

УДК 613.644:616.831-005

© Ю.Ю. Шимкус, И.Д. Сапегин, 2012.

ВЛИЯНИЕ ДОНЕПИЗИЛА НА МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ И КИСЛОРОДНЫЙ БАЛАНС МОЗГА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДЕЙСТВИЯ ОБЩЕЙ ВИБРАЦИИ

Ю.Ю. Шимкус, И.Д. Сапегин

Кафедра фармакологии (зав.кафедрой – проф. И.Д. Сапегин), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского», г. Симферополь.

DONEPEZIL INFLUENCE ON CEREBRAL BLOOD FLOW AND CEREBRAL OXYGEN BALANCE IN CASE OF MODELING OF WHOLE BODY WIDE-FREQUENCY VIBRATION

Y.Y. Shimkus, I.D. Sapegin

SUMMARY

In chronic experiments on conscious rabbits with platinum needle electrodes implanted into the cerebral cortex, thalamus and hypothalamus, the changes in local cerebral blood flow, dilatator vascular reactivity to hypercapnia, and constrictor reactivity to hyperoxia have been researched by the methods of hydrogen clearance, also the oxygen pressure in the tissues of these structures have been studied by the polarographic method with simulation of the whole-body wide-frequency vibration, without use of drugs, and with prophylactic injection of central anticholinesterase preparation Donepezil (1 mg/kg i/v). Through strengthening and prolongation of the acetylcholine effects on the synapses, Donepezil attenuated deceleration of the blood flow and oppression of the constrictor vascular reactivity induced by vibration. Because of circulation improvement, and probably through cerebroprotective effect, Donepezil acted against vibration-induced oxygen pressure decrease in tissues.

ВПЛИВ ДОНЕПІЗИЛУ НА МОЗКОВИЙ КРОВООБІГ ТА КИСНЕВИЙ БАЛАНС МОЗКУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ДІЇ ЗАГАЛЬНОЇ ВІБРАЦІЇ

Ю.Ю. Шимкус, І.Д. Сапегін

РЕЗЮМЕ

В хронічних експериментах на ненаркотизованих кроликах із імплантованими в кору великих півкуль, таламус і гіпоталаму сгольчатими платиновими електродами методом водневого кліренсу вивчено зміни локального мозкового кровотоку, дилататорної реактивності судин на гіперкапнію та вазоконстрикторної реактивності на гіпероксію, а також методом полярографії – напруги кисню в тканинах вказаних структур при моделюванні дії загальної широкосмугової вібрації без використання препаратів, а також на тлі профілактичного введення центрального антихолінестеразного засобу донепізілу (1 мг/кг внутрішньовінно). Донепізіл за рахунок підсилення та пролонгації ефектів ацетилхоліну в синапсах сприяв зменшенню викликаних вібрацією уповільнення кровотоку та пригнічення констрикторної реактивності судин. В результаті покращення кровообігу, а також, можливо, за рахунок церебропротективного ефекту, досліджений препарат перешкодив зниженню напруги кисню в тканинах під дією вібрації.

Ключевые слова: вибрация, мозговое кровообращение, антихолинестеразные средства, донепизил.

Общая вибрация, как фактор производственной вредности очень широко распространена на производстве и транспорте, являясь одним из важнейших факторов снижения трудоспособности непосредственно в момент её действия. При этом в отличие от местной вибрации снижается преимущественно умственная работоспособность, нарушается зрение, возникают вестибулярные расстройства и другие негативные изменения со стороны центральной нервной системы. Причиной этих расстройств является трудноустраняемый спазм сосудов и замедление мозгового кровотока, ведущие к развитию гипоксии мозга, дополнительно усиливаемой гиперактивностью нейронов [2, 7, 8, 9, 10, 12]. Анализ литературы показывает, что классические сосудорасширяющие средства не способны устранить возникающие нарушения регуляции кровообращения, и для этой цели предлагались ганглиоблокаторы [4]. Средства мета-

болической коррекции уменьшают гипоксию, но дополнительно усиливают ангиоспазм [13]. Объяснить эти явления можно с позиций жидкокристаллической теории, которая ставит на первое место непосредственное повреждающее действие виброускорение на макромолекулы – белки, мукополисахариды и т.п. [1]. В результате, с одной стороны, нарушается функция мембран сосудистой стенки, с другой стороны, повреждение миелиновых оболочек мембран ведёт к нарушению проведения нервных импульсов [15]. О роли срыва нервной регуляции кровообращения свидетельствует также тот факт, что попытка устранения имеющихся на фоне вибрации вестибулярных расстройств скополамином приводит к дополнительному замедлению мозгового кровотока, в то время как применение эфедрина несколько ускоряет кровоток [9, 14].

В связи с этим представляет интерес изучение

средств, усиливающих холинергические влияния, которые призваны компенсировать нарушенное проведение нервных импульсов и, возможно, оказать прямое сосудорасширяющее и церебропротективное действие. Следует отметить, что при вибрационной болезни от действия местной вибрации длительно применяются антихолинэстеразные средства физостигмин и галантамин, но без достаточного теоретического обоснования [4]. В этой связи наше внимание привлекло центральное антихолинэстеразное средство— донепизил, обладающий минимумом побочных эффектов со стороны внутренних органов [19], хорошо зарекомендовавший себя при лечении болезни Альцгеймера и нарушениях мозгового кровообращения [17, 24, 25].

Улучшение межнейронной передачи под действием донепизила обусловлено не только усилением и удлинением действия ацетилхолина, но и увеличением количества нейротрофинов, таких как фактор роста нервов, что способствует увеличению количества дендритов [21]. Выявлено влияние холинергической системы на активность глутаматергической системы [16], что позволяет говорить о церебропротективном действии центральных антихолинэстеразных средств путём угнетения глутамат-кальциевой эксайтотоксичности [22]. Кроме того, донепизил угнетает функцию Ca^{2+} -зависимых K^+ -каналов, снижая Ca^{2+} - и K^+ -токи через мембрану, что можно рассматривать как один из механизмов угнетения нейродегенерации [23]. Также ацетилхолин обладает противовоспалительным действием в ЦНС за счёт угнетения продукции фактора некроза опухоли [26].

Таким образом, целью настоящего исследования явилось изучение влияния донепизила на мозговое кровообращение, его регуляцию, а также кислородный баланс мозга при моделировании действия общей широкополосной вибрации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проведены на беспородных кроликах обоего пола массой 2,5-3,5 кг. Общую широкополосную вибрацию (ОШВ) моделировали при помощи сконструированного в нашей лаборатории специального стенда [12]. Для регистрации изучаемых показателей использовали предварительно живлённые в кору больших полушарий, таламус и гипоталамус игольчатые платиновые электроды [11]. Координаты указанных структур определяли по атласу стереотаксических координат мозга кролика [20]. Изучение объёмной скорости локального кровотока (КТ) и реактивности сосудов осуществляли методом регистрации клиренса водорода [5]. Объёмную скорость локального мозгового кровотока (КТ) вычисляли по известной формуле [18]; полученные данные выражали в мл·минут⁻¹·100 г ткани⁻¹. Оценку реактивности сосудов проводили по вазодилаторному и вазоконстрикторному коэффициентам реактивности [3]. Вазодилаторный коэффициент реактивности

(KpCO_2) определяли как отношение КТ на фоне ингаляции 7% смеси углекислого газа с воздухом к исходному значению КТ на данный период времени. Вазоконстрикторный коэффициент реактивности (KpO_2) получали аналогично с помощью ингаляции чистого кислорода. Напряжение O_2 в мозге (pO_2) регистрировали полярографическим методом [6], а изменения оценивали в % к исходным значениям. Донепизил (препарат «Альмер фирмы «Actavis») в дозе 1 мг/кг вводили в краевую вену уха кролика непосредственно перед началом действия вибрации, сразу после регистрации контрольных показателей. Динамическую регистрацию показателей проводили в течение 2 часов воздействия вибрации. Математическую и статистическую обработку вычисленных показателей осуществляли с использованием критерия Стьюдента в среде электронных таблиц Lotus 123.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ОШВ без применения препаратов вызывала достоверное замедление КТ в коре и, несколько меньше, в гипоталамусе (таб. 1). Указанные изменения были максимальными на тридцатой минуте наблюдения с последующим частичным возвращением к исходным значениям и тенденцией к стабилизации на сниженном уровне. В таламусе после достоверного, но меньшего, чем в коре и гипоталамусе, замедления КТ на тридцатой минуте также следовало возвращение к исходному уровню, но достоверных изменений показателя больше не наблюдалось. Менее значительные изменения КТ в таламусе мы объясняем преобладанием в этой структуре проводящих путей над телами нейронов, что обуславливает менее развитое кровоснабжение, а также перераспределением крови в пользу таламуса из других структур, где спазм сосудов более выражен. Донепизил уменьшал замедление кровотока в коре примерно вдвое, в гипоталамусе— втрое. Изменения КТ в таламусе были недостоверными и противоположными по отношению к ОШВ без применения препаратов.

ОШВ без применения препаратов вызывала достоверное уменьшение pO_2 в коре больших полушарий и, в меньшей степени, в— в гипоталамусе с максимумом на 90-й минуте наблюдения (таб. 2). В то же время на 90-й минуте отмечено частичное возвращение показателя к исходным значениям. В таламусе, наоборот, отмечена тенденция к росту показателя, вызванная, по нашему мнению, перераспределением крови. Падение pO_2 в коре больших полушарий и гипоталамусе под действием донепизила уменьшалось в несколько раз, но оставалось достоверным. В то же время в таламусе исследованный препарат полностью устранял изменения показателя.

ОШВ без применения препаратов достоверно уменьшала на протяжении всего эксперимента KpCO_2 в гипоталамусе и увеличивала его в таламусе, в последнем достоверно только на 60-й и 120-й минутах. В коре отмечено недостоверное снижение пока-

зателя (таб. 3). Под действием донепизила наблюдается снижение $KpCO_2$ во всех исследованных струк-

турах, достоверное в коре и гипоталамусе. При этом, по сравнению с ОШВ без применения препаратов, в

Таблица 1

Динамика локального мозгового кровотока (КТ) бодрствующих кроликов

Структура мозга	n	Показатель	Средние исходные значения	Изменения показателя в $\pm\%$ к исходному уровню, принятому за 100%		
				30 мин	60 мин	120 мин
ОШВ без применения препаратов						
Кора	10	M	45,93	-19,42	-13,86	-12,68
		$\pm m$	2,30	1,53	1,47	1,25
		P		<0,01	<0,01	<0,01
Таламус	10	M	43,83	-6,75	+3,25	-3,94
		$\pm m$	5,03	1,25	3,41	2,36
		P		<0,01	>0,5	>0,25
Гипоталамус	11	M	38,12	-17,17	-10,33	-10,65
		$\pm m$	2,00	1,12	0,99	1,46
		P		<0,01	<0,01	<0,01
ОШВ+ донепизил						
Кора	10	M	46,22	-10,41	-7,45	-5,21
		$\pm m$	2,31	0,27	0,27	0,27
		P		<0,01	<0,01	<0,01
Таламус	10	M	44,13	0,48	-1,15	-1,08
		$\pm m$	5,02	1,11	0,95	0,86
		P		>0,5	>0,25	>0,25
Гипоталамус	10	M	38,22	-3,42	-2,58	-2,91
		$\pm m$	2,03	0,83	0,50	0,34
		P		<0,01	<0,01	<0,01

Таблица 2

Динамика напряжения кислорода (pO_2) в тканях мозга бодрствующих кроликов

Структура мозга	n	Показатель	Изменения показателя в $\pm\%$ к исходному уровню, принятому за 100%			
			30 мин	60 мин	90 мин	120 мин
ОШВ без применения препаратов						
Кора	8	M	+0,04	-2,85	-29,51	-17,98
		$\pm m$	3,50	2,70	4,77	4,35
		P	>0,5	>0,5	<0,01	<0,01
Таламус	8	M	+0,56	+1,08	+4,86	-0,60
		$\pm m$	1,66	2,65	5,35	2,36
		P	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
Гипоталамус	8	M	-3,82	-7,15	-27,56	-18,28
		$\pm m$	1,18	2,11	4,68	4,33
		P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
ОШВ+ донепизил						
Кора	10	M	-3,94	-3,41	-3,92	-2,05
		$\pm m$	0,61	0,77	0,77	0,75
		P	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05
Таламус	10	M	-1,03	+0,36	+0,23	-1,04
		$\pm m$	0,85	1,04	1,56	1,80
		P	>0,25	>0,5	>0,5	>0,5
Гипоталамус	10	M	-1,20	-2,94	-2,10	-1,83
		$\pm m$	0,81	0,58	0,96	0,67
		P	>0,25	<0,01	>0,1	<0,05

гипоталамусе выявлено уменьшение угнетения вазодилаторной реактивности, в коре существенных

изменений не произошло, а в таламусе показатель снизился до контрольных значений.

Таблица 3

Динамика дилататорной реактивности сосудов мозга (КрСО₂) бодрствующих кроликов

Структура мозга	n	Показатель	Средние исходные значения	Изменения показателя в ±% к исходному уровню, принятому за 100%		
				30 мин	60 мин	120 мин
ОШВ без применения препаратов						
Кора	10	M	1,45	-0,74	-0,09	-5,77
		±m	0,04	2,94	2,43	2,73
		P		>0,5	>0,5	>0,1
Таламус	10	M	1,49	+4,18	+9,40	+15,62
		±m	0,05	2,32	2,47	2,42
		P		>0,1	<0,01	<0,01
Гипоталамус	11	M	1,60	-16,07	-10,22	-13,96
		±m	0,04	2,83	2,63	1,87
		P		<0,01	<0,01	<0,01
ОШВ+ донепизил						
Кора	10	M	1,46	-2,19	-3,24	-3,36
		±m	0,05	0,60	0,54	0,57
		P		<0,01	<0,01	<0,01
Таламус	10	M	1,50	-0,49	-0,53	-0,99
		±m	0,04	0,71	0,65	0,61
		P		>0,5	>0,5	>0,25
Гипоталамус	10	M	1,61	-4,72	-5,53	-6,23
		±m	0,05	0,68	0,71	0,65
		P		<0,01	<0,01	<0,01

При ОШВ без применения препаратов, значительно более выражено угнетение вазоконстрикторной реактивности по сравнению с вазодилататорной. Так, КрО₂ достоверно уменьшался в течение всего эксперимента в коре и гипоталамусе и в меньшей степени в таламусе, где он становился достоверным

только через 2 часа наблюдения (таб. 4). На фоне действия донепизила снижение КрО₂ в коре и гипоталамусе уменьшалось примерно вдвое, но оставалось достоверным. В таламусе вазоконстрикторная реактивность почти нормализовалась, но оставалась сниженной.

Таблица 4

Динамика констрикторной реактивности сосудов мозга (КрО₂) бодрствующих кроликов

Структура мозга	n	Показатель	Средние исходные значения	Изменения показателя в ±% к исходному уровню, принятому за 100%		
				30 мин	60 мин	120 мин
ОШВ без применения препаратов						
Кора	10	M	0,30	-46,46	-34,28	-63,78
		±m	0,02	4,24	9,25	7,00
		P		<0,01	<0,01	<0,01
Таламус	10	M	0,33	-7,36	+5,71	-39,42
		±m	0,02	7,02	8,17	9,26
		P		>0,5	>0,5	<0,01
Гипоталамус	11	M	0,30	-66,80	-42,33	-51,16
		±m	0,02	10,38	11,64	7,24
		P		<0,01	<0,01	<0,01
ОШВ+ донепизил						
Кора	10	M	0,31	-18,49	-20,74	-22,32
		±m	0,03	0,59	0,68	0,90
		P		<0,01	<0,01	<0,01
Таламус	10	M	0,32	-14,08	-15,87	-15,72
		±m	0,02	1,21	1,04	0,76
		P		<0,01	<0,01	<0,01
Гипоталамус	10	M	0,29	-15,62	-19,50	-22,40
		±m	0,02	0,43	0,54	0,58
		P		<0,01	<0,01	<0,01

Таким образом, в основе замедления мозгового кровотока при вибрации лежит рефлекторная вазоконстрикция в ответ на механическое раздражение эндотелия сосудов [1], в результате чего, а также за счёт повреждения миелиновых оболочек нервов [15] и нарушения нервной регуляции, реактивность сосудов, особенно констрикторная, снижается. Снижение кровоснабжения одновременно с повышением активности нейронов и ростом их окислительного метаболизма [8], обусловленным как их непосредственным раздражением, так и стимуляцией вестибулярного анализатора [9], приводит к падению напряжения кислорода. Положительный эффект донепизила обусловлен, с одной стороны, улучшением нервной регуляции кровообращения путём компенсации нарушения проведения импульсов по нервным волокнам за счет усиления и пролонгирования эффектов ацетилхолина в синапсах [17, 19, 24, 25]. В результате лучше проявляется сосудорасширяющий эффект ацетилхолина. С другой стороны, подавление глутамат-кальциевой эксайтотоксичности [22] способствует уменьшению гиперактивности нейронов и потребления ими кислорода. Как следствие, в первую очередь, увеличивается pO_2 в тканях, во-вторых, улучшается энергообеспечение мышечного сокращения и восстанавливается вазоконстрикторная реактивность.

ВЫВОДЫ

1. Общая широкополосная вибрация вызывает замедление локального мозгового кровотока, угнетение реакций сосудов, особенно констрикторных, и падение напряжения кислорода в тканях.
2. Донепизил уменьшает вызванные вибрацией замедление кровотока, угнетение констрикторной реактивности сосудов и гипоксию тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Значение жидкокристаллического состояния биогенных структур в патогенезе вибрационной болезни (обзор литературы) / В.С. Айзенштадт, Н.П. Карханян, М.С. Есин, А.В. Каришников // Гигиена труда.– 1986.– №6.– С.41-43.
2. Асадулаев М.М. Клинико-реовазографические и реоэнцефалографические параллели при вибрационной болезни // Гигиена труда.– 1985.– №9.– С.39-41.
3. Унификация исследований мозгового кровообращения: Методические рекомендации / А.И. Бекетов, Г.Б. Вайнштейн, Б.В. Гайдар и др.; Под ред. Ю.Е. Москаленко.– Л.: Наука, 1986.– 36с.
4. Демидов Н.А. Вибрационная патология у горнорабочих при открытых способах добычи полезных ископаемых (условия труда, клиника, лечение, экспертиза трудоспособности и профилактика). Методические рекомендации.– 1977.
5. Демченко И.Т. Измерение органного кровотока с помощью водородного клиренса // Физиол. ж.

СССР.– 1981.– Т.67, №1.– С.178-183.

6. Коваленко Е.А., Березовский В.А., Эпштейн И.М. Полярографическое определение кислорода в организме.– М.: Медицина, 1975.– 231с.
7. Лагутина Г.Н. Церебральный ангиодистонический синдром в клинической картине вибрационной болезни // Гигиена труда.– 1985.– №7.– С.25-28.
8. Минасян С.М., Баклаваджян О.Г., Саакян С.Г. Влияние общей вибрации на электрическую активность и окислительный метаболизм в различных структурах мозга // Гиг. тр. и проф. забол.– 1989.– №12.– С.22-26.
9. Роль вестибулярных ядер и энцефалической ретикулярной формации в изменении электрической активности головного мозга при вибрации / Минасян С.М. и др. // Гигиена и санитария.– 1990.– №2.– С.14-16.
10. Минасян С.М., Саакян С.Г., Адамян И.И. Влияние вибрации на электрокортикографические сдвиги при выключении специфической и неспецифической афферентных систем мозга // Гигиена труда.– 1991.– №11.– С.28-30.
11. Сапегин И.Д. Влияние пикамилона и фенибута на мозговое кровообращение при моделировании гемодинамических нарушений, связанных с болезнью движения: Автореф. дисс. канд. мед. наук: Киев, 1993.– 20с.
12. Сапегин И. Д. Влияние общей широкополосной вибрации на кровообращение, напряжение кислорода и водно-электролитный баланс в тканях мозга бодрствующих кроликов // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского, 1999.– Т.35, Ч.1.– С.264-271.
13. Сапегин И.Д. Влияние тиотриазолина на кровоснабжение и кислородный баланс мозга при моделировании действия общей вибрации // Экспериментальная и клиническая фармакология.– 2001.– №2.– С.35-37.
14. Сапегін І.Д. Порівняльна оцінка впливу скополаміну та ефедрину на кровопостачання, кисневий та водно-електролітний баланс мозку при моделюванні дії загальної вібрації // Ліки.– 2001.– №5-6.– С.24-27.
15. Vibrational spectra and structure of myelin membranes / G. Ayala, P. Carmona, M. de Cozar, J. Monreal // Eur. Biophys. J.– 1987.– V.14, №4.– P.219-225.
16. Cholinergic-mediated IP_3 -receptor activation induces long-lasting synaptic enhancement in CA_1 pyramidal neurons/ Fernandez de Sevilla D., NdCez A., Borde M., Malinow R., BuCo W. // J. Neurosci.– 2008.– №28.– P.1469-1478.
17. The effect of donepezil on increased regional cerebral blood flow in the posterior cingulate cortex of a patient with Parkinson's disease dementia/ K. Imamura, K. Wada-Isoe, H. Kowa, Y. Tanabe, K. Nakashima // Neurocase.– 2008.– V.14, №3.– P.271-275.

- 18 .Lassen N., Ingvar D.N. Blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton-85 // *Experientia*.– 1961.– V.17.– P.42-45.
- 19 .Malouf R., Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment // *Cochrane Database Syst Rev*, 2004: CD004395. DOI:10.1002/14651858. CD004395. pub2. PMID 14974068.
- 20 .Monier M., Gangloff M. Atlas for stereotaxis brain research on the conscious rabbit.– Amsterdam.– Elsevier Publishing Company, 1961.– 145p.
- 21 .Donepezil potentiates nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC1₂ cells/ Oda T., Kume T., Katsuki H., Niidome T., Sugimoto H., Akaike A. // *J. Pharmacol. Sci.*– 2007.– №104.– P.349-354.
- 22 .Neuroprotection by donepezil against glutamate excitotoxicity involves stimulation of 7 nicotinic receptors and internalization of NMDA receptors/ Shen H., Kihara T., Hongo H., Wu X., Kem W.R., Shimohama S., Akaike A., Niidome T., Sugimoto H.// *Br. J. Pharmacol.*– 2010.– V.161, №1.– P.127-139.
- 23 .Donepezil is a strong antagonist of voltage-gated calcium and potassium channels in molluscan neurons/ E.I. Solntseva, J.V. Bukanova, E. Marchenko, V.G. Skrebitsky // *Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.*– 2007.– №144.– P.319-326.
- 24 .Prediction of psychiatric response to donepezil in patients with mild to moderate Alzheimer's disease/ M. Tanaka, C. Namiki, D.H. Thuy, H. Yoshida, K. Kawasaki, K. Hashikawa, H. Fukuyama, T. Kita// *J. Neurol Sci.*– 2004.– V.15. №225.– P.135-141.
- 25 .Quantitative analysis of the effects of donepezil on regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease by using an automated program, 3DSRT/ M. Tateno, S. Kobayashi, K. Utsumi, H. Morii, K. Fujii// *Neuroradiology.*– 2008.– V.50.– №8.– P.723-727.
- 26 .Cholinergic agonists inhibit HMGB₁ release and improve survival in experimental sepsis/ Wang H., Liao H., Ochani M., Justiniani M., Lin X., Yang L., Al-Abed Y., Wang H., Metz C., Miller E. J., et al. // *Nat. Med.*– 2004.– №10.– P.1216-1221.