

Влияние нейропротекторов на уровень BDNF, фактора некроза опухолей альфа и маркеров апоптоза при остром нарушении мозгового кровообращения

© Алексей Владимирович Шулькин, Иван Владимирович Черных, Юлия Владимировна Абаленихина, Мария Валерьевна Гацаного, Дарья Леонидовна Кочеткова, Николай Анатольевич Кружалов, Евгения Владимировна Крестинина, Елена Николаевна Якушева

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

Резюме

Цель исследования. Сравнить влияние Мексидола, Церебролизина и Кортиксина на уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и маркеров апоптоза в головном мозге крыс при окклюзии-реперфузии средней мозговой артерии (СМА).

Материал и методы. Работа проведена на крысах-самцах Wistar. Окклюзию-реперфузию правой СМА моделировали по методу J. Koizumi (1986). Длительность окклюзии составила 60 мин. Во время начала реперфузии животным однократно внутривенно вводились физиологический раствор (контроль), Мексидол внутривенно в дозе 50 мг/кг, Церебролизин внутривенно в дозе 215 мг/кг или Кортиксин внутривенно в дозе 1 мг/кг. Через 24 ч после начала реперфузии анализировали объем очага поражения головного мозга после окраски 1% раствором 2,3,5-трифенилтетразолия. Методом вестерн-блот оценивался уровень BDNF, ФНО- α и маркеров апоптоза Fas, bax, каспаза 3 в ишемизированном полушарии. Для биохимических исследований в каждую группу было включено по 5 животных.

Результаты. При моделировании окклюзии-реперфузии СМА объем некроза в пораженной гемисфере контрольных животных составил $38,16 \pm 5,98\%$. Мексидол снижал объем некроза до $20,48 \pm 2,33\%$ ($p < 0,001$), Церебролизин — до $32,57 \pm 3,31\%$ ($p = 0,176$), Кортиксин — до $32,75 \pm 4,91\%$ ($p = 0,198$). Моделирование патологии вызывало развитие нейровоспаления — повышение содержания ФНО- α , активацию апоптоза — увеличение уровней Fas, bax, каспазы 3, и не влияло на уровень BDNF. Введение Мексидола повышало уровень BDNF в ишемизированном полушарии и снижало содержание Fas, bax, каспазы 3 и ФНО- α . Церебролизин оказывал аналогичное действие, только выраженное в меньшей степени. Кортиксин не влиял на уровень BDNF, но снижал содержание ФНО- α , Fas и bax.

Заключение. Таким образом, при введении в момент начала реперфузии после окклюзии СМА наиболее выраженное церебропротективное действие оказывает Мексидол, который стимулирует нейрогенез и подавляет развитие нейровоспаления и апоптоза.

Ключевые слова: Мексидол, Церебролизин, Кортиксин, острое нарушение мозгового кровообращения, BDNF, ФНО- α , нейрогенез.

Информация об авторах:

Шулькин А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>

Черных И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5618-7607>

Абаленихина Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0427-0967>

Гацианого М.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6887-4888>

Кочеткова Д.Л. — <https://orcid.org/0000-0001-9642-2272>

Кружалов Н.А. — <https://orcid.org/0009-0005-1129-7975>

Крестинина Е.В. — <https://orcid.org/0009-0008-2200-165X>

Якушева Е.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-6887-4888>

Автор, ответственный за переписку: Шулькин А.В. — e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

Как цитировать:

Шулькин А.В., Черных И.В., Абаленихина Ю.В., Гацианого М.В., Кочеткова Д.Л., Кружалов Н.А., Крестинина Е.В., Якушева Е.Н. Влияние нейропротекторов на уровень BDNF, фактора некроза опухолей альфа и маркеров апоптоза при остром нарушении мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2026;126(2):123–129. <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126021123>

The effect of neuroprotectors on the level of BDNF, tumor necrosis factor alpha and apoptosis markers, and in acute cerebrovascular accidents

© A.V. Shchulkin, I.V. Chernykh, Y.V. Abalenikhina, M.V. Gatsanoga, D.L. Kochetkova, N.A. Kruzhalov, E.V. Krestinina, E.N. Yakusheva

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Abstract

Objective. To compare the effects of Mexidol, Cerebrolysin, and Cortexin on the levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), tumor necrosis factor-alpha (TNF α), and apoptosis markers in the rat brain following middle cerebral artery (MCA) occlusion-reperfusion.

Material and methods. The study was performed on male Wistar rats. Right MCA occlusion-reperfusion was modeled using the method of J. Koizumi (1986). The occlusion duration was 60 minutes (1 hour). At the onset of reperfusion, animals were administered a single intravenous injection of either saline (control), or Mexidol (ethylmethylhydroxypyridine succinate) intravenously at a dose of 50 mg/kg, or Cerebrolysin intraperitoneally at a dose of 215 mg/kg, or Cortexin intraperitoneally at a dose of 1 mg/kg. Twenty-four hours after the start of reperfusion, the brain lesion volume was analyzed after staining with a 1% solution of 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride. Western blotting was used to assess the levels of BDNF, TNF α , and apoptosis markers (Fas, bax, caspase 3) in the ischemic hemisphere. Five animals were included in each group for biochemical studies.

Results. In the MCA occlusion-reperfusion model, the necrosis volume in the affected hemisphere of control animals was $38.16 \pm 5.98\%$. Mexidol reduced the necrosis volume to $20.48 \pm 2.33\%$ ($p < 0.001$), Cerebrolysin — to $32.57 \pm 3.31\%$ ($p = 0.176$), Cortexin — to $32.75 \pm 4.91\%$ ($p = 0.198$). Modeling the pathology triggered the development of neuroinflammation — an increase in TNF α content, activation of apoptosis — increased levels of Fas, bax, and caspase 3, and did not affect the BDNF level. Administration of Mexidol increased the BDNF level in the ischemic hemisphere and reduced the content of Fas, bax, caspase 3, and TNF α . Cerebrolysin had a similar effect, although less pronounced. Cortexin did not affect the BDNF level but reduced the content of TNF α , Fas, and bax.

Conclusion. Thus, when administered at the onset of reperfusion following MCA occlusion, Mexidol exerts the most pronounced cerebroprotective effect, stimulating neurogenesis and suppressing the development of neuroinflammation and apoptosis.

Keywords: Mexidol, Cerebrolysin, Cortexin, acute cerebrovascular accident (stroke), BDNF, neurogenesis, TNF α .

Information about the authors:

Shchulkin A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>

Chernykh I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5618-7607>

Abalenikhina Y.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0427-0967>

Gatsanoga M.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6887-4888>

Kochetkova D.L. — <https://orcid.org/0000-0001-9642-2272>

Kruzhalov N.A. — <https://orcid.org/0009-0005-1129-7975>

Krestinina E.V. — <https://orcid.org/0009-0008-2200-165X>

Yakusheva E.N. — <https://orcid.org/0000-0001-6887-4888>

Corresponding author: Shchulkin A.V. — e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

To cite this article:

Shchulkin AV, Chernykh IV, Abalenikhina YV, Gatsanoga MV, Kochetkova DL, Kruzhalov NA, Krestinina EV, Yakusheva EN. The effect of neuroprotectors on the level of BDNF, tumor necrosis factor alpha and apoptosis markers, and in acute cerebrovascular accidents. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2026;126(2):123–129. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2026126021123>

Лечение острого ишемического инсульта претерпело революционные изменения благодаря разработке таких методов терапии, как тромболитическая терапия и эндоваскулярная тромбэктомия, которые открывают окклюзированные церебральные сосуды и восстанавливают перфузию ишемизированного участка мозга. Реперфузия спасает ишемизированную ткань, восстанавливая снабжение клеток мозга кислородом и глюкозой и останавливая ишемический каскад, инициированный недостатком этих жизненно важных питательных веществ [1]. Однако восстановление проходимости церебральных сосудов и перфузии ишемизированного мозга, к сожалению, не всегда приводит к улучшению клинических результатов. Доклинические модели инсульта показали, что одной лишь реканализации бывает недостаточно для остановки роста зоны инфаркта, вероятно, из-за ишемически-реперфузионного повреждения, а также образования воспалительных микротромбов [2]. С другой стороны, применение методов реканализации ограничено из-за строгих критериев отбора, включая характеристики визуализационных исследований и узкого временного интервала для начала лечения [3].

Дополнительным подходом к лечению нарушения мозгового кровообращения является непосредственное воздействие на ишемический каскад в очаге поражения. Традиционно этот подход называли нейропротекцией, но термин

«цитопротекция» более точный, поскольку все клетки нейроваскулярной единицы (включая нейроны, астроциты, микроглию, перициты и эндотелий) в ишемизированной области подвержены риску повреждения [4]. Среди этих клеток нейроны являются наиболее уязвимыми, и их гибель, вероятно, — наиболее важный фактор, способствующий клиническим нарушениям при ишемическом инсульте [5].

За последние 40 лет исследования цитопротективной монотерапии были сосредоточены на фармацевтических препаратах, нацеленных на один компонент ишемического каскада. Однако такие препараты, воздействующие только на одну мишень, оказывали ограниченное влияние на сложный набор патофизиологических механизмов, запускаемых очаговой ишемией головного мозга. Более целесообразной стратегией является использование цитопротективных препаратов, влияющих на множественные звенья ишемического каскада [1].

С этих позиций привлекательными цитопротекторами являются Мексидол, Кортексин и Церебролизин. Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидрокси-4-пиридина сукцинат) — оригинальный российский лекарственный препарат, обладающий антигипоксической и антиоксидантной активностью [6]. При нарушении мозгового кровообращения препарат проявляет полимодальное действие, подавляет глутаматную эксайтотоксичность, оказывает мембрано-

стабилизирующее действие, стимулирует нейрогенез [7, 8]. Кортиксин (полипептиды коры головного мозга крупного рогатого скота) и Церебролизин (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи) являются многокомпонентными препаратами с предполагаемым комплексным воздействием на головной мозг при нарушении его кровоснабжения [9, 10].

Цель исследования — сравнить влияние Мексидола, Церебролизина и Кортиксина на уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и маркеров апоптоза в головном мозге крыс при окклюзии-реперфузии средней мозговой артерии (СМА).

Материал и методы

В качестве тест-системы использовались крысы-самцы Wistar массой 200—250 г. Протокол эксперимента был одобрен биоэтической комиссией (выписка №89 от 08.02.2024, №98 от 25.10.2024).

Исследование было выполнено в два этапа: на первом этапе оценивалась нейропротективная активность Мексидола при внутривенном введении, на втором — активность Церебролизина и Кортиксина при внутрибрюшинном введении. Внутрибрюшинный способ введения по фармакокинетике близок к внутривенному и, по данным литературы, наиболее часто использовался в доклинических исследованиях при введении Церебролизина и Кортиксина [11—13].

Окклюзия-реперфузия правой СМА выполнялась под общей анестезией (золетил-ксилазин, 20—40 мг/кг+5—10 мг/кг в/м) путем эндоваскулярной окклюзии по методу J. Koizumi и соавт. [14]. Длительность окклюзии составила 60 мин. Во время начала реперфузии, т.е. через 60 мин после начала окклюзии, вводились тестируемые вещества.

Все животные были разделены на 5 групп. Первая группа (норма) — животные были подвергнуты ложной операции, через 60 мин после которой им вводили физраствор внутривенно в объеме 1 мл/кг — норма для животных, получавших Мексидол, или внутрибрюшинно в объеме 1 мл/кг — норма для животных, получавших Кортиксин или Церебролизин. Вторая группа (контроль) — животные, которым выполнялась окклюзия СМА и после начала реперфузии вводился физраствор внутривенно в объеме 1 мл/кг — контроль для животных, получавших Мексидол, или внутрибрюшинно в объеме 1 мл/кг — контроль для животных, получавших Кортиксин или Церебролизин.

Третья группа представлена крысами, которым моделировалась окклюзия СМА, а с реперфузией внутривенно вводился Мексидол (ООО «НПК «Фармасофт») в дозе 50 мг/кг (раствор в концентрации 50 мг/мл в объеме 1 мл/кг). Четвертая группа — животные, которым моделировалась окклюзия СМА, а с реперфузией внутрибрюшинно вводился Церебролизин в дозе 215 мг/кг (раствор в концентрации 215 мг/мл в объеме 1 мл/кг) [12]. Пятая группа — животные с моделью окклюзии СМА, а с реперфузией внутрибрюшинно вводился Кортиксин в дозе 1 мг/кг (раствор в концентрации 1 мг/мл в объеме 1 мл/кг) [13].

Через 24 ч после начала реперфузии анализировался размер инфаркта мозга после окраски 1% раствором 2,3,5-трифенилтетразолия, а также методом вестерн-блот оценивались уровни BDNF, ФНО- α и маркеров апоптоза Fas, bax, каспазы 3 в очаге поражения.

В каждой группе на каждый эксперимент (оценка площади поражения или уровня белков) было включено по 5 животных, которые пережили операцию. С учетом летальности и разных способов введения препаратов (внутривенный или внутрибрюшинный) всего в исследование было включено 90 крыс Wistar (см. таблицу).

При расчете летальности с целью увеличения мощности объединяли животных, которым вводили физраствор внутривенно и внутрибрюшинно (для животных нормы и контроля), для расчета объема очага поражения объединяли животных, которым вводили физраствор внутривенно и внутрибрюшинно (для животных контроля), при выполнении вестерн-блот анализа в качестве нормы и контроля использовали (загружали в лунки) образцы мозга, полученные от животных, которым физраствор вводили внутривенно.

Для оценки нейропротективной активности исследуемых препаратов через 24 ч после окклюзии-реперфузии выполняли количественную оценку размера некроза с помощью окраски мозга 2,3,5-трифенилтетразолием хлоридом (ТТХ). После окрашивания срезы фотографировали на цифровую камеру в одной плоскости с миллиметровой линейкой. Измерение площади окрашенной и неокрашенной ткани осуществляли при помощи программного обеспечения ImageJ 1.53t.

Для оценки влияния препаратов на уровень BDNF, ФНО- α и маркеров апоптоза Fas, bax, каспазы 3 забирались образцы пораженного полушария головного мозга крыс. Полученные образцы измельчали и гомогенизировали в буфере Ripa («Sigma Aldrich», США) с добавлением смеси ингибиторов протеиназ («Sigma-Aldrich», США) с помощью

Распределение животных по экспериментальным группам

Distribution of animals by experimental groups

№ группы	Группа	Способ введения	Оценка объема очага поражения	Оценка уровней белков	Количество умерших животных	Общее количество животных
1	Норма	Внутривенный	5	5	0	20
		Внутрибрюшинный	5	5	0	
2	Контроль	Внутривенный	5	5	5	31
		Внутрибрюшинный	5	5	6	
3	Мексидол	Внутривенный	5	5	2	12
4	Церебролизин	Внутрибрюшинный	5	5	3	13
5	Кортиксин	Внутрибрюшинный	5	5	4	14

гомогенизатора Поттера (16—20 ударов) в соотношении масса ткани (мг) : объем буфера (мл) 1:1, а затем инкубировали в течение 3 ч при 4 °С и постоянном перемешивании. Полученный гомогенат центрифугировали при 22 440 g в течение 10 мин при 4 °С («Avanti JXN-3», «BeckmanCoulter», США). Супернатант использовали для анализа. Количество белка анализировали методом Брэдфорда. Подвергали электрофорезу с использованием TGX Stain-Free Fast-Cast Acrylamide Kit («Bio-Rad») 20 мкг белков. Перед загрузкой образцы смешивали с буфером Laemmli («Bio-Rad»), содержащим 2,5% 2-меркаптоэтанола («Bio-Rad»), в соотношении 1:3, инкубировали 5 мин при температуре 70 °С. Гели прогоняли при 100 В в течение 90 мин. Перенос белков с геля на мембрану осуществлялся полусухим методом с помощью TransBlot Turbo («BioRad», США). Белки на мембране блокировали 1% раствором EveryBlot Blocking Buffer (Bio-Rad, США), содержащим 0,1% Tween, в течение 30 мин при комнатной температуре.

С применением следующих первичных антител в разведении 1:500 и инкубацией в течение 2 ч при 37 °С оценивалось относительное количество: BDNF (Brain-Derived Neurotrophic factor, DF6387 BDNF Antibody, «Affinity», Китай); ФНО- α (AF7014 TNF alpha Antibody, «Affinity», Китай); Fas — маркер апоптоза (AF5342 FAS Antibody, «Affinity», Китай); бах — маркер апоптоза (AF0120 Antibody, «Affinity», Китай); каспазы 3 — маркер апоптоза (AF7022 Antibody, «Affinity», Китай).

Визуализацию первичных антител осуществляли с использованием вторичных козлиных антител (Goat anti-Rabbit IgG (H+L) Cross-Adsorbed Secondary Antibody, HRP, «Invitrogen», США) в разведении 1:4000 и инкубацией в течение 1 ч при комнатной температуре.

Хемилуминесценцию фиксировали с помощью Chemi-DocXRS+ («Bio-Rad», США). Интенсивность полученных полос анализировали денситометрически с помощью программного обеспечения ImageLab («Bio-Rad», США). Молекулярная масса анализируемых белков была подтверждена путем сравнения с маркерами молекулярной массы (Precision plus protein standards Dual Color, «Bio-Rad», США).

Содержание белков оценивали относительно глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (*англ.*: glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase GAPDH, первичные антитела AF7021 GAPDH Antibody, «Affinity», Китай), разведение 1:2000, вторичные козлиные антитела (Goat anti-Rabbit IgG (H+L) Cross-Adsorbed Secondary Antibody, HRP, «Invitrogen», США) в разведении 1:4000).

Статистический анализ проведен с помощью программы GraphPad Prism версии 8.1.2. Данные представлены как среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Статистическую значимость различий при сравнении более чем двух групп оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим тестом Тьюки. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Летальность в группе животных, которым вводили физиологический раствор и моделировали окклюзию-реперфузию СМА (контроль), составила 35,5% (11 из 31 животного, $p=0,0035$), в группе животных, получавших Мексидол, — 16,7% (2 из 12 животных, $p=0,133$), получавших Церебролизин — 23,1% (3 из 13 животных, $p=0,0524$), по-

лучавших Кортексин — 28,6% (4 из 14 животных, $p=0,0216$). Таким образом, только введение Мексидола статистически значимо снижало летальность животных, эффект Церебролизина находился на грани достоверности ($p=0,0524$), а Кортексин не оказал значимого эффекта.

При сравнении с контролем все протестированные препараты достоверного эффекта не оказали ($p > 0,05$), что, скорее всего, связано с небольшим количеством животных, использованных в исследовании.

При моделировании окклюзии-реперфузии СМА объем некроза в пораженной гемисфере животных, которым вводили физиологический раствор, составил $38,16 \pm 5,98\%$. Введение Мексидола в дозе 50 мг/кг приводило к снижению объема некроза до $20,48 \pm 2,33\%$ ($p < 0,001$) (рис. 1 на цв. вклейке). Объем некроза у животных, получавших Церебролизин, составил $32,57 \pm 3,31\%$ ($p=0,176$, при применении t -критерия Стьюдента $p=0,038$), получавших Кортексин — $32,75 \pm 4,91\%$ ($p=0,198$, при применении t -критерия Стьюдента $p=0,053$) (см. рис. 1).

При окклюзии-реперфузии СМА относительное количество BDNF в ишемизированном полушарии головного мозга крыс, получавших физраствор, не отличалось от показателей нормы ($p > 0,05$). В то же время при введении Мексидола при окклюзии-реперфузии СМА относительное количество BDNF увеличивалось через 24 ч на 461,6% ($p < 0,0001$) по сравнению с нормой и на 474,2% ($p < 0,0001$) по сравнению с контролем. Введение Церебролизина во время реперфузии вызывало повышение уровня BDNF в ишемизированном полушарии через 24 ч на 99,2% ($p=0,001$) по сравнению с нормой и на 103,7% ($p=0,001$) по сравнению с контролем. Введение Кортексина не оказывало влияния на данный показатель.

Моделирование окклюзии-реперфузии СМА приводило к повышению относительного количества Fas в ишемизированном полушарии головного мозга крыс через 24 ч на 248,2% ($p < 0,0001$) по сравнению с нормой. При введении Мексидола при окклюзии-реперфузии СМА относительное количество Fas также увеличивалось, но в меньшей степени — на 136,0% ($p < 0,0001$) по сравнению с нормой и снижалось по сравнению с контролем на 32,2% ($p < 0,0001$).

Аналогичное действие оказывал и Церебролизин — относительное количество Fas в ишемизированном полушарии по сравнению с нормой повышалось через 24 ч на 86,6% ($p=0,0001$) и снижалось по сравнению с контролем на 46,4% ($p < 0,0001$). В то же время введение Кортексина предотвращало повышение Fas в ишемизированном полушарии, его уровень достоверно от показателей нормы не отличался.

Моделирование окклюзии-реперфузии СМА приводило к повышению относительного количества бах в ишемизированном полушарии головного мозга крыс через 24 ч на 70,2% ($p < 0,0001$) по сравнению с нормой. При введении всех тестируемых препаратов Мексидола, Церебролизина и Кортексина при окклюзии-реперфузии СМА относительное количество бах статистически значимо от нормы не отличалось. По сравнению со значениями животных контрольной группы было выявлено снижение уровня бах на 42,4 ($p < 0,0001$), 41,9 ($p < 0,0001$) и 43,6% ($p < 0,0001$) в исследуемых группах соответственно.

Моделирование окклюзии-реперфузии СМА вызывало повышение относительного количества каспазы 3 в ишемизированном полушарии головного мозга крыс через 24 ч на 43,0% ($p < 0,0007$) по сравнению с нормой. При введении Мексидола и Церебролизина при окклюзии-реперфузии СМА относительное количество каспазы 3 статисти-

чески значимо от нормы не отличалось во все сроки эксперимента. При этом через 24 ч относительное количество каспазы 3 в ишемизированном полушарии головного мозга крыс на фоне введения препаратов было статистически значимо ниже показателей животных после моделирования патологии и введения физраствора на 29,9 и 27,8% соответственно ($p=0,0004$). При введении Кортексина относительное количество каспазы 3 увеличивалось через 24 ч на 43,4% ($p=0,0004$) по сравнению с нормой и достоверно не отличалось от значений контроля.

Моделирование окклюзии-реперфузии СМА приводило к повышению относительного количества ФНО- α в ишемизированном полушарии головного мозга крыс через 24 ч на 123,6% ($p<0,0001$) по сравнению с нормой (рис. 2). При введении Мексидола, Церебролизина и Кортексина при окклюзии-реперфузии СМА относительное количество ФНО- α увеличивалось через 24 ч на 66,4 ($p<0,0001$), 70,6 ($p<0,0001$) и 52,6% ($p=0,0014$) по сравнению с нормой соответственно, а по сравнению с контролем уменьшалось на 25,6 ($p=0,0005$), 23,7 ($p=0,0013$) и 31,8% ($p<0,0001$) соответственно.

Обсуждение

В ходе настоящего исследования сравнивалась нейропротективная активность препаратов, обладающих полимодальным действием, — Мексидола, Церебролизина и Кортексина — при их введении в момент начала реперфузии при окклюзии-реперфузии СМА, а также анализировалось их влияние на уровень в очаге поражения нейротрофического фактора BDNF, медиатора воспаления ФНО- α и маркеров апоптоза.

По способности уменьшать объем поражения максимальный эффект показал Мексидол при внутривенном введении в дозе 50 мг/кг, далее следовал Церебролизин при внутривенном введении в дозе 215 мг/кг, минимальное действие оказывало внутривенное введение Кортексина в дозе 1 мг/кг (при использовании для статистического анализа t -критерия Стьюдента, без учета множественных сравнений). Более выраженное нейропротективное действие Мексидола может быть связано с тем, что препарат вводился внутривенно и легко проникал через

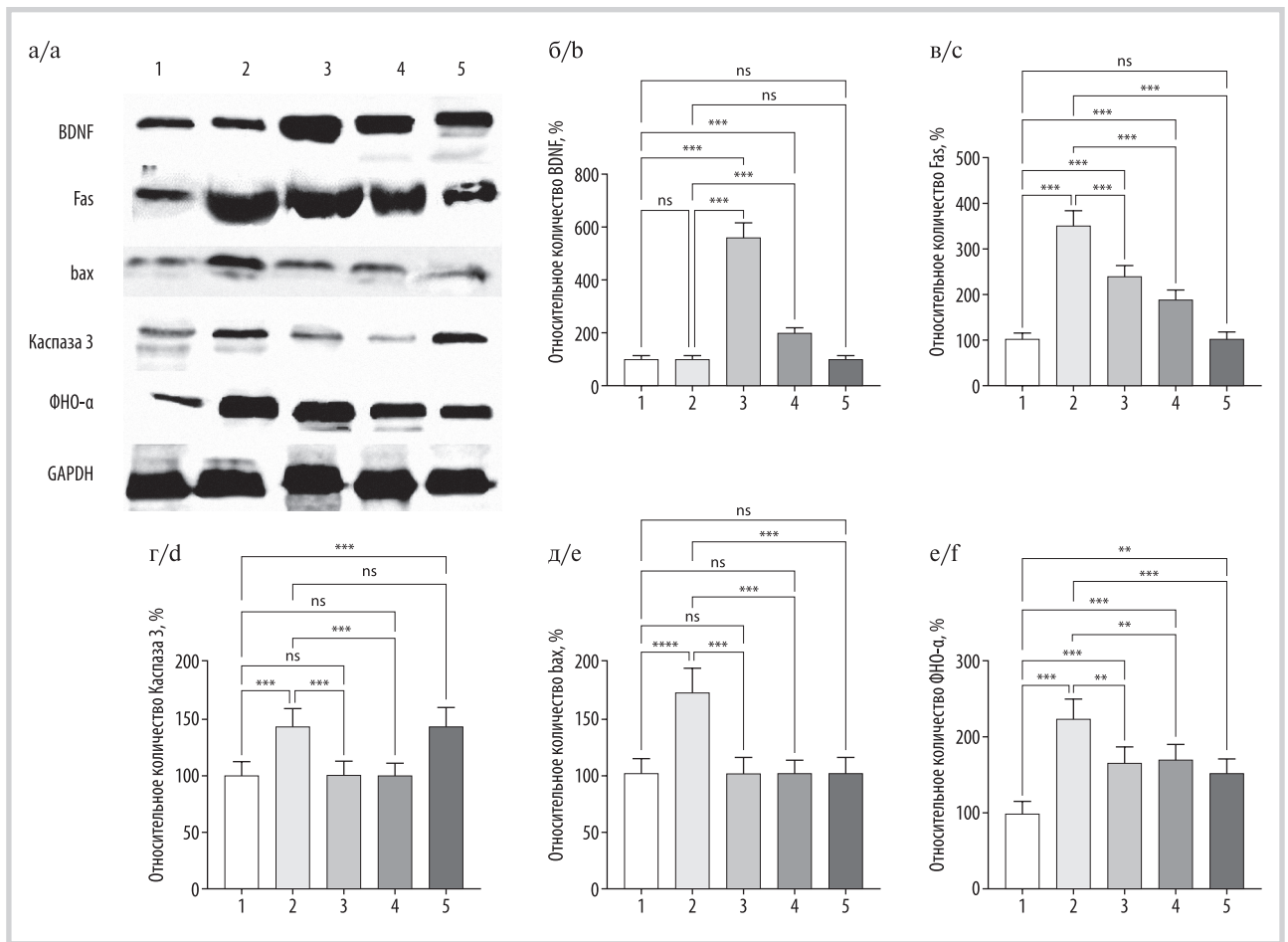


Рис. 2. Влияние тестируемых веществ на относительное количество BDNF, Fas, bax, caspase 3, ФНО- α в пораженном полушарии головного мозга крыс при моделировании окклюзии-реперфузии СМА ($M\pm SD$, в каждой группе по 5 животных).

а — результаты детекции BDNF, Fas, bax, каспазы 3, ФНО- α методом вестерн-блот с помощью ChemiDocXRS+; б–е — результаты денситометрического анализа, выполненного с помощью программного обеспечения ImageLab; * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$ — статистически значимые различия; ns — нет значимых различий, дисперсионный анализ, post-hoc критерий Тьюки.

Fig. 2. Effect of the test substances on the relative amount of BDNF, Fas, bax, caspase 3, and TNF- α in the affected hemisphere of the rat brain during modeling of SMA occlusion-reperfusion ($M\pm SD$, 5 animals per group).

а — BDNF, Fas, bax, caspase 3, TNF- α detection results by western blot using ChemiDocXRS+; б–е — densitometry analysis results performed using ImageLab software; * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$ — statistically significant differences; ns — no significant differences, ANOVA, post-hoc Tukey test.

гематоэнцефалический барьер в ткань мозга [15], что обуславливало его высокую биодоступность в период реперфузии. Пептидные препараты вводились внутривенно и, скорее всего, медленнее проникали через гематоэнцефалический барьер. С другой стороны, одним из основных действий Мексидола является его прямое антиоксидантное действие, так как этилметилгидроксипиридин в его молекуле обладает способностью непосредственно связывать свободные радикалы [16] и таким образом защищать клетки нейрососудистой единицы от повреждения в момент реперфузии. Показано, что при реперфузии активируются процессы свободнорадикального окисления [17].

Для Церебролизина и Кортексина характерны в большей степени регуляторное действие и непрямо антиоксидантная активность (повышение активности антиоксидантных ферментов, снижение продукции свободных радикалов), таким образом, для реализации фармакологического эффекта пептидных препаратов, видимо, требуется больше времени [12, 13].

Кроме того, пептиды и белки сами по себе являются мишенями для свободных радикалов [18]. Таким образом, при введении в момент реперфузии, когда как раз нарастает максимальная выраженность окислительного стресса в ишемическом очаге, Церебролизин и Кортексин сами могут становиться мишенями для свободных радикалов, что может привести к снижению их фармакологической активности. Тем не менее в ходе исследования была получена отчетливая тенденция в снижении объема очага поражения при введении Церебролизина и Кортексина (в большей степени Церебролизина).

При окклюзии-реперфузии СМА Мексидол и Церебролизин вызывали повышение уровня BDNF в очаге поражения, при этом эффект Мексидола был более выражен. Полученные результаты согласуются с данными о влиянии этих препаратов на процессы нейрорегенерации и нейропластичности [8, 19]. Кортексин при внутривенном введении не оказал влияния на уровень BDNF. В доступной литературе не было обнаружено сведений, указывающих на то, что он может повышать уровень данного нейротрофического фактора.

В ходе исследования было показано, что моделирование окклюзии-реперфузии СМА сопровождается активацией апоптоза в очаге поражения, о чем свидетельствует повышение таких маркеров, как Fas, bax и каспаза 3. Все протестированные препараты оказали влияние (вызывали их снижение по сравнению с контролем — моделированием окклюзии-реперфузии и введением физраствора) на изучаемые маркеры апоптоза. Максимальное влияние на снижение Fas и bax оказал Кортексин. Несоответствие между выраженностью нейропротективной активности (снижение объема очага поражения) и влиянием на маркеры апоптоза (максимальное действие на снижение объема оказал Мексидол, а на маркеры апоптоза — Кортексин) может быть связано с тем, что апоптоз как звено ишемического каскада достигает максимального развития только через 24–48 ч

после начала ишемии [20, 21]. В настоящем исследовании препараты вводились через 60 мин после ишемии с началом реперфузии, а их эффект оценивался через 24 ч.

В завершение было оценено влияние тестируемых веществ на развитие нейровоспаления, маркером которого является ФНО- α . Моделирование окклюзии-реперфузии СМА сопровождалось повышением уровня ФНО- α в очаге поражения. Полученные данные согласуются с данными литературы, свидетельствующими об активации нейровоспаления при инсульте [22]. Все тестируемые препараты (Мексидол, Кортексин, Церебролизин) проявляли противовоспалительное действие, выраженное в равной степени.

Заключение

Таким образом, в ходе настоящего исследования было установлено, что при введении в момент начала реперфузии после окклюзии СМА наиболее выраженное церебропротективное действие оказывает Мексидол (однократное внутривенное введение в дозе 50 мг/кг), далее следует Церебролизин (однократное внутривенное введение в дозе 215 мг/кг), а Кортексин проявляет минимальную фармакологическую активность (внутривенное введение в дозе 1 мг/кг). При этом Мексидол в наибольшей степени повышает уровень нейротрофического фактора BDNF, способен подавлять развитие апоптоза и нейровоспаления. Церебролизин оказывает умеренное влияние на все изучаемые биохимические показатели, а Кортексин значительно подавляет апоптоз и уровень ФНО- α , но не влияет на содержание нейротрофического фактора BDNF [23].

Ограничения исследования. Ограничениями настоящего исследования является небольшое количество животных при анализе влияния тестируемых веществ на уровень изучаемых белков ($n=5$ в каждой группе); фиксированный срок наблюдения — изменения оценивались только через 24 ч после введения препаратов; проведение исследования в два этапа: вначале оценивалось фармакологическое действие Мексидола, затем — активность Кортексина и Церебролизина.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Шулькин А.В., Якушева Е.Н.; эксперименты на животных — Черных И.В., Гацанова М.В., Кочеткова Д.Л., Кружалов Н.А.; вестерн-блот анализ — Абаленихина Ю.В., Кружалов Н.А., Крестинина Е.В.; написание текста — Шулькин А.В.; научное редактирование — Якушева Е.Н., Черных И.В.

Authors contribution: research concept and design — Shchulkin A.V., Yakusheva E.N.; animal experiments — Chernykh I.V., Gatsanoga M.V., Kochetkova D.L., Kruzhlov N.A.; Western blot analysis — Abalenikhina Yu.V., Kruzhlov N.A., Krestinina E.V.; text writing — Shchulkin A.V.; scientific editing — Yakusheva E.N., Chernykh I.V.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fisher M, Savitz SI. Pharmacological brain cytoprotection in acute ischemic stroke — renewed hope in the reperfusion era. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(4):193-202. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00605-6>
- Sheth SA. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *Continuum*. 2023;29:443-461. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001243>
- Haupt M, Gerner ST, Bähr M, Doeppner TR. Neuroprotective Strategies for Ischemic Stroke — Future Perspectives. *Inr J Mol Sci*. 2023;24:4334. <https://doi.org/10.3390/ijms24054334>
- Lyden P, Buchan A, Boltze J, Fisher M. Top priorities for cerebroprotective studies—a paradigm shift: report from STAIR XI. *Stroke*. 2021;52:3063-3071. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034947>
- Savitz SI, Baron JC, Fisher M. Stroke Treatment Academic Industry Roundtable X: brain cytoprotection therapies in the reperfusion era. *Stroke*. 2019;50:1026-1031. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023927>
- Воронина Т.А., Литвинова С.А., Гладышева Н.А., Шульдин А.В. Известные и новые представления о механизме действия и спектре эффектов Мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(5):22-33. Voronina TA, Litvinova SA, Gladysheva NA, Shulyndin AV. The known and new ideas about the mechanism of action and the spectrum of effects of Mexidol. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(5):22-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202512505122>
- Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(2):35-39. Shchulkin AV. Effect of mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity *in vitro*. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(2):35-39. (In Russ.).
- Шулькин А.В., Черных И.В., Абаленихина Ю.В. и др. Влияние Мексидола на уровень маркеров нейрогенеза при остром нарушении мозгового кровообращения в эксперименте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(2):107-112. Shchulkin AV, Chernykh IV, Abalenikhina YuV, et al. The effect of Mexidol on the level of neurogenesis markers in acute cerebrovascular accident in the experiment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(2):107-112. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2025125021107>
- Гомазков О.А. Кортексин: молекулярные механизмы и мишени нейропротективной активности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(8):99-104. Gomazkov OA. Cortexin. Molecular mechanisms and targets of neuroprotective activity. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(8):99-104. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20151158199-104>
- Востриков В.В., Шишлянников Г.З., Зеленцов К.Е. и др. Церебролизин в практической медицине. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2009;7(4):21-75. Vostrikov VV, Shishlyanikov GZ, Zelentsov KE, et al. Tserobrolizin v prakticheskoi meditsine. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2009;7(4):21-75. (In Russ.).
- Al Shoyaib A, Archie SR, Karamyan VT. Intraperitoneal Route of Drug Administration: Should it Be Used in Experimental Animal Studies? *Pharm Res*. 2019;37(1):12. <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2745-x>
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. и др. Фармакокинетический и фармакодинамический синергизм между нейропептидами и литием в реализации нейротрофического и нейропротективного действия церебролизина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(3):65-72. Gromova OA, Torshin IYu, Gogoleva IV, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic synergism between neuropeptides and lithium in the neurotrophic and neuroprotective action of cerebrolysin. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(3):65-72. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20151153165-72>
- Зарубина И.В., Бузник Г.В., Шабанов П.Д. Нейропротекторные эффекты кортексина и ишемическое прекондиционирование. *Педиатр*. 2015;6(3):56-61. Zarubina IV, Buznik GV, Shabanov PD. Neuroprotektornye efekty korteksina i ishemiicheskoe prekonitsionirovanie. *Pediatr*. 2015;6(3):56-61. (In Russ.).
- Koizumi J, Yoshida Y, Nakazawa T. Experimental studies of ischemic brain edema. I. A new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area. *Jpn J Stroke*. 1986;8:1-8. <https://doi.org/10.3995/jstroke.8.1>
- Шулькин А.В., Якушева Е.Н., Черных И.В. Распределение мексидола в структурах головного мозга, его клеточных элементах и субклеточных фракциях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(8):70-73. Shchulkin AV, Yakusheva EN, Chernykh IV. The distribution of mexidol in the rat's brain and its subcellular fractions. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;114(8):70-73. (In Russ.).
- Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12-2):87-93. Shchulkin AV. A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of mexidol. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(12-2):87-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287>
- Lin L, Wang X, Yu Z. Ischemia-reperfusion Injury in the Brain: Mechanisms and Potential Therapeutic Strategies. *Biochem Pharmacol (Los Angeles)*. 2016;5(4):213. <https://doi.org/10.4172/2167-0501.1000213>
- Du J, Gebicki JM. Proteins are major initial cell targets of hydroxyl free radicals. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36(11):2334-2343. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.05.012>
- Rejda K, Sienkiewicz-Jarosz H, Bienkowski P, Alvarez A. Modulation of neurotrophic factors in the treatment of dementia, stroke and TBI: Effects of Cerebrolysin. *Med Res Rev*. 2023;43(5):1668-1700. <https://doi.org/10.1002/med.21960>
- Velly L, Boumaza D, Simeone P. Cerebral Ischemia: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. In: Ichai C, Quintard H, Orban JC. (eds). *Metabolic Disorders and Critically Ill Patients*. Springer, Cham. 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-64010-5_13
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А. и др. Биомаркеры апоптоза и пролиферации клеток в диагностике прогрессирования атеросклероза в различных сосудистых бассейнах. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2022;30(2):243-252. Kalinin RE, Suchkov IA, Klimentova EA, et al. Biomarkers of Apoptosis and Cell Proliferation in Diagnosing the Progression of Atherosclerosis in Different Vascular Pools. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2022;30(2):243-252. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ88938>
- Gong C, Qin Z, Betz AL, et al. Cellular localization of tumor necrosis factor alpha following focal cerebral ischemia in mice. *Brain Res*. 1998;801(12):1-8. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)00489-2](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)00489-2)
- Коротаяева Н.В., Ипполитова Л.И., Иванцова Е.Н., Першина Е.С. Нейротрофический фактор головного мозга как потенциальный биомаркер неврологических нарушений у недоношенных детей. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(4):607-614. Korotaeva NV, Ippolitova LI, Ivantsova EN, Pershina ES. Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Potential Biomarker of Neurological Disorders in Premature Infants. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2023;11(4):607-614. (In Russ.). <https://doi.org/10.23888/HMJ2023114607-614>

Поступила 20.01.2026

Received 20.01.2026

Принята к печати 29.01.2026

Accepted 29.01.2026

К статье *А.В. Шулькина и соавт.* «Влияние нейропротекторов на уровень BDNF, фактора некроза опухолей альфа и маркеров апоптоза при остром нарушении мозгового кровообращения»

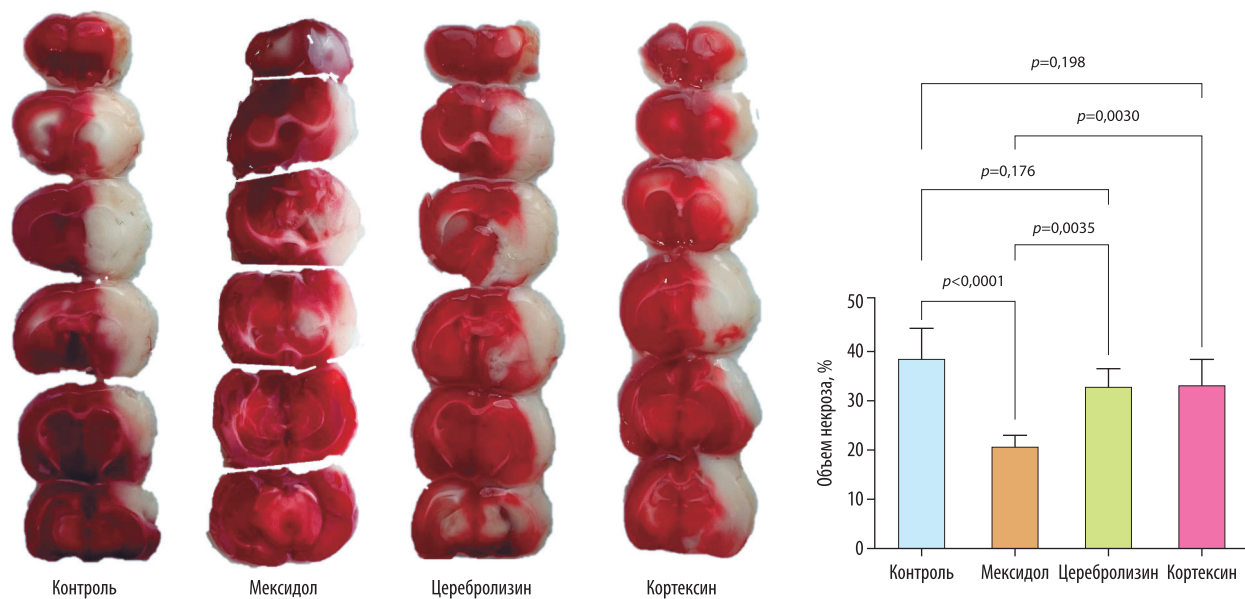


Рис. 1. Влияние тестируемых веществ на объем некроза в пораженном полушарии головного мозга крыс при окклюзии-реперфузии СМА (в группе Контроль ($n=10$), в группах введения Мексидола, Церебролизина и Кортексина ($n=5$ в каждой группе)). Окраска 2,3,5,-трифенилтетразолием хлоридом.

Fig. 1. The effect of the test substances on the volume of necrosis in the affected hemisphere of the rat brain during occlusion-reperfusion of the middle cerebral artery (in the group Control ($n=10$), in the groups of Mexidol, Cerebrolysin, and Cortexin ($n=5$)). Staining with 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride.