

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ НООТРОПОВ, БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ И ПАНАНГИНА

Ф. Ю. Белозерцев, Ю. А. Белозерцев, Т. Ф. Слободенюк,
С. В. Юнцев, В. В. Шабельская¹

У животных с черепно-мозговой травмой проведено изучение нейропротекторного эффекта ноотропов, блокаторов кальциевых каналов и панангина. Показано, что в посттравматический период умеренным антиишемическим, антигипоксическим и антиамнестическим действием обладают беглимин и нооглютил, антиишемическим, противосудорожным и антиамнестическим — панангин, антиамнестическим — нимодипин.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, нейропротекция, ноотропы, антагонисты кальция

ВВЕДЕНИЕ

Для лечения острых поражений мозга предлагают использовать ноотропные средства и блокаторы кальциевых каналов [3, 12]. Однако до настоящего времени не проведено сравнение их нейропротекторных свойств, способствующих восстановлению когнитивных, регулирующих и двигательных функций. В остром периоде травмы мозга и инсульта часто возникают повторные ишемические, гипоксические и судорожные явления, которые вызывают новые нейрональные повреждения, неблагоприятно влияющие на исход этих заболеваний [2, 4]. В работе изучено влияние ряда блокаторов кальциевых каналов и ноотропов на устойчивость мозга к этим факторам вторичного повреждения мозга (ВПМ) и процессы восстановления когнитивного поведения при экспериментальной травме мозга.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 85 крысах линии Вистар, массой 140–160 г и 220 мышках линии СБА массой 20–30 г в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 г. № 755). Контактную черепно-мозговую травму (ЧМТ) наносили с использованием модифицированного метода Аллена [2] под наркозом этаминал-натрием. Антиишемическую активность препаратов определяли после декапитации на уровне 1-го шейного позвонка по продолжительности и частоте агонального дыхания [14]. Антигипоксическую активность препаратов регистрировали по величине резервного времени у мышей в условиях гермокамеры [5]. Противосудорожную активность оценивали по продолжительности тонической экстензии у крыс, вызванной электрораздражени-

ем через глазничные электроды и величине защитного индекса. Для оценки состояния мнестических и когнитивных функций у травмированных животных использована модель выработки условной реакции активного избегания (УРАИ) на звуковой сигнал в камере с двумя дверцами. Эффекты препаратов оценивали по динамике показателей числа проб, затраченных на выработку условных ответов до критерия обучения, а также их отсроченного воспроизведения [2]. В опытах изучены блокаторы кальциевых каналов нимодипин (2,5–5 мг/кг) и этосуксимид (100 мг/кг), ноотропы нооглютил (50–100 мг/кг), беглимин (5–50 мг/кг) и пирацетам (50–200 мг/кг), а также панангин, содержащий аспарагинат магния и калия (40–80 кг/кг). Препараты вводили в течение 8 суток, начиная со 2-го дня посттравматического периода. Оценку достоверности различий (контроль-опыт) проводили по *t*-критерию Стьюдента и непараметрическому критерию (U) Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование влияния препаратов на устойчивость животных к гипоксической гипоксии, полной ишемии головного мозга и судорогам на 10–12-е сутки посттравматического периода выявило значительные различия между препаратами (табл. 1).

Курсовое назначение больших доз беглимину и нооглютила увеличивало резервное время в гермообъеме на 39,9–42 % и продолжительность гаспинга на 46–53 % ($p < 0,01$). Вместе с тем пирацетам слабо изменял устойчивость мозга к этим факторам ВПМ.

В отличие от ноотропов блокаторы кальциевых каналов не проявили антигипоксических свойств. Однако продолжительность гаспинга при полной ишемии головного мозга на фоне действия этосуксимида, а также панангина достоверно превышала контрольные результаты соответственно на 73 и 59 %. Назначение нимодипина не оказывало антиишемического действия.

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. Ю. А. Белозерцев) Читинской медицинской академии, Чита, 672090, ул. Горького, 39а.

Таблица 1. Влияние лекарственных средств на функциональные показатели мозга у животных после черепно-мозговой травмы

Группа животных, препарат	Доза, мг/кг	Резервное время, мин	Время гаспинга, с	Время тонической экстензии, с
Контрольная	—	23,3 ± 1,47	14,3 ± 1,4	19,5 ± 1,5
Пирацетам	50	28,0 ± 0,94*	12,2 ± 0,4	16,3 ± 1,34
	200	29,8 ± 0,64*	17,0 ± 0,93	17,4 ± 0,99
Беглимин	10	26,0 ± 0,96	16,4 ± 0,8	16,9 ± 0,58
	50	32,6 ± 1,89**	20,9 ± 0,79**	16,7 ± 1,05
Нооглютил	100	33,1 ± 1,69**	22,0 ± 0,82**	17,3 ± 1,05
Панангин	40	22,7 ± 1,2	22,7 ± 1,4**	10,8 ± 0,6**
	80	24,7 ± 1,1	20,7 ± 1,1*	4,6 ± 0,4**
Нимодипин	2,5	25,1 ± 1,5	17,8 ± 1,7	13,7 ± 1,28
	5	17,4 ± 1,5*	18,4 ± 1,5	12,8 ± 0,9*
Этосуксимид	100	23,8 ± 1,7	24,8 ± 3,4*	14,5 ± 1,6

Примечание. Значимость различий в группах контрольная (с ЧМТ) — опытные: * — при $p < 0,05$, ** — при $p < 0,01$.

Показано, что за исключением панангина и нимодипина изученные лекарственные средства не проявляли противосудорожных свойств в посттравматическом периоде. Курсовое введение панангина в 40 % случаев предупреждало возникновение электрошоковых судорог, а у остальных травмированных крыс укорачивало на 43 – 76 % продолжительность тонических экстензий, возникающих при электрораздражении через глазничные электроды. Слабые противосудорожные свойства обнаружены у нимодипина. Таким образом, в посттравматическом периоде умеренным антиишемическим и антигипоксическим действием обладают нотропы беглимин и нооглютил, антиишемическим и противосудорожным — панангин, антиишемическим — этосуксимид.

В следующей серии опытов изучено влияние препаратов на когнитивное поведение животных в посттравматический период.

Как видно из данных табл. 2, нанесение ЧМТ сопровождается значительным нарушением скорости выработки адаптивных оборонительных ответов в посттравматический период и их отсроченного воспроизведения через 7 дней после сеанса обучения.

Курсовое введение беглимина и нооглютила оказывало выраженное стимулирующее действие на выработку УРАИ. Беглимин (50 мг/кг) на 52 % уменьшал число проб, необходимых для достижения критерия обучения. На фоне введения нооглютила (100 мг/кг) его достижение у травмированных животных происходило на 46 % быстрее по сравнению с контролем. Эти препараты восстанавливали скорость обучения до уровня интактных животных. Пирацетам проявлял слабую ноостимулирующую активность. Курсовое введение блокаторов кальциевых каналов существенно не изменяло скорость выработки адаптивного поведенческого ответа.

Проверка отсроченного воспроизведения условной реакции избегания через 7 суток после сеанса обучения показала, что беглимин, нооглютил и нимодипин

практически полностью восстанавливали припоминание УРАИ до уровня интактных животных (см. табл. 2). У панангина обнаружено слабое стимулирующее влияние на воспроизведение поведенческих ответов, нарушенное ЧМТ. Пирацетам и этосуксимид не изменяли эффективность припоминания условных адаптивных реакций.

Таким образом, в остром периоде травмы мозга нооглютил и беглимин способны полностью нормализо-

Таблица 2. Влияние лекарственных средств на выработку и отсроченное воспроизведение УРАИ у мышей после черепно-мозговой травмы (ЧМТ)

Группа животных, препарат	Доза, мг/кг	Число попыток до критерия обучения	Показатель воспроизведения УРАИ на 7-е сутки (%)
Интактная (n = 13)	—	12,9 ± 0,45	70,2 ± 3,9
Контрольная (мышь с ЧМТ, n = 11)	—	22,4 ± 1,4**	49,1 ± 2,9**
Пирацетам (мышь с ЧМТ, n = 20)	50	16,7 ± 1,27*	55,8 ± 5,5
	200	17,9 ± 0,62*	58,8 ± 6,2
Беглимин (мышь с ЧМТ, n = 10)	50	11,0 ± 0,53**	69,3 ± 4,1**
Нооглютил (мышь с ЧМТ, n = 10)	100	12,5 ± 1,65**	65,9 ± 2,6**
Панангин (мышь с ЧМТ, n = 20)	40	18,8 ± 1,2	63,2 ± 3,2*
Нимодипин (мышь с ЧМТ, n = 10)	5	27 ± 3,7	71,5 ± 7**
Этосуксимид (мышь с ЧМТ, n = 10)	100	19,3 ± 1,2	38,7 ± 4,1

Примечание. Значимость различий в группах интактная — контрольная (животные после ЧМТ), контрольная — опытная: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$; n — число животных.

вать процессы обучения и памяти, нарушенные ЧМТ. Нимодипин и панангин избирательно восстанавливают процессы припоминания.

Известно, что судорожные явления, гипоксическая и ишемическая гипоксия являются основными ВПМ при травме мозга. В первые часы и сутки посттравматического периода наблюдается избыточное выделение возбуждающих аминокислот (ВАК) и дисфункция их транспортных систем. Распространение токсического действия ВАК и ионов кальция на неповрежденные нейроны приводит к их вторичному повреждению [7, 15]. В этих условиях нимодипин и этосуксимид, блокаторы кальциевых каналов соответственно L- и T-типа [1, 9], существенно не изменяют течения электрошоковых судорог. Поэтому противосудорожный эффект панангина, содержащего ионы магния, очевидно, опосредован другими механизмами. Одним из них может быть магниевый контроль ионных каналов NMDA-рецепторов, вовлеченных в регуляцию электровозбудимости мембран нейронов [7]. Значение аспарагината калия, входящего в состав панангина, для противосудорожной активности последнего требует дальнейшего изучения. В антиишемическом эффекте этосуксимида, вероятно, определенное значение имеет блокада кальциевых каналов T-типа [1].

Пирацетам и нооглютил — активаторы AMPA-рецепторов и беглимин — модулятор глицинового участка NMDA-рецепторов [3] не усиливают повреждающего эффекта гипоксической гипоксии, ишемической гипоксии и судорог. Более того в условиях экспериментальной ЧМТ нооглютил и беглимин проявляют умеренную антиишемическую и антигипоксическую активность. Возможными механизмами этих протекторных эффектов препаратов может быть восстановление энергетического потенциала нейронов [5], оптимизация кислородотдающих процессов в ЦНС [8], улучшение микроциркуляции [2, 10], торможение активности каспаз, контролирующей апоптоз клеток ЦНС при ишемической гипоксии [13]. Когнитивные и мнестические эффекты нооглютила, пирацетама и беглимина, вероятно, реализуются через глутаматергические механизмы, облегчающие развитие долговременной потенциации клеток гиппокампа — коррелята мнестической деятельности. У блокаторов кальциевых каналов выявлено позитивное влияние на отсроченное

воспроизведение поведенческих реакций, отражающих состояние процессов долговременной памяти. Возможно, их сочетанное применение с нооглютилом и беглимином расширит спектр нейропротекторных эффектов и быстрее нормализует когнитивный статус в посттравматический период.

ВЫВОДЫ

1. Беглимин и нооглютил оказывают умеренное антиишемическое, антигипоксическое и выраженное ноостимулирующее действие в условиях черепно-мозговой травмы.
2. Панангин оказывает умеренное антиамнестическое, антиишемическое и противосудорожное действие при черепно-мозговой травме, этосуксимид — антиишемическое, нимодипин — антиамнестическое.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. Аванцини, *Эпилепсия — медико-социальные аспекты, диагностика и лечение*, Москва (2004), сс. 16 – 22.
2. Ф. Ю. Белозерцев, Ю. А. Белозерцев, *Значение саногенетических механизмов в нейропротекторной терапии травмы мозга*, Изд. ЧГТУ, Чита (2004).
3. Т. А. Воронина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(2), 10 – 15 (2000).
4. И. А. Качков, В. Г. Амчеславский, Б. А. Филимонов, *Consilium medicum*, т. 1, № 2, 85 – 90 (1999).
5. Г. В. Ковалев, *Ноотропные средства*, Волгоград (1990).
6. М. М. Одинак, А. В. Холин, И. В. Литвиненко, *Ж. неврол. и психиатр.*, **101**(11), 64 – 68 (2001).
7. В. И. Петров, Л. Б. Пиотровский, И. А. Григорьев, *Возбуждающие аминокислоты*, Семь ветров, Волгоград (1997).
8. Б. С. Плотникова, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Томск (1998).
9. Т. М. Сидоренко, Д. Б. Преображенский, *Кардиология*, № 3, 96 – 99 (1997).
10. В. И. Скворцова, *Материалы III научн. конф. "Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция"*, Москва (2002), с. 111.
11. Б. И. Ходоров, *Биол. мембраны*, **17**(2), 117 – 127 (2000).
12. A. I. Faden, *JAMA*, **276**, 569 – 570 (1996).
13. B. Gabryel, J. Adamczyk, M. Huraska, et al., *Neurotoxicol.*, **23**(1), 19 – 31 (2002).
14. D. Gostal and J. E. Torres, *Biol. Neonate*, **179**(22), 122 – 131 (2000).
15. J. De Keyser, G. Suiter, and P. G. Luiten, *Trend. Neurosci.*, **22**(12), 535 – 540 (2000).

Поступила 25.10.06

COMPARISON OF NEUROPROTECTIVE PROPERTIES OF NOOTROPES, CALCIUM CHANNEL BLOCKERS, AND PANANGIN

F. Yu. Belozertsev, Yu. A. Belozertsev, T. F. Slobodenyuk, S. V. Yuntsev, and V. V. Shabel'skaya

Chita State Medical Academy, ul. Gor'kogo 39a, Chita, 672090, Russia

Neuroprotective properties of a series of drugs including nootropes, calcium channel antagonists, and panangin have been studied on a model of craniocerebral trauma. It is established that beglimin and nooglutil exhibit a moderate antiischemic, antihypoxic, and antiamnestic action in posttraumatic period; panangin possesses antiischemic, anticonvulsant, and antiamnestic properties; while nimodipin exhibit only antiamnestic action. It is concluded that beglimin, nooglutil and panangin are of importance in the pharmacological treatment of secondary traumatic brain injury.