ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.921.5:616.15

Сафронова Е.С., Юнцев С.В., Белозерцев Ю.А.

ИЗУЧЕНИЕ МНЕМОТРОПНЫХ СВОЙСТВ НЕКОТОРЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОСЛЕ ДИФФУЗНОГО АКСОНАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МОЗГА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Резюме. У животных изучены мнемотропные свойства противосудорожных, снотворно-седативных средств и ингибиторов пептидилдипептидазы ангиотензина после диффузного аксонального повреждения мозга (ДАП). Установлено, что, в условиях ДАП наибольшую антиамнестическую активность проявляют ламотриджин, зопиклон, золпидем, трандолаприл и эналаприл. Эти препараты эффективно восстанавливают выработку адаптивных поведенческих реакций после ДАП, улучшают их запоминание и активируют воспроизведение из кратковременной и долговременной памяти. Изучение мнемотропной активности препаратов в эксперименте позволяет определить возможные клинические мишени при ДАП.

Ключевые слова: диффузное аксональное повреждение, ламотриджин, зопиклон, золпидем, трандолаприл, эналаприл, мнемотропные свойства

Safronova E.S., Yuntsev S.V., Belozertsev Yu.A. STUDY OF SOME PROPERTIES MNEMOTROPNYH DRUG AFTER DIFFUSE AXONAL BRAIN DAMAGE EXPERIMENTAL ANIMALS

Summary. The animals studied mnemotropnye properties anticonvulsants, hypnotics, sedatives and inhibitors of angiotensin peptidildipeptidazy after diffuse axonal brain injury (DAI). Found that, under the DAI antiamnestic most active are lamotrigine, zopiclone, zolpidem, trandolapril and enalapril. These drugs effectively reduced the production of adaptive behavioral responses after the DAI, improve their memories and activate playback of short-term and long-term memory. Mnemotropnoy study the activity of drugs in an experiment to determine the possible clinical target for the DAI.

Keywords: diffuse axonal injury, lamotrigine, zopiclone, zolpidem, trandolapril, enalapril, mnemotropnye properties

Введение. На сегодняшний день черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одним из наиболее часто встречающихся видов неврологической патологии и представляет собой существенную медицинскую и социально-экономическую проблему [4, 5]. Особенно значимо то, что у значительного количества пациентов после перенесенной ЧМТ, развиваются интеллектуально-мнестические дефекты. Когнитивные нарушения как синдром встречаются в 65,1% случаев у пациентов с ЧМТ [1, 3, 6]. Это делает актуальным поиск эффективных средств, для восстановления когнитивного дефицита после одного из видов ЧМТ – диффузного аксонального повреждения мозга.

Цель работы. Исследовать мнемотропные свойства противосудорожных, снотворноседативных средств и ингибиторов пептидилдипептидазы ангиотензина после диффузного аксонального повреждения мозга (ДАП) у экспериментальных животных.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 210 белых мышах массой 20-30г в соответствии с «Правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ» (ГОСТ 3 51000.3 − 96 и 51000ю4 − 96) и Приказом МЗ РФ №267 от 19.06.2003г. ЧМТ животным наносили под эфирным наркозом путем инерционного ускорения по методу Meythaler [9]. Данная модель основана на создании быстрых возвратнопоступательных движений. При этом голове животного придается значительное ускорение с последующим резким замедлением без прямого удара, что обуславливает возникновение ДАП. Для оценки мнестических функций у животных, перенесших ДАП, использованы следующие методики: выработка и отсроченное воспроизведение условной реакции пассивного

избегания (УРПИ) в камере с темным и светлым отсеком и выработка условной реакции активного избегания (УРАИ) и ее отсроченное воспроизведение [2, 7].

У животных с ДАП проведена оценка мнемотропных свойств следующих препаратов: противосудорожных средств (вальпроат натрия -100 мг/кг, ламотриджин -25 мг/кг); снотворно-седативных (зопиклон -7,5 мг/кг, золпидем -10 мг/кг, мезапам -20 мг/кг, баклофен -7,5 мг/кг); ингибиторов пептидилдипептидазы ангиотензина (трандолаприл -2 мг/кг, эналаприл -20 мг/кг). Дозы рассчитаны с учетом межвидового перерасчета [8].

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета анализа «Місгоsoft Excel» и программы «Биостат». Оценку статистической значимости различий (контроль-опыт) проводили по непараметрическому критерию (U) Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при p < 0.05.

Результаты исследования и их обсуждение. Исследование влияния ДАП на обучение сложным поведенческим навыкам показало, что у травмированных животных существенно ухудшалась выработка адаптивной реакции активного избегания. Это проявлялось возрастанием латентности побежек и времени поиска. Животным требовалось в 2,7 раза (p<0,05) больше попыток для совершения первой условной побежки. Значительно, на 45,8% (p<0,05) в сравнении с интактными, животными возрастало число проб, необходимых для достижения критерия обучения.

В остром периоде ДАП у животных отмечались мнестические расстройства в форме дефектов фиксации энграмм УРАИ и УРПИ и их отсроченного воспроизведения. У животных с ДАП воспроизведение УРАИ снижалось через 24 часа после обучения на 62,9%, а спустя 7 суток на 69,5% (р<0,05) в сравнении с интактными животными. Одновременно у животных с ДАП существенно ухудшался процесс запоминания УРПИ. Это проявлялось резким снижением латентного периода через 24 и 7 суток после обучения на 83,5% и 45,3% (р<0,05) соответственно, а также существенным уменьшением времени пребывания в безопасном отсеке камеры.

Курсовое введение вальпроата натрия и ламотриджина на фоне травмы мозга восстанавливало обучение УРАИ. Уменьшалось число проб, необходимых для достижения критерия обучения УРАИ, соответственно на 15.9% и 28.9% (p<0,05) в сравнении с контролем. Животные в 2 раза (p<0,05) быстрее совершали первую условную побежку. Существенно снижался латентный период (на 32.0% и 52.0% соответственно, p<0,05) и время поиска безопасного отсека.

В то же время, применение вальпроата натрия и ламотриджина достоверно восстанавливало запоминание адаптивных навыков (рис.1). Коэффициент воспроизведения УРАИ достигал через 24 часа у вальпроата натрия $77,1\pm6,8$; а у ламотриджина $85,0\pm7,3$ (контроль $22,0\pm3,8$ p<0,05), а спустя 7 суток этот показатель был на уровне $65,7\pm9,9$ и $76,0\pm8,1$ соответственно (контроль $16,0\pm4,2$ p<0,05).

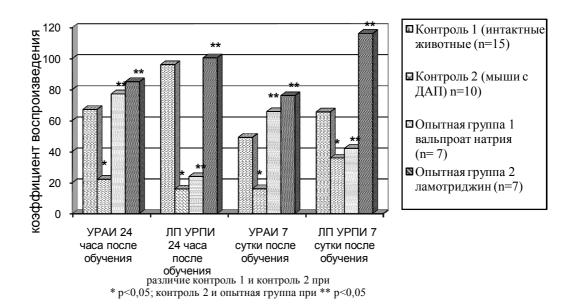


Рис. 1. Влияние противосудорожных средств на воспроизведение навыка активного и пассивного избегания после ДАП мозга.

На модели УРПИ (рис. 1) это проявлялось увеличением латентного периода, который особенно значимо возрастал при использовании ламотриджина - в 5 раз через 24 часа, а спустя 7 суток в 1,5 раза (р<0,05). Вальпроат натрия действовал менее эффективно, латентный период через 24 часа увеличивался на 50,6%, а на 7 сутки на 17,3% (р<0,05).

Применение снотворно-седативных средств после ДАП восстанавливало обучение УРАИ. Баклофен, мезапам, золпидем и зопиклон на фоне травмы мозга действовали сходным образом, уменьшая число проб необходимых для достижения критерия обучения на 33.8% - 40.0% (p<0,05) в сравнении с контролем. Животные при применении препаратов в 1.4-1.6 раза (p<0,05) быстрее совершали первый условный ответ и затрачивали в 2.9-5.4 раза меньше времени на поиск безопасного отсека. Латентный период УРАИ в сравнении с контролем снижался на 29.3% - 56.0% (p<0,05).

Курсовое использование снотворно-седативных средств восстанавливало также запоминание навыка активного избегания у животных с ДАП (рис.2). Коэффициент воспроизведения УРАИ достигал через 24 часа на фоне баклофена $82,8\pm9,1$; мезапама – $87,1\pm5,2$; золпидема - $62,8\pm9,6$ и зопиклона $54,2\pm8,6$ (контроль $22,0\pm3,8$; p<0,05), а спустя 7 суток после обучения эти показатели были соответственно: $88,5\pm8,5$; $65,7\pm9,9$; $48,5\pm6,7$; $57,1\pm8,6$; контроль $16,0\pm4,2$; (p<0,05).

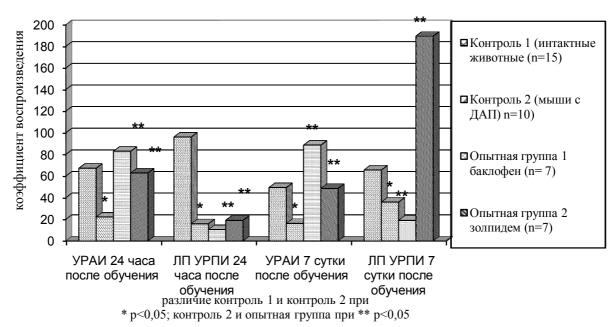


Рис. 2. Влияние снотворно-седативных средств на воспроизведение навыка активного и пассивного избегания после ДАП мозга.

Оценка антиамнестического действия снотворно-седативных средств на модели УРПИ позволила установить существенные различия в действии препаратов. Применение баклофена приводило к уменьшению латентного периода через 24 часа (10,4±1,9; контроль 15,8±4,2; p<0,05) и 7 суток после обучения (19,0±3,7; контроль 35,8±8,8; p<0,05), что свидетельствует об ухудшении запоминания места расположения опасного отсека камеры (рис.2). Мезапам действовал сходным образом. В тоже время, золпидем и зопиклон существенно улучшали запоминание УРПИ, что проявлялось значительным возрастанием латентного периода через 24 часа после обучения (в 10,2 и 11,8 раза соответственно), а спустя 7 суток в 4,1 и 5,3 раза (р<0,05). Закономерно увеличивалось и время нахождения в безопасном отсеке камеры.

Исследование мнемотропного действия ингибиторов пептидилдипептидазы ангиотензина на модели УРАИ позволило установить, что курсовое применение трандолаприла и эналаприла на фоне травмы мозга существенно уменьшало число проб необходимых для достижения критерия обучения — на 16.9% и 25.1% соответственно (p<0,05), в сравнении с контролем. Животные на фоне препаратов в среднем в 2.5 раза быстрее совершали первый условный ответ (трандолаприл 3.7 ± 0.7 ; эналаприл 3.8 ± 0.9 ; контроль 9.6 ± 1.9 ; p<0,05) и затрачивали в 3.9 и 3.8 раза соответственно меньше времени на поиск безопасного отсека. Латентный период снижался после введения трандолаприла на 32.0% и эналаприла на 49.3% (p<0,05).

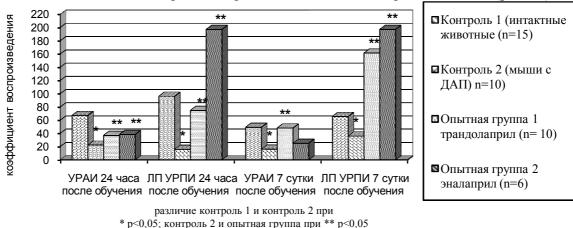


Рис. 3. Влияние ингибиторов пептидилдипептидазы ангиотензина на воспроизведение навыка активного и пассивного избегания после ДАП мозга.

Использование трандолаприла достоверно восстанавливало воспроизведение выработанного навыка активного избегания у животных с ДАП как из кратковременной, так и из долговременной памяти (рис.3). Коэффициент воспроизведения УРАИ повышался спустя 24 часа после обучения на 68,1%, а спустя 7 суток на 198,7% в сравнении с контролем (р<0,05). Эналаприл оказался эффективным только через 24 часа после обучения (эналаприл 38,3±9,4; контроль 38,3±9,4; р<0,05). Одновременно применение трандолаприла и эналаприла после ДАП оказывало существенное антиамнестическое действие на модели УРПИ (рис. 3). Введение эналаприла более чем в 10 раз увеличивало латентный период реакции через 24 часа после обучения, а спустя 7 суток в 4,5 раза (р<0,05). Значительно увеличивалось время нахождения животных в безопасном отсеке камеры. Трандолаприл действовал однонаправлено, но не столь эффективно. Через 24 часа латентный период на фоне препарата достигал 74,7±8,9 (контроль 15,8±4,2; р<0,05), а спустя 7 сутки после обучения 161,3±10,8 (контроль 35,8±8,8; р<0,05).

Как известно, в процессе обучения происходит выделение и фиксация связи условных стимулов и поведенческих ответов. В дальнейшем происходит сохранение энграмм адаптивных реакций в памяти. Считается, что тестирование воспроизведения энграмм УРПИ через 24 часа и 7 суток отражает уровень активности соттветственно кратковременной и долговременной памяти (Воронина Т.А., 2000). Полученные данные свидетельствуют, что ламотриджин, зопиклон, золпидем, трандолаприл, эналаприл улучшали как фиксацию, так и деятельность систем кратковременной и долговременной памяти поврежденных травмой в ЦНС.

Выводы. В условиях ДАП наибольшую антиамнестическую активность проявляют ламотриджин, зопиклон, золпидем, трандолаприл и эналаприл. Эти препараты эффективно восстанавливают выработку адаптивных поведенческих реакций после ДАП, улучшают их запоминание и активируют воспроизведение из кратковременной и долговременной памяти.

Способность изученных препаратов ограничивать возникновение мнестических расстройств создает высокие потенциально терапевтические возможности в лечении инерционных черепно-мозговых травм в клинике.

Литература:

- 1. Влияние вальпроата натрия и пантогама на переработку информации в системах памяти [Электронный ресурс] / Ф.Ю. Белозерцев [и др.]. // Забайкальский медицинский вестник. 2009. №1.- С. 33-36. Режим доступа: http:// medacadem.chita.ru/zmv (28 янв.2013)
- 2. Воронин, Т.А. Руководство по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ. / Т.А. Воронина, Л.Н. Неробокова, Р.У. Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: АОА «Медицина», 2005. 832 с.
- 3. Крылова В.В. Лекции по черепно-мозговой травме / В.В. Крылова М.: Медицина, 2010. -320с.
- 4. Применение ноопепта у больных с легкими когнитивными нарушениями посттравматического генеза / М.М. Одинак [и др.] // Справочник поликлинического врача. 2011. -№2 С.22-25.
- 5. Скоромец А.А. Исследование эффективности комплексного препарата цитофловин для коррекции последствий легкой черепно-мозговой травмы / А.А. Скоромец, Е.Л. Пугачева // Неврологии и Психиатрии. 2010. №3 С.31-36.
- 6. Сравнительная оценка терапевтического эффекта ряда препаратов при травме / Ю.А. Белозерцев [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. Т.75, №8. С.31-33.
- 7. Осторовая Т.В. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины /Т.В. Осторовая, В.И. Черний // Медицина неотложных состояний. 2007. -№2(9). С.48-52.
- 8. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев. 2 изд., перераб. и доп. Москва: Медицина, 2005. 832 с.
- 9. Meythaler M. Peduzzi J. Elftheriou E. Patent 4601572 USA, Int.Cl A6 B1 19/00. Apparatus for simulating traumatic brain injury and method for inducting spinal cord injury №09/913, 017.- PCT Filed 08.02.2000; PCT Pub. 10.08.2000. U.S.C. 128/897. 11 p.