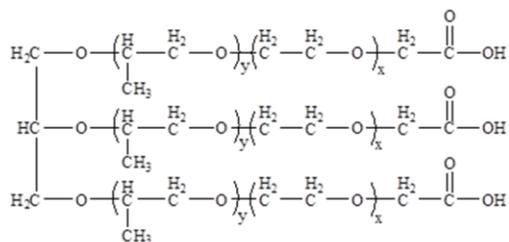


Комплексная оценка механизмов развития острой травмы спинного мозга и разработка новых терапевтических подходов ее лечения

Целью настоящего проекта являлось изучение фундаментальных физиологических, биохимических и молекулярно-генетических механизмов развития острой травмы и оценка нового терапевтического подхода ее лечения при использовании новых биологически активных конъюгатов на основе синтетических амфифильных полимеров, проявляющих функцию переносчика лекарственных препаратов в центральную нервную систему и нейропротекторное действие

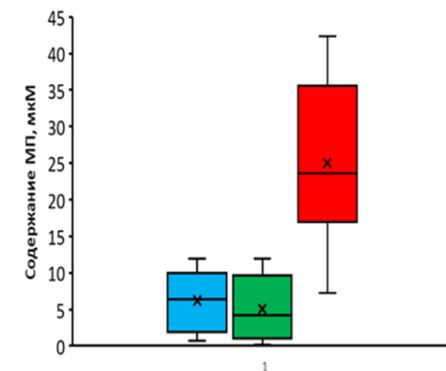
В настоящее время применение синтетического глюкокортикостероида, метилпреднизолона сукцината натрия (МПС), служит стандартной терапией после острой травмы спинного мозга у людей, что основано на сообщениях о неврологических улучшениях. Механизмами его нейропротекторного воздействия предположительно являются ингибирование перекисного окисления липидов и стабилизация процессов, запущенных такими травматическими повреждениями, как нарушение гомеостаза ионов натрия, калия и кальция, нарушение метаболизма митохондрий, патологический выброс глутамата ведущего к повышению возбудимости нейронов спинного мозга. Наряду с высокой неврологической эффективностью МПС был обнаружен ряд побочных действий, приводящих к пневмонии, сепсису и ряду других осложнений при его внутривенном введении. Для решения этой проблемы в последнее десятилетие были предложены различные системы для локальной доставки МПС. Одной из обещающих систем локальной его доставки к нервным клеткам является мицеллярный комплекс последнего с амфифильным трифункциональным блок-сополимером (ТБС), представляющим из себя продукт полимеризации окиси этилена и окиси пропилена с глицерином, модифицированный карбоксильными группами.



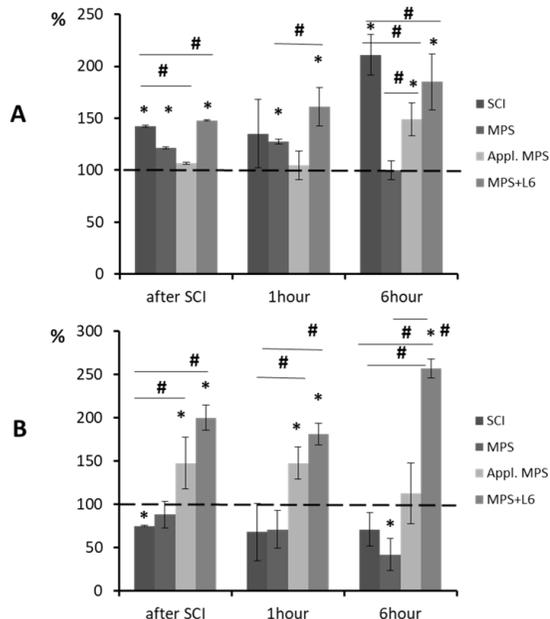
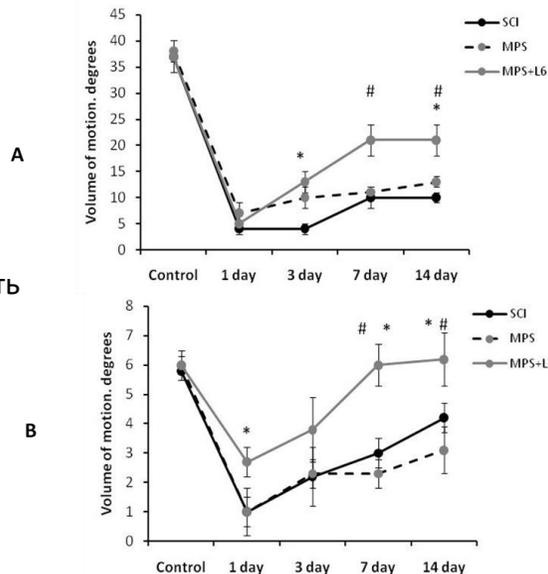
Мы показали, что в комплексе с сополимером МПС доставляется к месту повреждения более эффективно и целенаправленно, а также сохраняет эффективные концентрации более 6 часов.

Было показано, что локальная доставка метилпреднизолона в участок поражения с помощью сополимера давала преимущества, очевидные в течение первых 6 часов после травмы сополимер обеспечивал локальное и длительное высвобождение метилпреднизолона в поврежденный спинной мозг, способствовал прохождению через тканевые оболочки спинного мозга и повышал проницаемость комплекса в 2,25 раза и улучшал поведенческое восстановление по сравнению с системной доставкой метилпреднизолона. Показано, что метилпреднизолон в любых формах аппликации проявлял антиапоптотические и антиаутофагические эффекты.

При аппликации МПС на поверхность спинного мозга, как и при внутривенном введении МПС через 6 часов после введения веществ в травмированный мозг концентрация суммарного МП незначительна (колонки синего и зеленого цветов). Использование МПС с сополимером демонстрировало значительное повышение метилпреднизолона в тканях спинного мозга (красные столбцы). Кроме того, было обнаружено, что при аппликации МПС с сополимером глюкокортикоид обнаруживался преимущественно в сукцинированной форме (55% от общего уровня MPS + MP).



На модели контузионной травмы по Аллену у крыс получены новые данные о влиянии метилпреднизолона и его сочетания в комплексе с блок-сополимером на возбудимость нейронов двигательных центров мышц задней конечности крысы в остром периоде травмы. Показано, что аппликация метилпреднизолона снижает возбудимость нервных центров, а в комплексе с сополимером оказывает облегчающее влияние на центры исследуемых мышц и скорость рекрутирования двигательных единиц, возможно за счет изменения тонического уровня пресинаптического торможения Ia-афферентов.



Наши данные демонстрируют, что местная доставка МП+ТБС после повреждения спинного мозга не только изменяла возбудимость нейронов спинного мозга в первые часы после повреждения, но и улучшала функциональное восстановление двигательных функций, как показал видеоанализ движений у крысы в хроническом периоде травмы

Основываясь на наших результатах, мы предполагаем, что местная доставка МПС в комплексе с сополимером может минимизировать побочные эффекты, связанные с высокой дозой системной доставки МПС, в то же время максимизируя терапевтическую эффективность МПС для лечения повреждения спинного мозга. Наше исследование дает стимул для дальнейших доклинических исследований пригодности ТБС в комплексе с МПС для глюкокортикоидной терапии.

В результате исследования влияния амфифильного трифункционального блок-сополимера на мембранные характеристики спонтанно-активных нейронов висцерального ганглия улитки было обнаружено, что добавление ТБС в раствор, омывающий изолированную нервную систему моллюска, приводит к снижению мембранного потенциала, однако такое воздействие не продолжительно и не оставляет необратимых последствий для проницаемости мембраны в дальнейшем. Другие электрические параметры мембраны данных клеток достоверно не изменялись. Экспозиция нервной системы улитки в растворе содержащий метилпреднизолон также приводила к достоверной деполяризации мембраны, но также снижала частоту генерации потенциалов действия исследуемых нейронов, такое значительное снижение частоты генерации свидетельствует о снижении возбудимости спонтанно-активных нейронов.

Было также показано, что комплекс МПС с блок-сополимером не оказывает негативного эффекта на локомоторную активность улитки и не снижает сократительной активности мышцы.

