

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ ИНГИБИТОРОВ РЕНИН- АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДИФфуЗНОМ АКСОНАЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МОЗГА

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

*ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России
(г. Чита)*

Целью данного исследования было изучение эффективности ингибиторов АПФ в различные сроки посттравматического периода у животных с диффузным аксональным повреждением (ДАП) мозга. Установлено, что в условиях ДАП мозга эналаприл проявлял выраженное антигипоксическое, умеренное антиишемическое и противосудорожное действия преимущественно в ранний посттравматический период. Трандолаприл обладал выраженной противосудорожной, умеренной антигипоксической и антиишемической активностью и в ранний, и в поздний посттравматический периоды. Лизиноприл оказывал выраженный антиишемический и антигипоксический эффекты на протяжении всего периода травмы.

Ключевые слова: диффузное аксональное повреждение, трандолаприл, эналаприл, лизиноприл, нейропротекция.

Сафронова Екатерина Сергеевна — аспирант кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита, рабочий телефон: 8 (302) 32-18-55, e-mail: Safronova_Kate87@mail.ru

Юнцев Сергей Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита, рабочий телефон: 8 (302) 32-18-55, e-mail: yuntsev@mail.ru

Белозерцев Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита, рабочий телефон: 8 (302) 32-18-55, e-mail: beloz@mail.ru

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 для всех слоев населения. В последние десятилетия наблюдается пандемическое распространение нейротравматизма в связи с увеличением количества скоростных транспортных средств, индустриализацией, локальными военными конфликтами [4]. В России эта цифра достигает 4-х случаев на 1000 населения в год с увеличением, по данным ВОЗ, на 2 % ежегодно. Летальность среди больных с тяжелой ЧМТ составляет 60–80 %, а частота инвалидизации как исхода острой ЧМТ достигает 59,1 % и неуклонно растет с каждым годом [1, 5]. Определяющее значение для исходов ЧМТ имеет фармакогенная защита от вторичного повреждения мозга (ВПМ), обусловленного ишемией, гипоксией и судорогами. Поиск эффективных средств для защиты сохранившихся клеток мозга и восстановления когнитивного дефицита рассматривается как одна из основных проблем фармакотерапии ЧМТ [2, 3, 6].

Цель работы: изучить нейропротекторную активность ингибиторов АПФ (иАПФ): трандолаприла, эналаприла и лизиноприла в условиях диффузного аксонального повреждения (ДАП) мозга.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 91-й белой мыши массой 20–30 г в соответствии с «Правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ» (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96) и Приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003. ЧМТ наносили с помощью модели травмы путем инерционного ускорения у животных в модификации J. Meythaler под эфирным наркозом [10]. Состояние механизмов защиты от ишемических, гипоксических и судорожных расстройств оценивали на 3, 7 и 14-е сутки посттравматического периода ЧМТ. Антиишемическую активность препаратов определяли после декапитации на уровне 1-го шейного позвонка по продолжительности и частоте агонального дыхания [9]. Антигипоксическую активность препаратов регистрировали по величине резервного времени у мышей в условиях гермокамеры. Противосудорожный эффект препарата регистрировали по продолжительности латентного и тонико-клонического периодов на модели генерализованных тонико-клонических электрошоковых судорог [7]. Препараты вводили п/к в течение 14-ти суток посттравматического периода с учетом межвидового перерасчета доз: трандолаприл 2 мг/кг, эналаприл 20 мг/кг, лизиноприл 10 мг/кг [7]. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ «Биостат». Оценку статистической значимости различий (контроль-опыт) проводили по критерию (t) Стьюдента и критерию (U) Манна-Уитни. Достоверными считались различия контроль — опыт при $p < 0,05$.

Результаты. В серии экспериментов проведено изучение динамики выносливости мышей в посттравматический период к двум факторам ВПМ — гипоксической гипоксии и гиперкапнии (см. табл.). На протяжении всего посттравматического периода отмечается снижение продолжительности резервного времени жизни (РВЖ) контрольных животных (мыши с ЧМТ) в гермокамере на 34,8–40,0 % ($p < 0,05$) по сравнению с интактной группой, что свидетельствует о снижении устойчивости нейронов к гипоксии с гиперкапнией на фоне ДАП мозга.

Введение трандолаприла достоверно увеличивало устойчивость животных к гипоксии на 3-и и 14-е сутки посттравматического периода. РВЖ возрастало соответственно на 16,1 и 25,3 % ($p < 0,05$). На фоне курсового введения эналаприла и лизиноприла выявлено повышение РВЖ на протяжении всего посттравматического периода на 21,9–91,2 и 14,6–67,7 % соответственно ($p < 0,05$), при этом максимум антигипоксического эффекта у эналаприла и лизиноприла наблюдался на 7-е сутки после травмы мозга (см. табл.).

Нейропротекторные свойства иАПФ при ДАП мозга

Группа животных, препарат и число наблюдений	Сутки и после ЧМТ	Антигипоскическое действие	Противосудорожное действие		Антиишемическое действие
		Резервное время жизни (мин)	Длительность тонической экстензии ©	Защитный индекс	Время гаспинга ©
Контрольная 1 интактные (n = 10)	—	30,4 ± 2,3	15,9 ± 3,3	0/10	18,3 ± 1,1
Контрольная 2 (мыши с ЧМТ, n = 6)	3	19,8 ± 2,1*	9,2 ± 1,1*	0/9	14,7 ± 1,0*
Опытная 1 трандолаприл (n = 7)		23,0 ± 1,9*	18,6 ± 3,3*	0/7	19,1 ± 0,7*
Опытная 2 эналаприл (n = 7)		33,5 ± 4,2*	7,1 ± 1,5*	2/7*	18,8 ± 0,5*
Опытная 3 лизиноприл (n = 7)		22,7 ± 1,0*	14,1 ± 3,8*	1/7	23,8 ± 1,0*
Контрольная 2 (мыши с ЧМТ, n = 6)	7	18,3 ± 2,0*	6,8 ± 1,4*	1/8	18,4 ± 0,9
Опытная 1 трандолаприл (n = 7)		19,3 ± 1,5	1,1 ± 0,7*	5/7*	18,1 ± 0,3
Опытная 2 эналаприл (n = 7)		35,0 ± 1,1*	8,4 ± 1,7	1/7	21,2 ± 1,1*
Опытная 3 лизиноприл (n = 7)		30,7 ± 2,2*	8,8 ± 0,4	0/7	32,5 ± 2,7*
Контрольная 2 (мыши с ЧМТ, n = 6)	14	20,5 ± 1,2*	8,1 ± 0,6*	3/8	15,5 ± 0,8*
Опытная 1 трандолаприл		25,7 ± 1,9*	0,5 ± 0,3*	6/8*	16,3 ± 1,0

л (n = 7)					
Опытная 2 эналаприл (n = 7)		25,0 ± 1,7*	3,1 ± 1,2*	3/7	16,2 ± 1,9
Опытная 3 лизиноприл (n = 7)		29,8 ± 1,4*	6,0 ± 1,6*	2/7	21,4 ± 1,2*

Примечание: статистическая значимость различий: контроль 1 (интактные животные) — контроль 2 (мыши после ЧМТ); контроль 2 (мыши после ЧМТ) — опыт (ЧМТ + препараты): * при $p < 0,05$, n — количество мышей

Таким образом, анализ антигипоксического действия препаратов в течение 14-ти суток острого периода ЧМТ выявил существенные различия в динамике эффективности трандолаприла, эналаприла и лизиноприла (см. табл.).

В следующей серии экспериментов исследовано противосудорожное действие иАПФ после травмы мозга. ДАП мозга снижало продолжительность тонико-клонического периода судорог у контрольной группы животных на 42–57 % ($p < 0,05$) в сравнении с интактной (см. табл.). При этом защитный индекс существенно не менялся. Трандолаприл в первые сутки после ДАП увеличивал продолжительность судорог, не влияя на защитный индекс (см. табл.). В последующем на 7-е и 14-е сутки посттравматического периода трандолаприл оказывал выраженное противосудорожное действие, существенно уменьшая продолжительность тонико-клонических судорог (в 6,1 и 16,2 раза соответственно, $p < 0,05$).

Одновременно в поздний посттравматический период на фоне введения трандолаприла отмечалось достоверное увеличение количества животных, защищенных от судорог (в 5,7 и 2,0 раза, $p < 0,05$). После курсового введения эналаприла установлено уменьшение продолжительности тонико-клонических судорог на 3-и сутки (эналаприл $7,1 \pm 1,5$, контроль $9,2 \pm 1,1$, $p < 0,05$) и 14-е сутки посттравматического периода (эналаприл $3,1 \pm 1,2$, контроль $8,1 \pm 0,63$, $p < 0,05$). Также зарегистрировано значительное (в 2,8 раза) повышение защитного индекса на 3-и сутки после ЧМТ в сравнении с контрольной группой животных ($p < 0,05$). Лизиноприл на протяжении раннего посттравматического периода увеличивал продолжительность тонико-клонических судорог по сравнению с контрольной группой животных. На 14-е сутки после травмы на фоне введения лизиноприла отмечалось уменьшение продолжительности тонико-клонических судорог в 1,3 раза ($p < 0,05$), при этом защитный индекс не менялся в сравнении с контрольной группой животных. Таким образом, эналаприл оказывал выраженное противосудорожное действие в первые 3-е суток посттравматического периода, трандолаприл на 7-е и 14-е сутки, а эффект лизиноприла после ДАП был незначительным.

Анализ устойчивости животных к глобальной ишемии после ДАП продемонстрировал уменьшение продолжительности времени газпинга у контрольной группы на 3-и и 14-е сутки посттравматического периода на 20,0 и 15,3 % соответственно ($p < 0,05$), а его частота в сравнении с интактными животными осталась без изменений (см. табл.). Применение трандолаприла увеличивало на 29,9 % ($p < 0,05$) устойчивость животных к глобальной ишемии на 3-и сутки посттравматического периода. В то же время на 7-е сутки время газпинга не менялось, а частота агональных дыхательных движений снизилась в 1,2 раза ($p < 0,05$). Спустя две недели после травмы трандолаприл не влиял

на частоту и время гаспинга. На фоне введения эналаприла в посттравматический период установлено достоверное увеличение времени гаспинга на 3-и и 7-е сутки (27,8 и 15,2 % соответственно, $p < 0,05$) при этом частота агональных дыхательных движений менялась неоднозначно: на 3-и сутки повышалась на 48,8 % ($p < 0,05$), а спустя 7 и 14 суток после ДАП снижалась на 5,5–16,1 %. Курсовое применение лизиноприла показало увеличение времени гаспинга на протяжении всего посттравматического периода ЧМТ на 38,0–76,6 % ($p < 0,05$), при этом максимум антиишемического эффекта наблюдался на 7-е сутки после ЧМТ.

Таким образом, эналаприл и трандолаприл проявляют умеренную антиишемическую активность преимущественно в ранний посттравматический период. Лизиноприл оказывает выраженную антиишемическую активность на протяжении всего посттравматического периода.

Исследование спектра протекторных свойств иАПФ свидетельствует о способности их отдельных представителей защищать травмированный мозг от действия основных факторов ВПМ в посттравматическом периоде ДАП. Считается, что эффекты этих препаратов базируются преимущественно на способности проникать в ЦНС и оказывать действие на тканевые ренин-ангиотензин-альдостероновые системы. Показано, что при ЧМТ возникают повреждения эндотелиальных клеток, увеличивается выраженность пиноцитоза, изменяется проекция эндотелиальных микроворсинок, больших вакуолей и кратеров [8]. Нейропротекторный эффект эналаприла, обладающего низкой липофильностью, и гидрофильного лизиноприла, в нормальных условиях мало проникающего в мозг, по-видимому, связаны с резким увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера после инерционной травмы.

Выводы. В условиях ДАП мозга эналаприл проявлял выраженное антигипоксическое, умеренное антиишемическое и противосудорожное действия преимущественно в ранний посттравматический период. Трандолаприл обладал выраженной противосудорожной, умеренной антигипоксической и антиишемической активностью и в ранний, и в поздний посттравматический период. Лизиноприл оказывал выраженный антиишемический и антигипоксический эффекты на протяжении всего периода травмы.

Список литературы

1. Бабочкин Д. С. Отдаленный период хирургического лечения посттравматических внутричерепных гематом / Д. С. Бабочкин // Саратовский науч.-мед. журн. — 2012. — Т. 8, № 1. — С. 136–140.
2. Влияние вальпроата натрия и пантогама на переработку информации в системах памяти [Электронный ресурс] / Ф. Ю. Белозерцев [и др.] // Забайкальский мед. вестн. — 2009. — № 1. — С. 33–36. — Режим доступа : [http:// www.chigma.ru/zmv](http://www.chigma.ru/zmv) (10 апр. 2013)
3. Нейропротекторы и черепно-мозговая травма / Ф. Ю. Белозерцев [и др.]. — Чита : ИИЦ ЧГМА, 2007. — 119 с.
4. Применение ноопепта у больных с легкими когнитивными нарушениями посттравматического генеза / М. М. Одинак [и др.] // Справ. поликлин. врача. — 2011. — № 2. — С. 22–25.
5. Селянина Н. В. Влияние когнитивных расстройств на качество жизни больных в остром периоде черепно-мозговой травмы / Н. В. Селянина, Ю. В. Каракулова // Мед. альманах. — 2011. — № 1 (14). — С. 207–210.
6. Сравнение антиишемической активности гамкергических препаратов в условиях локальной ишемии и травмы мозга [Электронный ресурс] / Ф.Ю. Белозерцев [и др.]

- // Забайкальский мед. вестн. — 2009. — № 2. — С. 35–37. Режим доступа : <http://www.chigma.ru/zmv> (10 апр. 2013)
7. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Медицина, 2005. — 832 с.
 8. Bramlett M. H. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences / M. H. Bramlett // *Cerebral Blood Flow & Metabolism*. — 2004. — Vol. 24. — P. 133–150.
 9. Effect of ischemia on known substrates and cofactors of the glycolytic pathway in brain / O. H. Lowry [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1964. — Vol. 239. — P. 18–30.
 10. Meythaler M. Peduzzi J. Elftheriou E. Patent 4601572 USA, Int. Cl A6 B1 19/00. Apparatus for simulating traumatic brain injury and method for inducing spinal cord injury. — № 09/913, 017. — PCT Filed 08.02.2000 ; PCT Pub. 10.08.2000. — U. S. Cl 128/897. — 11 p.

NEUROPROTECTIVE EFFECT OF INHIBITORS OF RENIN- ANGIOTONIN-ALDOSTERONIC SYSTEM AT DIFFUSE AXONAL BRAIN INJURY

E. S. Safronova, S. V. Yuntsev, Y. A. Belozertsev

SBEI HPE «Chita State Medical Academy» of Ministry of Health (Chita c.)

Studying of efficiency of APF inhibitors in various terms of the posttraumatic period at animals with the brain diffuse axonal damage (DAD) was the objective of this research. It is established that in at brain DAP enalapril showed the expressed anti-hypoxemic, moderate anti-ischemic and anticonvulsant actions mainly during the early posttraumatic period. Trandolapril possessed the expressed anticonvulsant, moderate anti-hypoxemic and anti-ischemic activity both in early, and in late posttraumatic periods. Lisinopril rendered the expressed anti-ischemic and anti-hypoxemic effects throughout the entire period of trauma.

Keywords: diffuse axonal damage, trandolapril, enalapril, lisinopril, neuroprotection.

About authors:

Safronova Ekaterina Sergeevna — post-graduate student of pharmacology chair at SBEI HPE «Chita State Medical Academy» of Ministry of Health, office phone: 8 (302) 32-18-55, e-mail: Safronova_Kate87@mail.ru

Yuntsev Sergey Vasilyevich — candidate of medical sciences, assistant professor head of pharmacology chair at SBEI HPE «Chita State Medical Academy» of Ministry of Health, office phone: 8 (302) 32-18-55, e-mail: yuntsev@mail.ru

Belozertsev Yury Alekseevich — doctor of medical sciences, professor of pharmacology chair at SBEI HPE «Chita State Medical Academy» of Ministry of Health, office phone: 8 (302) 32-18-55, e-mail: beloz@mail.ru

List of the Literature:

1. Babochkin D. S. Remote period of surgical treatment of posttraumatic intracranial Hematomas / D. S. Babochkin // Saratov scient. — medical journ. — 2012 . — V. 8, № 1. — P. 136-140.
2. Influence of sodium valproatum and pantogamum on information processing in memory systems [electron resource] / F. Y. Belozertsev [etc.] // Transbaikal medical bull. — 2009. — № 1. — P. 33-36. — Access mode: [http:// www.chigma.ru/zmv](http://www.chigma.ru/zmv) (10 Apr. 2013)
3. Neuroprotectors and craniocerebral trauma / F. Y. Belozertsev [etc.]. — Chita: IIC ChSMA, 2007. — 119 P.
4. Application of noopept at patients with mild cognitive disturbances of posttraumatic genesis / M. M. Odinak [etc.] // Sprav. policlin. doctor. — 2011. — № 2. — P. 22-25.
5. Peasant N. V. The influence of cognitive disorders on life quality of patients in the acute period of craniocerebral trauma / N. V. Selyanina, Y. V. Karakulova // Medical almanac. — 2011. — № 1 (14). — P. 207-210.
6. Comparison of anti-ischemic activity of GAMK-ergic preparations at local ischemia and brain injury [electron resource] / F. Y. Belozertsev [etc.] // Transbaikal medical bulletin. — 2009. — № 2. — P. 35-37. Access mode: [http:// www.chigma.ru/zmv](http://www.chigma.ru/zmv) (10 Apr. 2013)
7. Habriyev R. U. Guide to experimental (preclinical) studying of new pharmacological substances / R. U. Khabriyev. — 2nd publ. revised. and added — M: Medicine, 2005. — 832 P.
8. Bramlett M. H. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences / M. H. Bramlett // Cerebral Blood Flow & Metabolism. — 2004. — Vol. 24. — P. 133–150.
9. Effect of ischemia on known substrates and cofactors of the glycolitic pathway in brain / O. H. Lowry [et al.] // J. Biol. Chem. — 1964. — Vol. 239. — P. 18–30.
10. Meythaler M. Peduzzi J. Elftheriou E. Patent 4601572 USA, Int. Cl A6 B1 19/00. Apparatus for simulating traumatic brain injury and method for inducing spinal cord injury. — № 09/913, 017. — PCT Filed 08.02.2000 ; PCT Pub. 10.08.2000. — U. S. Cl 128/897. — 11 p.