

УДК: 615.015:616.831

Белозерцев Ф.Ю., Юнцев С.В., Запольская Ю.А., Колодий В. Л., Щелканова О.А., Белозерцев Ю.А.  
**СРАВНЕНИЕ АНТИИШЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГАМКЕРГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ ЛОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ И ТРАВМЫ МОЗГА**

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Росздрава (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В.Говорин)

**Резюме.** Вальпроат натрия оказывает выраженное антиишемическое действие в остром периоде черепно-мозговой травмы. Золпидем эффективнее при локальной ишемии мозга.

Изучение неврологических расстройств при инсульте и травме мозга выявило определяющее значение вторичных повреждений мозга (ВПМ), обусловленных ишемией, гипоксией и судорожными явлениями. Ишемические нарушения часто возникают на протяжении острого периода заболевания, вызывая новые повреждения нейронов, неблагоприятно влияющие на исход заболевания. Поэтому защита сохранившихся клеток мозга путем лекарственной коррекции рассматривается как одно из основных направлений фармакотерапии травмы и инсульта мозга [1, 2, 3]. На различных моделях ишемии, в том числе глобальной, выявлена нейропротекторная активность ряда гамк-позитивных препаратов - мусцимола, клометиазола и баклофена [5, 7, 12]. В настоящей работе проведено сравнение нейропротекторной активности гамкергических средств в условиях локальной ишемии и травмы мозга. В качестве препаратов изучен золпидем, небензодиазепиновый ГАМК-позитивный препарат, и вальпроат натрия, обладающий помимо гамк-позитивного эффекта иными молекулярными механизмами действия [1, 10].

**Материал и методы исследования.** Исследование выполнено на 115 беспородных мышцах, перенесших черепно-мозговую контактную травму (ЧМТ) и локальную ишемию мозга (ЛИМ). ЧМТ наносили с использованием модифицированного метода Аллена [2] под нембуталовым наркозом. Повреждения костей черепа и мозга производили симметрично с обеих сторон. Локальную ишемию мозга вызывали путем перевязки правой общей сонной артерии. Состояние механизмов защиты мозга от ишемических расстройств оценивали в первые 10 суток острого периода ЧМТ и ЛИМ. Для определения антиишемической активности препаратов использовали

декапитационную модель полной ишемии головного мозга [11]. С этой целью после декапитации на уровне 1 шейного позвонка определяли продолжительность и частоту агонального дыхания (гаспинга). Препараты вводили в/б в течение 10 суток острого периода в следующих дозировках: вальпроат натрия 60-100 мг/кг, золпидем 5-10 мг/кг. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ "Биостат". Оценку достоверности различий (контроль-опыт) проводили по критерию (t) Стьюдента [8].

#### **Результаты исследования и их обсуждение.**

Первоначально на модели полной ишемии головного мозга у белых мышей исследована динамика изменений устойчивости мозга к ишемическому фактору в разные периоды после черепно-мозговой травмы и локальной ишемии. Об устойчивости к полной ишемии головного мозга судили по сдвигам продолжительности гаспинга и его частоты [11, 13]. Регистрация продолжительности агонального дыхания у мышей в первые сутки после травмы показала увеличение времени гаспинга на 42,7%, а локальной ишемии - 38,8% ( $P < 0,001$ ). Вместе с тем, не обнаружено существенных сдвигов частоты гаспинга. В следующие 6 суток посттравматического периода зафиксировано снижение продолжительности агонального дыхания на 29% и его частоты на 21%. В отличие от этого на фоне ЛИМ устойчивость мозга к глобальной ишемии достигает максимального уровня на 3-6 сутки (соответственно на 68,6% и 58,4% выше, чем в контроле,  $P < 0,05$ ). К 10 дню наблюдается снижение этих показателей функционального состояния мозга до уровня контроля (рис.1).

Следовательно, в ответ на травматическое воздействие в 1 сутки наблюдается запуск эндогенных компенсаторных механизмов, повышающих устойчивость мозга к травматической ишемии. К 6-10 дню отмечается снижение активности механизмов антиишемической защиты травмированного мозга. Вместе с тем, после локальной ишемии мозга механизмы эндогенной нейропротекции максимально активируются на 3-6 сутки. Начиная с 10 дня, наблюдается истощение их функционального состояния.

С учетом полученных данных, действие фармакологических препаратов изучено на 10 сутки, когда интенсивность эндогенных антиишемических механизмов находится на низком уровне.

Короткий курс вальпроата натрия в дозе 60 мг/кг увеличивает продолжительность и частоту дыхательных движений при полной ишемии го-

Таблица 1

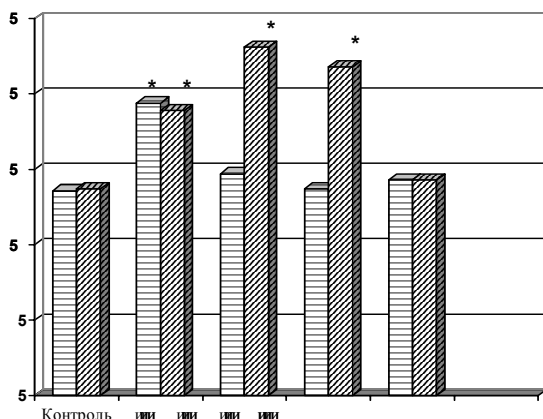
Влияние гамкергических препаратов на устойчивость мышей к глобальной ишемии после черепно-мозговой травмы (10 суток)

Препарат и группа животных	Количество мышей	Доза (мг/кг)	Агональное дыхание (гаспинг)	
			Время (сек.)	Частота Дыхания
Интактные мыши	23		13,6±0,87	9,1±0,45
Контроль (мыши с ЧМТ)	10		14,3±1,6	11,6±0,25*
Вальпроат натрия ЧМТ	8	60	22,6±1,6*	16,1±1,1*
	8	100	33,4±3,6**	13,4±1,2
Золпидем ЧМТ	8	5	18,57±0,95*	13,29±0,81
	8	10	17,43±1,59	15,7±1,43*

Примечание. Значимость различий интактные животные - контроль (животные с ЧМТ): \* -  $P < 0,05$ ; контроль - опыт (животные с ЧМТ + препарат): \* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ .

Короткий курс золпидема в дозе 5 и 10 мг/кг также достоверно активизирует агональное дыхание. Экспериментально показано, что гаспинг отмечается в течение более длительного времени, чем в контроле (соответственно на 27,2% и 32,3%,  $P < 0,05$ ). Следовательно, сравнительная оценка эффективности антиишемических свойств гамкергических препаратов в условиях травматического и локального ишемического повреждения мозга выявила определяющее значение характера повреждения мозга. В посттравматическом периоде антиишемическая активность вальпроата натрия значительно превышает действие золпидема. В условиях повреждения мозга, инициированного локальной ишемией, оба препарата оказывают нейропротекторную активность примерно в равной степени.

Ишемические и судорожные нарушения считаются одним из ведущих факторов вторичного повреждения травмированного мозга [2, 4, 6, 9]. Причем, наиболее тяжелая клиническая картина отмечается у больных с ЧМТ при глобальной ишемии головного мозга [10]. Травматические расстройства кровообращения мозга вызываются значительным повышением внутричерепного давления, ангиоспазмом и сдавлением мозговых сосудов. Локальная ишемия, в основном, характеризуется тромбированием отдельных церебральных сосудов [3]. В обоих случаях развиваются деструктивные процессы, которые значительно ухудшают клинический исход заболевания. В наших экспериментах установлены эффективные дозы противосудорожного и снотворного препарата, оказывающих дополнительно нейропротек-



По вертикали - продолжительность гаспинга (в сек.), по горизонтали - дни посттравматического и постишемического периода. Значимость различий контроль - опыт (животные с ЧМТ или ЛИМ): \* -  $P < 0,05$

**Рис. 1.** Динамика устойчивости мышей, перенесших травму или локальную ишемию мозга, к последующей полной ишемии головного мозга

лового мозга увеличением дозировки до 100 мг/кг, показатели антиишемической активности возрастают соответственно на 144% и 86% ( $P < 0,05$ ). Фармакотерапия золпидемом оказывает более слабое действие на устойчивость мозга к глобальной ишемии. 10-дневное введение золпидема в малой дозировке (5мг/кг) увеличивает на 29,8% продолжительность агонального дыхания и повышает на 15% его частоту. С увеличением дозы препарата до 10 мг/кг эти показатели составляют соответственно 22% и 35% по сравнению с контролем (травмированные животные).

Таким образом, в условиях черепно-мозговой травмы наибольшей антиишемической активностью обладает вальпроат натрия, который оказывает многофакторное действие на молекулярные механизмы нейронов [1, 2]. Его введение даже в малой дозировке приводит к значительному повышению устойчивости мозга к глобальной ишемии головного мозга. Напротив, золпидем, избирательно действующий на гамкергическую передачу [10], проявляет более слабые антиишемические свойства.

По сравнению с травматическим повреждением мозга вальпроат натрия слабее действует на функциональное состояние мозга, нарушенное его локальной ишемией. Назначение вальпроата натрия в течение 10 суток повышает устойчивость головного мозга к глобальной ишемии на 45,6-51,7%.

Таблица 2

Влияние гамкергических препаратов на устойчивость мышей к глобальной ишемии после локальной ишемии мозга (10 сутки)

Препарат и группа животных	Количество мышей	Доза (мг/кг)	Агональное дыхание (гаспинг)	
			Время (сек.)	Частота Дыхания
Интактные мыши	23		13,6±0,87	9,1±0,45
Контроль (мыши с ЛИМ)	10		14,7±0,9	12,8±0,32
Вальпроат натрия ЛИМ	8	60	22,3±1,5**	12,1±0,9
	10	100	21,4±1,3**	13,2±0,9
Золпидем ЛИМ	8	5	18,7±0,79*	13,29±0,81
	12	10	19,45±0,85**	14,4±0,81

Примечание. Значимость различий интактные животные - контроль (животные с ЛИМ): \* -  $P < 0,05$ ; контроль - опыт (животные с ЛИМ + препарат): \* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ .

торное действие при черепно-мозговой травме и локальном ишемическом повреждении. Можно предположить, что значительный нейропротекторный эффект антиконвульсанта при черепно-мозговой травме обусловлен его влиянием на вторичные ишемические и судорожные процессы в мозге. В случае возникновения локальной ишемии развитие вторичных эпизодов судорожных явлений маловероятно, поэтому эффективность вальпроата натрия резко снижается.

При локальных ишемических расстройствах значительная гамкергическая активность золпидема позволяет успешно нормализовать функциональное состояние нейронов ствола мозга и более продолжительно сохранять разрядную активность его нейронов. Действительно, гаспинг при полной ишемии мозга определяется разрядами клеток ствола мозга [13], а функциональное состояние клеточных популяций при ишемических расстройствах в значительной степени зависит от активности гамкергических механизмов [2, 5, 7].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авандини Д. Перспективы эпилептологии // "Эпилепсия - медико-социальные аспекты, диагностика и лечение". - М., 2004. - с. 16-22
2. Белозерцев Ф.Ю. Нейропротекторы и черепно-мозговая травма / Ф.Ю. Белозерцев, Ю.А. Белозерцев, Ю.А. Ширшов. - Чита, 2007. - 122 с.
3. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга /Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. - М.: Медицина. 2001. - 327 с.
4. Качков И.А. Алгоритмы лечения тяжелой черепно-мозговой травмы / И.А. Качков, В.Г. Амчеславский, Б.А.Филимонов // Consilium medicum.- 1999. - т. 1. - № 2. - 85-90
5. Кулинский В.И. Рецепторные механизмы нейропротекторного эффекта гамкергических веществ / В.И. Кулинский, Г.В.Михельсон // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. - 1998. - Т. 125, № 2. - С. 162-164
6. Мартуза З. Травма. - / Мартуза З., Проктор М. // Неврология под ред. Самуэльс М. . - М.: Практика, 1997. - С. 355-398
7. Мирзоян Р.С. Нейропротекторные и цереброваскулярные эффекты ГАМК-миметиков /Фармакология.- 2003.- т.66.- №2.- с. 53-57
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA /О.Ю.Реброва. - М.: МедиаСфера, 2003. - 312 с.
9. Скоромец Т.А. Вторичная ишемия головного мозга в остром периоде черепно-мозговой травмы: Автореф дисс. д-ра мед. наук: 14.00.28 /Скоромец Т.А. ; Российский НИИ нейрохирургии. - Санкт-Петербург, 2002. - 48 с.
10. Тревор Э.Д., У.Л. Вэй Седативные и снотворные средства //Базисная и клиническая фармакология. М.: Бином, 2007. - с. 429-449
11. Gosal D. Brainstem nitric oxide tissue levels correlate with anoxia-induced gasping activity in the developing rat / Gosal D., J.E. Torres // Biol. Neonate. - 2001. - Vol. 79. - № 22. - P. 122-131
12. Shuaib A. Inhibitory mechanisms in cerebral ischemia - a brief review. / A. Shuaib, M.M. Breker-Klassen // Neurosci. Biobehav. Rev. - 1997. - Vol.21. - N 2. - P. 219-226.
13. St-John W.M. Rostral medullary respirator, neuronal activities of decerebrate cats in eupnea, apneusis and gasping // Resp. Physn. -1999 - Vol. 116. - № 1. -P. 47-65.