

УДК 616.831-005.1-08-092.9

**ОЦЕНКА УРОВНЯ  $\beta$ -ЭНДОРФИНА  
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ  
ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ У КРЫС**

Трофименко Артем Иванович  
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный  
медицинский университет», Краснодар, Россия

Каде Азамат Халидович – д.м.н., профессор  
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный  
медицинский университет», Краснодар, Россия

Дынько Юрий Вячеславович – к.м.н.  
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,  
Краснодар, Россия

Занин Сергей Александрович – к.м.н.  
ГБОУ ВПО «Кубанский государственный  
медицинский университет», Краснодар, Россия

В работе создана модель ишемического инсульта (ИИ) у крысы путем коагуляции правой средней мозговой артерии и оценена возможность использования ТЭС-терапии. Эксперименты проведены на 130 крысах, которые были разделены на 4 группы: 1 – контроль, 2 – моделирование ИИ, 3 – применение ТЭС-терапии и моделирование ИИ, 4 – моделирование ИИ и применение ТЭС-терапии. В сыворотке крови животных определяли уровень  $\beta$ -эндорфина на 1-е, 3, 7 и 14-е сутки. В ходе исследований установлено, что содержание  $\beta$ -эндорфина в сыворотке крови во 2-й группе животных снижалось на протяжении всего периода наблюдения. Проведение предварительной ТЭС-терапии, а также после моделирования ИИ стимулирует стресс-лимитирующую систему и предупреждает снижение уровня  $\beta$ -эндорфина в течение всего периода наблюдения за животными.

Ключевые слова: ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ,  
ТЭС-ТЕРАПИЯ,  $\beta$ -ЭНДОРФИН

UDC 616.831-005.1-08-092.9

**LEVEL ASSESSMENT  $\beta$ -ENDORPHIN  
AT THE EXPERIMENTAL ISCHEMIC  
STROKE AT RATS**

Trophimenko Artem Ivanovich  
SBEA HPE «Kuban state medical university»,  
Krasnodar, Russia

Kade Azamat Khalidovich – MD, professor  
SBEA HPE «Kuban state medical university»,  
Krasnodar, Russia

Dyin'ko Yuri Vyacheslavovich – Ph.D. (Med.)  
SBIHC «Krai clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia

Zanin Sergei Alexandrovich – Ph.D. (Med.)  
SBEA HPE «Kuban state medical university»,  
Krasnodar, Russia

The article presented the ischemic stroke (IS) model at a rat by coagulation of the right average brain artery is created and the assessment of possibility of use of TES-THERAPY is carried out. Experiments are made on 130 rats who were divided into 4 groups: 1 – control, 2 – IS modeling, 3 – application of TES-THERAPY and IS modeling, 4 – modeling of IS and TES-THERAPY application. In serum of blood investigated level  $\beta$ -endorphin for 1, 3, 7 and 14 days. As a result of the conducted research it is established that the contents  $\beta$ -endorphin in the 2nd group decreases throughout the entire period of supervision. Preliminary carrying out TES-THERAPY and its carrying out after modeling of IS stimulates a stress-limiting system and prevents level falling  $\beta$ -endorphin the entire period of supervision over animals.

Key words: ISCHEMIC STROKE, TES-THERAPY,  
 $\beta$ -ENDORPHIN

## **Введение**

Актуальность проблемы церебрального ишемического инсульта (ИИ) в современной медицине обусловлена высокой частотой развития заболевания, а также значительным процентом инвалидизации и угрожающим уровнем смертности [4]. ИИ составляет 70–85 % от всех случаев инсульта. В острый период заболевания летальность достигает 35 %, увеличиваясь почти на 15 % к концу первого года заболевания. Риск возникновения повторного ИИ оценивается в 8–20 %. Постинсультная инвалидизация занимает первое место среди всех возможных причин утраты трудоспособности пациентов. К прежней работе возвращаются лишь около 20 % больных, перенесших инсульт, при этом одна треть из них социально активного возраста [4]. Инсульт по затратам является одним из наиболее дорогостоящих заболеваний. По подсчетам западных специалистов, на лечение одного пациента в год расходуется 55–73 тыс. долларов (при этом учитываются уход, реабилитация, лекарственные препараты и др.).

В первые часы после ИИ степень выраженности структурно-функциональных изменений нейронов в пострадавшей области мозга уменьшается от центра некроза к периферическим зонам пенумбры. Особенности распространения нейродегенеративных изменений внутри области пенумбры определяют окончательное формирование размеров инфаркта мозга к 3–5 суткам заболевания, что предопределяет возможность разработки эффективных методов вторичной нейропротекторной терапии [4]. Продолжительность первого «терапевтического окна», т.е. периода, в течение которого возможно восстановление функции нейронов в области «ишемической полутени», точно не установлена. Однако для большинства клеток это время ограничено 3–6 часами. Не исключено, что способность к восстановлению сохраняется в течение нескольких суток. Патогенез инсульта также можно

рассматривать и с позиции стрессового повреждения органа с включением адаптационно-компенсаторных реакций. В реализации последних ведущая роль принадлежит как стресс-реализующей (СРС), так и стресс-лимитирующей (СЛС) системам. Одной из ключевых составляющих СЛС является эндорфинергическая (опиоидергическая) система [3]. ТЭС-терапия – это метод, модулирующий СЛС системы организма, воздействие которого имеет комплексный, системный, гомеостатический характер, а все эффекты связаны с центральным или периферическим действием эндорфинергической опиоидергической системы [1, 2, 3, 4, 5, 6]. В настоящее время показаны следующие эффекты эндогенных опиоидных пептидов: противовоспалительный, антигипоксический, противоотечный и иммуномодулирующий, а также их влияние на синтез гипофизарных гормонов. Предполагаемой мишенью лечебного воздействия ТЭС-терапии на течение ИИ является ее влияние на СЛС и СРС [1, 2, 3, 4, 5, 6].

С учетом вышеизложенного целью настоящего исследования явилась оценка уровня  $\beta$ -эндорфина в сыворотке крови у лабораторных крыс с моделью ИИ при использовании ТЭС-терапии.

### **Материал и методы**

Исследование выполнено в лаборатории кафедры общей и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России. Эксперименты проведены на 130 белых нелинейных крысах-самцах средней массой  $250 \pm 50$  г. Операции выполняли под общим наркозом золетилом и ксиланитом. Моделирование ИИ осуществлялось путем коагуляции правой средней мозговой артерии (ПСМА) [7]. Все животные были разделены на 4 группы:

- 1-я группа (контрольная) ( $n = 10$ ) – операция этим животным не выполнялась;

- 2-я группа ( $n = 40$ ) – крысы, которым проводилась коагуляция ПСМА без последующей ТЭС-терапии;
- 3-я группа ( $n = 40$ ) – животные, которым проводился сеанс ТЭС-терапии, затем выполнялась коагуляция ПСМА;
- 4-я группа ( $n = 40$ ) – крысы, которым выполнялась коагуляция ПСМА, и после этого проводили 7 сеансов ТЭС-терапии.

Забор крови и оценку уровня  $\beta$ -эндорфина в сыворотке крови во всех группах животных проводили на 1-е, 3, 7 и 14-е сутки. Содержание  $\beta$ -эндорфина в сыворотке крови исследуемых животных определяли иммуноферментным методом с помощью набора «Elabscience Biotechnology Co., Ltd.» (Китай) на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Отдела клинической экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России.

ТЭС-терапия животным из 3-й и 4-й групп проводилась модифицированным двухпрограммным электростимулятором «ТРАНСАИР-03» (г. Санкт-Петербург, Россия) в анальгетическом режиме. Параметры транскраниальной электростимуляции для крыс представлены в таблице 1.

Расположение подкожных игольчатых электродов фронтально-мастоидальное (два катода помещены на лоб в надбровных областях, сдвоенный анод – позади ушных раковин). Длительность сеанса во всех случаях составляла 45 минут.

Таблица 1 – Параметры электрического тока, используемого при проведении ТЭС-терапии в режиме анальгезии у крыс

Частота, Гц	Длительность импульса, мс	Величина суммарного тока, мА
$70 \pm 2$	$3,75 \pm 0,25$	0,6–2,5

Статистическую обработку данных проводили при помощи непараметрического критерия Вилкоксона и метода рангов, с установлением уровня значимости  $*p \leq 0,05$  и  $**p \leq 0,01$ . Величины средних значений указаны в границах  $M \pm m$  (табл. 2).

Таблица 2 – Уровень  $\beta$ -эндорфина в сыворотке крови животных четырёх групп, пг/мл

Сутки	1-я группа Контроль	2-я группа ИИ	3-я группа ТЭС-терапия и ИИ	4-я группа ИИ и ТЭС-терапия
1-е	27,52 $\pm$ 12,14	13,25 $\pm$ 9,81*	50,31 $\pm$ 9,67** $\vee$	48,68 $\pm$ 15,28** $\vee$
3-и	-	11,01 $\pm$ 5,94**	44,89 $\pm$ 5,47** $\vee$	42,42 $\pm$ 11,59* $\vee$
7-е	-	9,04 $\pm$ 4,00**	44,11 $\pm$ 7,00* $\vee$	42,64 $\pm$ 9,29* $\vee$
14-е	-	9,63 $\pm$ 3,02**	43,69 $\pm$ 6,04* $\vee$	42,21 $\pm$ 9,93* $\vee$

**Примечание:**  $*p \leq 0,05$  – достоверно по отношению к контрольной группе,  $**p \leq 0,01$  – достоверно по отношению к контрольной группе,  $\vee p \leq 0,01$  – достоверно по отношению ко 2-й группе.

### Результаты исследований и их обсуждение

Анализ результатов исследований показал, что уровень  $\beta$ -эндорфина в сыворотке крови животных контрольной группы составил 27,52  $\pm$  12,14 пг/мл (см. табл. 2). Во 2-й группе животных на 1-е сутки после создания модели ИИ отмечено достоверное ( $p \leq 0,01$ ) уменьшение его содержания до 13,25  $\pm$  9,81 пг/мл, что свидетельствует о снижении активности основного опиоидэргического звена СЛС. На 3-и сутки после моделирования ИИ содержание  $\beta$ -эндорфина продолжало достоверно ( $p \leq 0,01$ ) снижаться до 11,01  $\pm$  5,94 пг/мл (см. табл. 2). На 7-е и 14-и сутки его содержание продолжало достоверно ( $p \leq 0,01$ ) уменьшаться и составило, соответственно, 9,04  $\pm$  4,00 и 9,63  $\pm$  3,02 пг/мл (см. табл. 2). Таким образом, в течение всего периода наблюдения за животными с применением модели ИИ уровень  $\beta$ -эндорфина снижался, что указывает на выраженное угнетение активности СЛС.

Результаты анализа уровня  $\beta$ -эндорфина в сыворотке крови животных 3-й группы показали следующую динамику. В 1-е сутки после

сеанса ТЭС-терапии и создания модели ИИ уровень  $\beta$ -эндорфина составил  $50,31 \pm 9,67$  пг/мл, что было достоверно ( $p \leq 0,01$ ) выше по отношению к его контрольному значению (см. табл. 2). Это также достоверно ( $p \leq 0,01$ ) выше по отношению к его уровню в 1-е сутки во 2-й группе животных. На 3-и сутки содержание  $\beta$ -эндорфина в сыворотке крови животных было  $44,89 \pm 5,47$  пг/мл. Это было достоверно ( $p \leq 0,01$ ) выше по отношению к животным группы контроля и 2-й группы ( $p \leq 0,01$ ). На 7-е и 14-и сутки значение  $\beta$ -эндорфина составило, соответственно,  $44,11 \pm 7,00$  и  $43,69 \pm 6,04$  пг/мл, что было достоверно ( $p \leq 0,05$ ) выше по отношению к животным контрольной группы. У животных 2-й группы уровень  $\beta$ -эндорфина, выявленный на 7-е сутки, был также достоверно ( $p \leq 0,01$ ) ниже. Содержание  $\beta$ -эндорфина на 14-е сутки было достоверно ( $p \leq 0,05$ ) выше по отношению к животным 1-й группы. По отношению к 14 суткам у животных 2-й группы уровень  $\beta$ -эндорфина был также достоверно ( $p \leq 0,01$ ) выше (см. табл. 2). Таким образом, предварительное проведение ТЭС-терапии оказывает гомеостатический эффект, стимулируя СЛС и предупреждает снижение уровня  $\beta$ -эндорфина в течение всего периода наблюдения за животными.

В 4-й группе животных с моделированием ИИ и проведением после этого 7 сеансов ТЭС-терапии (стимуляция начата с первых суток моделирования ИИ) отмечена следующая динамика уровня  $\beta$ -эндорфина. В первые сутки исследования его уровень составлял  $48,68 \pm 15,28$  пг/мл, что достоверно ( $p \leq 0,01$ ) выше по отношению к его содержанию у животных в группе контроля (см. табл. 2). Во 2-й группе животных содержание  $\beta$ -эндорфина в первые сутки было достоверно ( $p \leq 0,01$ ) ниже, чем у животных 4-х группы. Этот факт свидетельствует о гомеостатической направленности ТЭС-терапии посредством активации СЛС. На 3-и, 7 и 14-е сутки уровень  $\beta$ -эндорфина незначительно снижался и продолжал оставаться на более высоком уровне, по сравнению с животными 2-й

группы (см. табл. 2). На 3-и сутки он составил  $42,42 \pm 11,59$  пг/мл, что достоверно ( $p \leq 0,05$ ) выше по отношению к животным группы контроля и 2-й группы ( $p \leq 0,01$ ). На 7-е сутки уровень  $\beta$ -эндорфина достоверно не изменился, оставаясь достоверно ( $p \leq 0,05$ ) более высоким, по сравнению с животными группы контроля и 2-й группы ( $p \leq 0,01$ ). На 14-е сутки течения экспериментального ИИ у крыс уровень  $\beta$ -эндорфина в сыворотке крови достоверно не изменился. Однако он также был достоверно ( $p \leq 0,05$ ) выше, чем у животных группы контроля и 2-й группы ( $p \leq 0,01$ ) (см. табл. 2).

### **Вывод**

Проведение ТЭС-терапии, как предварительное, так и после моделирования ИИ, способствовало активации эндорфинэргического опиоидэргического звена СЛС и характеризовалось эффектом последствия в течение последующей недели, что согласуется с данными литературы [3]. При этом достоверных изменений в содержании  $\beta$ -эндорфина в сыворотке крови у животных в пределах 3-й и 4-й групп нами не обнаружено (см. табл. 2).

### Список литературы

1. *Апсалямова, С.О.* Влияние ТЭС-терапии на показатели про- и противовоспалительных цитокинов при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс / С.О. Апсалямова, А.Х. Каде, Н.В. Колесникова [и др.] // *Фундаментал. исслед.* – 2013. – № 6. – С. 337–340.
2. *Вусик, И.Ф.* Изменение содержания норадреналина в сыворотке крови под воздействием ТЭС-терапии при патологическом прелиминарном периоде / И.Ф. Вусик, А.Х. Каде, И.И. Куценко [и др.] // *Фундаментал. исслед.* – 2013. – № 2. – С. 47–50.
3. *Голиков, А.П.* Влияние транскраниальной электростимуляции опиоидных систем на репаративные процессы у больных инфарктом миокарда / А.П. Голиков, В.А. Павлов, В.А. Карев [и др.] // *Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования.* – Т. 1 (третье издание). – Спб., 2005. С. 432–439.
4. *Гусев, Е.И.* Неврология: национальное руководство / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1064 с.
5. *Каде, А.Х.* ТЭС-терапия в коррекции цитокинового профиля у больных с острым пиелонефритом / А.Х. Каде, В.С. Тиликин, В.П. Лебедев, С.А. Занин, Е.А. Губарева, А.Ю. Туровая, Н.В. Измайлова // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2012. – № 1, Т. 130. – С. 60–62.
6. *Тиликин, В.С.* Особенности гормонального фона и цитокинового статуса при применении ТЭС-терапии в комплексном лечении острого пиелонефрита [Электронный ресурс] / В.С. Тиликин, А.Х. Каде, С.А. Занин [и др.] // *Вестник Муниципального здравоохранения: сетевой журнал.* – 2012. – № 20 (2); [URL://vestnik.kmldo.ru/pdf/12/09/09.pdf](http://vestnik.kmldo.ru/pdf/12/09/09.pdf)
7. *Трофименко, А.И. и соавт.* Моделирование церебральной ишемии посредством коагуляции средней мозговой артерии у крыс / А.И. Трофименко, А.Х. Каде, В.П. Лебедев [и соавт.] // *Фундаментал. исслед.* – 2012. – № 2. – С. 215–218.