспериментальных животных и повышения выработки нейротрофных факторов элементами микроокружения нервной ткани.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о наличии выраженной церебропротекторной активности у алкалоида Z77, связанной с активацией функций резидентных стволовых клеток головного мозга.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для молодых российских ученых – докторов наук МД-3096.2015.7.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dygai A.M., Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V. et al. (2011). Effect of hyaluronidase immobilized using electron-beam synthesis nanotechnology on sensitivity of progenitor cells to regulatory factors. Bull. Exp. Biol. Med. 2011, no. 151 (1), pp. 150-153.
2. Dygai A.M., Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V. et al. (2011). Pharmacological properties of granulocytic colony-stimulating factor pegylated using electron beam synthesis nanotechnologies. Bull. Exp. Biol. Med., no. 152 (1), pp. 133-137.
3. Чайковский А.В., Зюзьков Г.Н. Механизмы регенераторного действия детерпеновых алкалоидов Аконита байкальского // Сибирский онкологический журнал. -2013. -№ 1. -С. 94.
4. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Суслов Н.И., Ставрова Л.А., Сотникова Н.В. Психофармакологические эффекты гранулоцитарного КСФ и их механизмы при гипоксии высокой степени тяжести // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2005. – № 4., Т. 139. – 367-370.
5. Зюзьков Г.Н., Суслов Н.И., Поветьева Т.Н., Нестерова Ю.В., Афанасьева О.Г., Удут Е.В., Мирошниченко Л.А., Симанина Е.В., Полякова Т.Ю., Ставрова Л.А., Чайковский А.В., Кульпин П.В., Удут В.В., Дыгай А.М., Жданов В.В. Психифармакологические эффекты ингибитора JNK в

условиях постгипоксической энцефалопатии и механизмы их развития // Бюл. exper. биол. - 2017. - Т. 163, № 1. - С. 23-27.

6. Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Miroshnichenko L.A. et al. (2013). Mechanisms of hemostimulating effect of *Aconitum baicalense* diterpene alkaloids. Bull. Exp. Biol. Med., no. 155 (3), pp. 350-353.