

ПРОТИВООТЕЧНЫЙ ЭФФЕКТ ПОЛИОСМА ПРИ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М. Б. Плотников, Г. А. Чернышева, В. И. Смольякова, И. В. Голубева¹

На модели отека мозга у крыс линии Вистар, вызванного в одном полушарии холодовой травмой, исследовали влиянием осмотического диуретика полиосма (30 % раствор полиэтиленоксида 400). Отек мозга оценивали по данным регистрации активного сопротивления мозговой ткани и содержания воды в полушариях головного мозга. Курсовое внутривенное введение полиосма (1 г/кг полиэтиленоксида 400 ежедневно в течение трех дней) после холодовой травмы уменьшало повышенное активное сопротивление отечной ткани и снижало содержание воды в поврежденном полушарии.

Ключевые слова: травматический отек мозга, полиосм

ВВЕДЕНИЕ

Комплексное лечение отека мозга при черепно-мозговой травме включает использование осмотических диуретиков [2]. Полиосм — новый осмотический диуретик, разработанный в НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, представляет 30 % раствор полиэтиленоксида 400 (ПЭО 400) для внутривенного введения [5]. Нами продемонстрирована эффективность полиосма в качестве противоотечного средства на моделях острой ишемии головного мозга и гипертензивной энцефалопатии [6, 7].

Целью работы являлось изучение противоотечной активности полиосма у крыс на модели холодовой травмы головного мозга.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 34 крысах-самцах линии Вистар массой 300–330 г. Модель травматического отека мозга крыс воспроизводили по методу G. Volker и B. Istvan [10] путем наложения на твердую мозговую оболочку правого полушария в области проекции теменной коры на 7 мин медного стержня массой 4 г (охлажденного в жидком азоте в течение 5 мин).

Для оценки отека мозговой ткани использовали два методических подхода. В первой серии опытов на бодрствующих крысах отек-набухание мозговой ткани исследовали, измеряя активное сопротивление (R_a) [4]. При пропускании через мозговую ткань переменного тока низкой частоты повышение R_a отражает снижение объема межклеточных пространств, то есть явления отека-набухания клеток мозга [9]. С этой целью 14 животным (7 — контрольных, 7 — опытных) за 5 дней до эксперимента под наркозом (этаминал-натрий, 50 мг/кг внутрибрюшинно) вживляли платиновые электроды попарно в теменную кору правого и левого полушарий на расстоянии 9 мм. Регистрацию R_a мозговой ткани проводили с помощью измерителя импеданса И-2.

Во второй серии опытов для количественной оценки отека мозга проводили определение воды в ткани мозга крыс гравиметрическим методом. На третьи сутки после создания модели, через 4 ч после последнего введения полиосма под эфирным оглушением проводили декапитацию животных и изъятие ткани головного мозга. Теменную область правого и левого полушарий иссекали и высушивали при 100° С до постоянной массы сухого остатка.

Полиосм инъецировали крысам в хвостовую вену в объеме, содержащем ПЭО 400 в дозе 1 г/кг один раз в день в течение трех суток. Первое введение проводили через сутки после криотравмы. Животные контрольной группы получали в те же сроки эквивалентное количество физиологического раствора натрия хлорида.

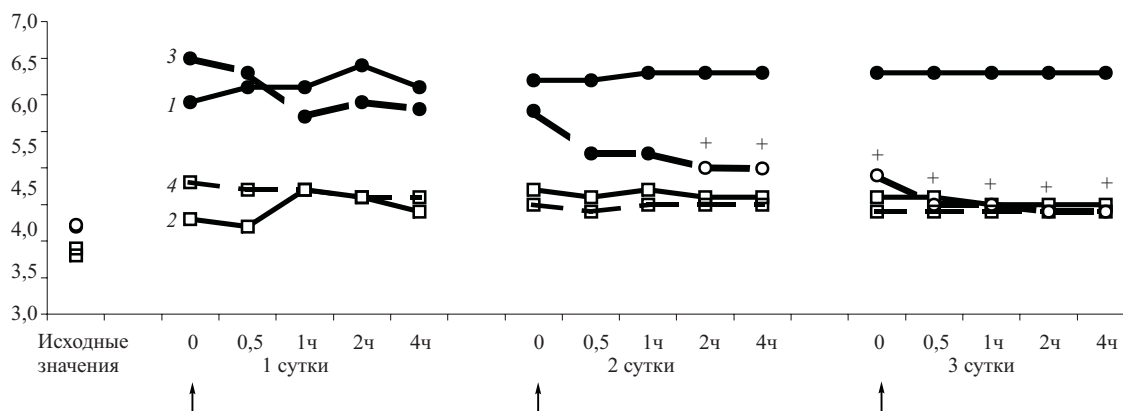
Статистическую обработку результатов проводили с помощью непараметрического критерия Вилкоксона — Манна — Уитни и t -критерия Стьюдента с использованием пакета статистических программ Statistica for Windows 4.3.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У крыс контрольной группы через сутки после криотравмы головного мозга установлено значительное увеличение R_a в коре правого полушария по сравнению с исходным значением (рисунок). В течение последующих суток этот показатель оставался стабильно высоким, что свидетельствовало о формировании стойкого отека-набухания клеток в теменной коре пораженного полушария. В левой теменной коре крыс контрольной группы тенденция к возрастанию R_a не достигала уровня статистической значимости.

Исходные значения R_a мозговой ткани в опытной группе до нанесения криотравмы и через сутки после существенно не отличались от таковых в группе контроля (см. рисунок). Уменьшение R_a наблюдалось уже через 0,5–1 ч после первой инъекции полиосма, однако отчетливое и достоверное снижение показателя по сравнению с контролем отмечалось лишь через 2 ч после повторного введения полиосма (на вторые сутки опыта). В дальнейшем разница между контрольными

¹ ГУ НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН, Томск, 634028, пр. Ленина, 3.



Влияние курсового внутривенного введения полиосма на активное сопротивление в теменной коре крыс при холодовой травме головного мозга.

По оси абсцисс — периоды исследования; по оси ординат — активное сопротивление (Ra), кОм. 1 — правая кора, контроль; 2 — левая кора, контроль; 3 — правая кора, опыт; 4 — левая кора, опыт.

Заштрихованные значки — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями; + — $p < 0,05$ по сравнению с контролем. Стрелки — введение полиосма.

и опытными значениями Ra прогрессивно увеличивалась. В левом полушарии крыс опытной группы значимых изменений Ra не было выявлено на протяжении всего периода наблюдений.

Измерение содержания воды в ткани головного мозга крыс показало, что у интактных животных этот показатель составил $78,7 \pm 0,2\%$ и $78,8 \pm 0,2\%$ соответственно в правом и левом полушариях головного мозга (таблица). Через трое суток после воспроизведения модели травматического отека мозга количество жидкости у крыс контрольной группы в правом пораженном полушарии возросло до $79,9 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$). Повышение исследуемого параметра в левом полушарии было незначительным и недостоверным.

Курсовое введение полиосма приводило к уменьшению жидкости в правом пораженном криотравмой полушарии крыс до значений, близких к значениям у интактных крыс.

Таким образом, снижение под влиянием препарата возросшего активного сопротивления и удержание этого показателя до конца наблюдения на значениях, близких к исходным, свидетельствует об уменьшении отека-набухания, что подтверждается результатом прямого измерения содержания воды в мозговой ткани полушарий головного мозга крыс. Эти результаты согласуются со сведениями о выраженном дегидратиру-

ющем действии ПЭО 400 на мозговую ткань, продемонстрированном в экспериментах на интактных животных [1], а также нашими данными о противоотечной активности полиосма у крыс с ишемическим отеком мозга и острой гипертонической энцефалопатией [6, 7]. Вероятно, стойкий характер противоотечного действия полиосма может быть обусловлен свойством ПЭО 400 депонироваться в межклеточном пространстве [3] с постепенным вымыванием в сосудистое русло, что способствует длительному поддержанию необходимой концентрации препарата в крови. При этом в течение нескольких часов сохраняется повышенное осмотическое давление в плазме крови [8]. Результаты настоящего и ранее проведенных исследований [6, 7] подтверждают отсутствие после проведения терапии полиосмом феномена регидратации мозговой ткани (синдрома “рикошета”).

Результаты проведенных экспериментов свидетельствуют о перспективности клинического применения полиосма для лечения отека мозга у больных с черепно-мозговой травмой.

ВЫВОДЫ

1. В условиях холодовой травмы головного мозга курсовое внутривенное введение полиосма вызывает быструю и стойкую инволюцию отека-набухания мозговой ткани с уменьшением избыточной жидкости в пораженном полушарии.

2. Противоотечное действие полиосма не сопровождается явлением регидратации мозговой ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. Б. Вайнштейн, Л. Е. Пинегин, *Физиол. ж.*, **65**(9), 1369 – 1375 (1980).
2. И. И. Канус, В. Э. Олецкий, А. В. Ткачев, *Рецент*, **39**(1), 62 – 65 (2005).
3. Ю. В. Пинегин, М. М. Тибекина, Е. И. Шахматов, Ю. В. Наточин, *Физиол. ж.*, **64**(1), 122 – 127 (1979).

Влияние курсового внутривенного введения полиосма на содержание воды (в %) в ткани головного мозга крыс с травматическим отеком мозга

Группа	Правое полушарие	Левое полушарие
Интактные ($n = 6$)	$78,7 \pm 0,2$	$78,8 \pm 0,2$
Контроль ($n = 7$)	$79,9 \pm 0,2^*$	$79,2 \pm 0,2$
Полиосм ($n = 7$)	$78,7 \pm 0,3^+$	$78,7 \pm 0,4$

Примечание. Различия статистически достоверны (при $p < 0,05$) по сравнению со значением: * — интактной группы; + — контрольной группы.

4. М. Б. Плотников, *Мат. 3-й регион. конф. "Молодые ученые и специалисты — народному хозяйству"*, Томск (1980), сс. 49 – 53.
5. М. Б. Плотников, *Препараты полиэтиленоксида 400 в офтальмологии и невропатологии*, Изд-во Том. ун-та, Томск (2000).
6. М. Б. Плотников, В. И. Смольякова, Г. А. Чернышева, *Бюл. exper. биол.*, **122**(10), 410 – 412 (1996).
7. М. Б. Плотников, В. И. Смольякова, Г. А. Чернышева, *Экспер. и клин. фармакол.*, **60**(2), 72 – 74 (1997).
8. В. И. Смольякова, *Труды молодых ученых Института фармакологии ТНЦ*, Томск, 36 – 38 (1995).
9. A. Baethmann and A. Van Harreveld, *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, **32**(3), 408 – 423 (1974).
10. G. Volker and B. Istvan, *Neurology*, **24**(5), 487 – 493 (1974).

Поступила 27.11.06

ANTI-EDEMATOUS EFFECT OF POLYOSM IN RATS WITH FREEZING LESION OF BRAIN

M. B. Plotnikov, G. A. Chernysheva, V. I. Smolyakova, and I. V. Golubeva

Institute of Pharmacology, Tomsk Scientific Center, Russian Academy of Medical Sciences, ul Lenina 3, Tomsk, 634028, Russia

Effect of the intravenous injection of polyosm (30% solution of polyethylene oxide with a molecular mass of 400, PEO-400) was investigated on Wistar rats with a model of brain edema induced by a freezing lesion in one cerebral hemisphere. The brain edema development was estimated by measuring the active resistance of tissues in the right and left parietal cortex and the content of water in both hemispheres. A course of the intravenous injections of polyosm (1 g/kg of PEO-400 daily during 3 days) after the model lesion onset decreased the initially elevated active resistance in the edematous cerebral tissue and reduced water accumulation in the damaged hemisphere.