

2. Илизаров Г.А. Значение факторов напряжения растяжения в генезе тканей и формообразовательных процессах при чрескостном остеосинтезе // Чрескостный остеосинтез в ортопедии и травматологии. Вып. 9. – Курган, 1984. – С. 4–42.
3. Кузнецова Л.С., Стогов М.В., Десятниченко К.С. Обменные процессы в мышечной ткани собак в процессе удлинения голени в эксперименте // Актуальные проблемы теоретической и прикладной биохимии. – Ижевск. – 2001. – С. 57–58.
4. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М., 1973. – 343 с.
5. Трифонова Е.Б., Осипенко А.В. Значение окислительного метаболизма скелетных мышц в оценке течения их регенерации при удлинении конечности // Гений ортопедии. – 1999. – № 2. – С. 47–50.
6. Чикорина Н.К. Об источниках роста и регенерации скелетных мышц в условиях дозированного растяжения // Структура и биомеханика скелетно-мышечной и сердечно-сосудистой систем позвоночных. Тез. докл. респ. конференции. – Киев, 1984. – С. 160–161.

УДК 616.831-005+612.822.3.087:612.822.6

Ключевые слова: ишемия, головной мозг, крысы, электроэнцефалография (ЭЭГ), циклопентиладенозин**Г.З. Суфнанова, С.Э. Мурик*, А.А. Суфнанов, П.А. Усов, А.Г. Шапкин, М.В. Таборов**

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИКЛОПЕНТИЛАДЕНОЗИНА ПО ДАННЫМ ЭЭГ ПРИ ФОКАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У КРЫС

Иркутский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии (Иркутск)
Научно-практический Восточно-Сибирский центр малоинвазивной нейрохирургии ГУ НЦ МЗ

ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

* ИГУ, кафедра физиологии и психофизиологии (Иркутск)

Профилактика и лечение расстройств мозгового кровообращения является не только медицинской, но и важной социальной проблемой. В этой связи, особого внимания заслуживает изучение возможностей нейропротекторной терапии на моделях локальной ишемии мозга наиболее близко воспроизведящих этот патологический процесс в клинике у человека. Перспективными нейропротекторами являются агонисты аденоzinовых рецепторов (A_1 -агонисты) [1, 4, 7, 9, 10].

Кроме того, большинство работ, посвященных изучению фокальной церебральной ишемического повреждения, выполнены лишь на основе морфологических критериев тяжести ишемии мозга, а количество исследований в которых используется функциональная оценка возникших ишемических нарушений весьма незначительно [1, 6]. Целью работы была функциональная оценка нейропротекторного действия селективного A_1 -агониста – циклопентиладенозина (ЦПА) на малоинвазивной модели острой фокальной ишемии головного мозга у крыс по данным ЭЭГ.

Материал и методы

Работа выполнена на 24 крысах обоего пола, массой 150–200 г.

Исследованные животные были разделены на две группы. Первой группе животных ($N = 14$) моделировали фокальную острую ишемию головного мозга по описанной ниже методике на фоне интрацеребровентрикулярного введения физиологического раствора.

Второй группе животных ($N = 10$) предварительно за 60 минут до ишемии интрацеребровентрикулярно вводили раствор циклопентиладенозина. Крыс наркотизировали введением этаминалнитрия в дозе 50 мг/кг внутрьбрюшно.

Ишемию головного мозга создавали интравазальной окклюзией левой внутренней сонной и средней мозговой артерий (СМА) и билатеральной окклюзией общих сонных артерий. Подробно модель описана ранее [5].

При изучении защитного действия A_1 -агонистов ЦПА вводили в дозе 25 мкг/кг за 60 минут до ишемии. Физиологический раствор вводили в объеме 0,01 мл также за 60 минут до начала ишемии.

Оценка функционального состояния мозга крыс с фокальной церебральной ишемией производили по данным ЭЭГ. Регистрацию ЭЭГ проводили по униполлярной методике с помощью 4-х канального измерительного усилителя постоянного тока с входным сопротивлением 1 МОм хлорсеребряными электродами. Запись ЭЭГ осуществляли одновременно с 4-х точек коры (в проекции лобных и теменных долей обоих полушарий) в течение 40 минут после введения физиологического раствора, во время операции (20 минут), связанной с подготовкой животного к моделированию ишемии, в течение 1 часа после введения окклюзера в левую внутреннюю сонную артерию и СМА, а также 16 минут после его извлечения. Электрофизиологические данные оцифровывали с частотой 100 Гц и вводили в компьютер для дальнейшей математической обработки.

Обработка ЭЭГ осуществляли с помощью Фурье преобразования. Эпохи анализа ЭЭГ данным методом составляли 1 сек. Значения спектра мощности ритмов усредняли по 4 диапазонам: δ-дельта-ритм – 1–4 Гц, θ-тета-ритм – 4–8 Гц, α-альфа-ритм – 8–13 Гц и β-бета-ритм – 13–32 Гц.

Полученные результаты обрабатывали непараметрически по критерию U, а также t-Стюдента для зависимых и независимых выборок.

Результаты

В табл. 1 показаны изменения амплитуды ритмов, наблюдаемые в левом и правом полушариях, в контрольной и опытной группах во время эксперимента. Как видно, введение в средние мозговые желудочки ЦПА привело к значительному снижению мощности всех ритмов ЭЭГ в обоих полушариях. Снижение амплитуды ритмов было также и при введении физиологического раствора, однако оно было существенно меньше. Так, спустя 40 минут после инъекции физиологического раствора депрессия амплитуды ЭЭГ составляла $17,93 \pm 2,83\%$, в то время как, после ЦПА – $34,56 \pm 1,96\%$ ($p < 0,001$). Уменьшение мощности ЭЭГ на фоне ЦПА было примерно одинаково для всех ритмов и колебалось в пределах от $32,77 \pm 5,37\%$ (для альфа-) до $37,19 \pm 2,64\%$ (для бета-ритма). В контроле же наблюдалось более значительное снижение дельта-ритма по сравнению с другими частотами и составило $29,76 \pm 3,1\%$, тогда как депрессия в тета-диапазоне равнялась $14,33 \pm 5,31$, в альфа-диапазоне – $15,7 \pm 4,07$ и в бета-диапазоне – $11,94 \pm 3,5\%$.

Наибольшее снижение амплитуды ритмов после введения ЦПА было в теменной коре и составило в среднем $45,12 \pm 1,44\%$ против $23,99 \pm 2,52$ в лобной коре ($p < 0,001$). В контрольной группе введение физиологического раствора не вызвало лобно-теменных различий в реагировании ЭЭГ на процедуру. Величина снижения мощности ритмов и его характер были примерно одинаковыми во всех отведениях.

Таким образом, наблюдался лобно-теменной градиент реагирования коры на ЦПА. Межполушарные различия имели место только в лобной коре и заключались в меньшем снижении амплитуды ритмов в правом полушарии.

В период операции, связанной с клипированием правой и левой общих сонных артерий и подготовкой левой внутренней сонной артерии для введения окклюзера, в контрольной группе крыс произошло увеличение мощности всех ритмов в среднем на $14,04 \pm 1,74\%$, тогда как на фоне ЦПА это увеличение составило лишь $4,59 \pm 1,54\%$ ($p < 0,001$). При этом наибольшее изменение ЭЭГ на фоне препарата во время операции было в лобной коре правого полушария и равнялось $10,14 \pm 4,05\%$. В лобной коре левого полушария и теменной коре правого полушария в этот период изменения практически отсутствовали, составляя соответственно $1,19 \pm 2,88$ и $0,23 \pm 2,21\%$.

В теменной коре левого полушария было небольшое увеличение амплитуды ритмов в среднем на $4,17 \pm 1,94\%$.

Таким образом, на фоне ЦПА операция и клипирование общих сонных артерий вызывали в целом меньшие изменения в ЭЭГ, чем при введении физиологического раствора.

Ишемизация мозга посредством введения во внутреннюю сонную и среднюю мозговые артерии левого полушария окклюзера приводила к снижению мощности ритмов правого и левого полушарий как в контроле, так и в опыте. Так, на фоне физиологического раствора в левом полушарии в целом по всем ритмам уменьшение амплитуды за весь период ишемии (равный 60 мин) в сравнении с предшествовавшим (операционным) периодом составило $29,26 \pm 1,54$, а при введении ЦПА – $26,85 \pm 1,5\%$ (различия были статистически недостоверны). В правом полушарии это снижение равнялось в контроле $19,93 \pm 1,22$, в опыте – $14,13 \pm 1,16\%$ ($p < 0,01$). В контрольной группе в левом полушарии изменения больше затрагивали медленные ритмы: депрессия дельта-ритма составила $37,94 \pm 2,15$, тета-ритма – $35,76 \pm 1,96$, альфа-ритма – $27,01 \pm 2,08$ и бета-ритма – $16,33 \pm 4,01\%$. На фоне ЦПА угнетение дельта-волн в этом же полушарии было равно $29,04 \pm 2,43$, тета-волн – $33,85 \pm 1,92$, альфа-волн – $31,11 \pm 2,31$ и $13,38 \pm 4,15\%$ для бета-волн. Различия в дельта диапазоне между опытом и контролем были статистически значимы ($p < 0,01$).

Анализ ЭЭГ изменений отдельно в лобной и теменной коре левого полушария показал, что достоверная разница между контролем и опытом в целом по всем ритмам наблюдалась только в теменной коре. При этом снижение мощности ритмов в теменной коре в контроле составляло $30,93 \pm 1,79$, а в опыте – $22,92 \pm 2,33\%$ ($p < 0,01$). В лобной коре правого полушария достоверность различий в реагировании на введение окклюзера наблюдалась в целом по всем ритмам, при этом, угнетение средней мощности в контроле составляло $20,33 \pm 1,77\%$, а в опыте $10,85 \pm 1,73\%$ ($p < 0,001$). В теменной же коре правого полушария в целом по всем ритмам не было достоверных различий между опытной и контрольной группами.

Таким образом, анализ изменений ЭЭГ, наблюдавшихся за весь период окклюзии левой внутренней и средней мозговых артерий, показал, что действие ЦПА при моделировании ишемии выразилось в некотором ослаблении угнетения ритмов. При этом ЦПА оказал большее влияние на правое полушарие, особенно, на его лобную кору, где наблюдалась наименьшая депрессия ритмов. В левом полушарии уменьшение угнетения ритмов наблюдалось преимущественно в теменной коре.

На рис. 1 показано изменение мощности исследуемых ритмов в левом полушарии при ишемии в динамике. Все время наблюдения (60 минут) было разбито на 3 периода. Видно, что при таком рассмотрении данных выявляется разная реактивность ишемизированного полушария кон-

Таблица 1

Амплитуда ритмов ЭЭГ в контрольной и опытной группах крыс вправом и левом полушариях в разные периоды эксперимента

Левое полушарие	Дельта-ритм	Тета-ритм	Альфа-ритм	Бета-ритм	Левое полушарие	Дельта-ритм	Тета-ритм	Альфа-ритм	Бета-ритм
До введения физ. р-ра	140,6 ± 5,92	55,00 ± 4,50	27,46 ± 1,67	7,9 ± 0,31	До введения ЦПА	137,17 ± 15,27	82,10 ± 9,10	34,70 ± 2,64	8,61 ± 0,55
После физ. р-ра	106,5 ± 4,44**	48,97 ± 2,15*	24,11 ± 1,23**	7,62 ± 0,48	После ЦПА	84,87 ± 2,26**	47,75 ± 2,29***	21,22 ± 0,87***	5,36 ± 0,24**
Операция	123,95 ± 5,48***	55,57 ± 2,85***	29,0 ± 1,76***	7,97 ± 0,46	Операция	89,27 ± 2,88	47,07 ± 1,83	21,53 ± 0,94	5,72 ± 0,30
Вся ишемия	76,83 ± 2,96***	35,80 ± 1,43***	21,11 ± 0,71***	6,62 ± 0,30***	Вся ишемия	63,73 ± 2,65***	31,33 ± 1,23***	14,86 ± 0,62***	4,96 ± 0,26*
Реперфузия	74,24 ± 4,89	39,5 ± 2,28	22,26 ± 0,74	6,31 ± 0,49	Реперфузия	66,15 ± 7,15	33,03 ± 2,32	15,10 ± 1,25	5,12 ± 0,54
Правое полушарие	Дельта-ритм	Тета-ритм	Альфа-ритм	Бета-ритм	Правое полушарие	Дельта-ритм	Тета-ритм	Альфа-ритм	Бета-ритм
До физ. р-ра	136,63 ± 7,80	51,26 ± 4,48	27,38 ± 1,91	8,45 ± 0,36	До введения ЦПА	121,58 ± 7,36	78,11 ± 12,95	34,69 ± 6,17	8,22 ± 1,07
После физ. р-ра	105,10 ± 6,84***	44,06 ± 3,35*	23,31 ± 1,27**	7,00 ± 0,48*	После ЦПА	84,48 ± 3,80***	48,06 ± 1,50***	21,56 ± 0,48***	5,09 ± 0,26***
Операция	112,91 ± 4,73	52,45 ± 3,11**	27,93 ± 1,36*	7,99 ± 0,50*	Операция	91,31 ± 2,92*	48,53 ± 1,59	21,3 ± 0,63	5,88 ± 0,30*
Вся ишемия	82,91 ± 2,72***	41,78 ± 1,52***	22,97 ± 0,72***	6,79 ± 0,26**	Вся ишемия	85,44 ± 1,38**	37,77 ± 0,64***	17,03 ± 0,33***	5,41 ± 0,17*
Реперфузия	93,14 ± 7,42	49,60 ± 3,40	27,55 ± 2,32	7,91 ± 0,71	Реперфузия	94,85 ± 4,99	40,24 ± 1,05	17,64 ± 0,80	5,81 ± 0,36

Примечание. * – значения, статистически достоверно отличающиеся при сравнении с предшествовавшим периодом: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

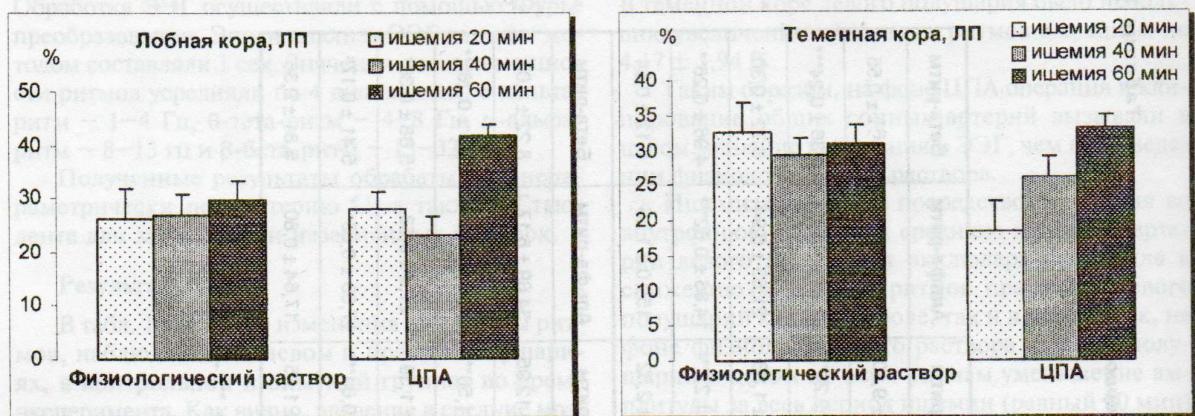


Рис. 1. Динамика снижения мощности ритмов ЭЭГ (в %) во время ишемии в левом полушарии (ЛП) в контрольной (физиологический раствор) и опытной (ЦПА) группах крыс.

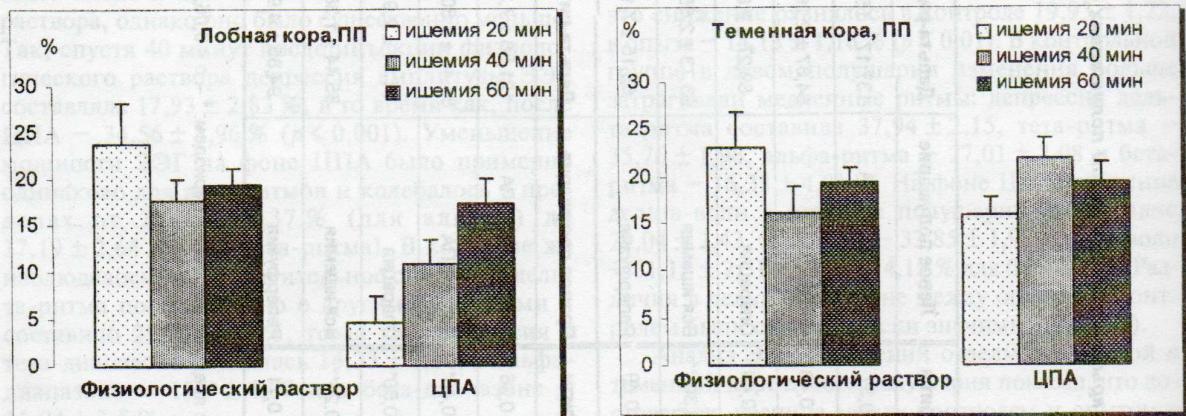


Рис. 2. Динамика снижения мощности ритмов ЭЭГ (в %) во время ишемии в правом полушарии (ПП) в контрольной (физиологический раствор) и опытной (ЦПА) группах крыс.

трольной и опытной групп. В контрольной группе угнетение ритмов достигло максимума уже в первые 20 минут эксперимента и далее существенно не менялось. Это было характерно и для лобной и для теменной коры. В опытной же группе максимума угнетение ритмов достигало только в последние 20 минут, т.е. к концу моделирования ишемии. Эта закономерность наиболее отчетливо проявилась в теменной коре.

На рис. 2 показана динамика изменения мощности ритмов во время ишемии в правом полушарии. Видно, что отмеченная выше закономерность наблюдалась и в нем. Однако, в этом случае, она была более отчетливо видна в лобной коре.

Отмеченные различия ишемических изменений ЭЭГ в опыте и контроле, были получены при сравнении амплитуды ритмов во время ишемии с той, которая наблюдалась во время операции. В этот период, как показано было выше, в опытной группе имело место небольшое увеличение мощности ритмов по отношению к периоду предшествовавшему операции, в тоже время как в контрольной группе крыс эта активация ЭЭГ была выражена значительно сильнее. Если же сопоста-

вить мощность ритмов, наблюдавшуюся во время ишемии не с операционным периодом, а ему предшествовавшим, то меньшее снижение амплитуды на фоне ЦПА в целом для всей коры было только в крайних частотных диапазонах: дельта- и бета-ритмах, в средних же частотах (тета- и альфа-ритм) в этих условиях угнетение ритмов было даже большее, чем в контроле. Так, ослабление дельта-ритма при ишемии в контроле составляло $25,26 \pm 1,8\%$, в опыте $-11,1 \pm 2,86$ ($p < 0,001$), тета-ритма соответственно $-16,07 \pm 1,8$ и $27,85 \pm 1,59$ ($p < 0,001$), альфа-ритма $-6,85 \pm 1,83$ и $25,60 \pm 1,5$ ($p < 0,001$) и бета-ритма $-7,94 \pm 2,7$ и $0,72 \pm 2,94$ ($p < 0,05$). В целом данная закономерность была характерна для теменных областей, как левого, так и правого полушарий, а также лобной коры правого полушария. В лобной коре левого полушария существенное угнетение ритмов на фоне ЦПА наблюдалось и в крайних частотных диапазонах (дельта- и бета-), что привело к достоверно большей депрессии ЭЭГ здесь в целом по всем ритмам.

Анализ изменений ЭЭГ при реперфузии произведен путем сравнения средней мощности рит-

мов за последние 20 минут ишемии и значениями ЭЭГ, наблюдавшимися в течении 16 минут после извлечения окклюдера. Извлечение окклюдера из внутренней и средней мозговых артерий левого полушария в опытной группе привело к возрастанию мощности ритмов ЭЭГ. Это наблюдалось как в левом, так и правом полушариях. Причем, в левом полушарии увеличение амплитуды волн ЭЭГ было больше, чем в правом ($18,92 \pm 3,95\%$ против $12,45 \pm 2,67\%$, $p < 0,05$). В контроле достоверное возрастание ритмов имело место только в правом полушарии и равнялось $15,21 \pm 2,96\%$ ($p < 0,001$). Анализ изменений ЭЭГ отдельно в лобных и теменных отделах неокортика показал, что в контроле в левом полушарии активация, тем не менее, имела место и наблюдалась в лобной коре ($14,04 \pm 2,98\%$, $p < 0,001$). В теменной же коре этого полушария после извлечения окклюдера амплитуда ритмов стала даже еще несколько меньше, чем была во время ишемии на $5,63 \pm 3,99\%$ ($p > 0,05$). На фоне ЦПА увеличение мощности ритмов в левом полушарии наблюдалось и в лобной и в теменной областях коры и равнялось соответственно $17,03 \pm 6,08\%$ ($p < 0,05$) и $20,80 \pm 5,21\%$ ($p < 0,001$). Наконец, если в контроле в лобной коре активация затрагивала преимущественно тета-ритм, то в опыте увеличение всех ритмов было примерно одинаковым. Равное возрастание всех ритмов было характерно и для теменной коры.

Таким образом, реперфузия мозга в опытной группе крыс активировала ЭЭГ в левом полушарии в большей степени, чем в контрольной.

Обсуждение

Результаты экспериментов показали, что интрацеребровентрикулярное введение ЦПА существенно снижает мощность всех ритмов ЭЭГ. По литературным данным аденоzin и его аналоги оказывают тормозное влияние на импульсную активность нейронов [12, 16]. Одновременно с этим имеются экспериментальные свидетельства о гиперполяризующем действии аденоцина на мембранный потенциал и позитивном отклонении на фоне аденоцина постоянного потенциала [1, 16]. Иначе говоря, торможение нейронной активности аденоциновыми препаратами может осуществляться, по всей видимости, по типу гиперполяризационного торможения. Этим можно объяснить угнетение ЭЭГ, наблюдавшееся нами после введения ЦПА.

Депрессия ЭЭГ после инъекции физиологического раствора, хоть и меньшая чем на фоне ЦПА, трудно объясняется. Можно предположить, что нервные процессы, развивающиеся после введения физиологического раствора, отражали развитие общих парабиотических явлений при длительном действием барбитурата на нейроны [11].

Клипирование общих сонных артерий обоих полушарий существенно активировало ЭЭГ в контроле чего, однако, не наблюдалось при действии ЦПА. Увеличение амплитуды ритмов ЭЭГ во время операции, по всей видимости, связано с умень-

шением общего мозгового кровотока и активацией в связи с этим нейронной активности, поскольку, интактные позвоночные артерии очевидно полностью не могут компенсировать ликвидацию кровоснабжения через сонные артерии [2]. Меньшая активация ЭЭГ на фоне ЦПА свидетельствует, по всей видимости, о лучшем функциональном состоянии при этом нервной ткани, чем в контроле.

Введение окклюдера во внутреннюю левую сонную артерию и купирование кровотока по средней мозговой артерии существенно снижало мощность ритмов в неокортике крыс, особенно в левом полушарии. По гистологическим данным сильные постишемические повреждения нервной ткани при этом, однако, обнаруживались только в левом полушарии [5]. Регистрация уровня постоянного потенциала на данной модели ишемии показала, что на фоне сильной негативизации постоянного потенциала в левом полушарии, в правом обнаруживаются его позитивные отклонения [6]. Исходя из сегодняшних представлений на этиологию постоянного потенциала мозга, это свидетельствует о развитии ишемической деполяризации нейронов преимущественно в левом полушарии [15, 18].

Таким образом, снижение мощности ЭЭГ в левом полушарии при моделировании ишемии по нашему способу отражает развитие в нем значительной циркуляторной гипоксии и гипогликемии, чего не наблюдается в правом полушарии. На фоне ЦПА изменения ЭЭГ были в общем сходны с контрольными, однако, были и некоторые отличия. Во-первых, угнетение дельта-ритма в левом полушарии в целом было меньше чем в контроле. В теменной коре этого полушария при действии ЦПА наблюдалась меньшая депрессия и в других диапазонах ЭЭГ. Во-вторых, скорость нарастания депрессии ритмов в опыте также была меньше, чем на фоне физиологического раствора. Эти данные свидетельствуют о противодействии ЦПА развитию ишемических изменений в ЭЭГ.

С другой стороны, сравнение ЭЭГ периода ишемии с дооперационным периодом выявило даже большую депрессию некоторых ритмов в опытной группе, особенно в лобной коре левого полушария. Тем не менее, гистологический анализ состояния нервной ткани крыс, подвергшихся воздействию ЦПА, показал, что выраженность ишемических повреждений в левом полушарии у них снизилась по сравнению с контролем [5]. То есть, не смотря на существенную депрессию ритмов ЭЭГ во время ишемии, имевшую место на фоне ЦПА, нервная ткань крыс легче перенесла циркуляторную гипоксию и гипогликемию. Большее снижение некоторых ритмов во время ишемии в опытной группе, по-нашему мнению, свидетельствует о формировании в этом случае большей функциональной реактивности нервной ткани. Об увеличении функциональных резервов нейронов после воздействия ЦПА говорит и то, что максимальное угнетение ритмов достигалось в опыте только спустя 40 минут после начала ишемии.

мии, тогда как в контроле уже в первые 20 минут. О более благоприятном переживании нейронами ишемии на фоне ЦПА говорят также данные по изменению ЭЭГ после извлечения окклюдера. В контроле реперфузия привела к активации только правого полушария, тогда как в опыте это наблюдалось и для левого полушария.

Следует подчеркнуть, что до настоящего времени исследования защитного эффекта A_1 -агонистов немногочисленны и в большинстве случаев проводились на моделях ишемии, плохо коррелирующих с патологической ситуацией в клинике [5]. Используемая нами с целью моделирования ишемии внутрисосудистая окклюзия артерии значительно снижает травматичность операции, упрощает ее проведение и более адекватно отражает патологическую ситуацию, возникающую при ишемическом инсульте у человека. Ранее исследователями были выявлены нейропротекторные свойства A_1 -агонистов, однако только согласно структурным критериям [1, 4, 7, 10]. Показано, что аденоzin инициирует способность клеточной мембранны повышать проницаемость для K^+ и блокирует Ca^{2+} каналы, а также снижает содержание клеточного кальмодулина [8, 13]. Наши результаты позволяют говорить о наличии у ЦПА церебропротекторного действия во время ишемии по совокупности полученных нейрофункциональных данных. Нейроны, подвергшиеся воздействию препарата, легче переносят неблагоприятные условия, создаваемые ограничением мозгового кровотока. Механизмом такого защитного действие является, по всей видимости, гиперполяризующее действие A_1 -агонистов на мембранный потенциал [3].

Выводы

1. A_1 -агонист ЦПА обладает выраженным депрессивным влиянием на нейронную активность и при интрацеребровентрикулярном введение значительно снижает мощность всех ритмов ЭЭГ.

2. Нейрофункциональная оценка действия ЦПА выявила его нейропротекторный эффект на малоинвазивной модели фокальной ишемии головного мозга крыс, вызванной интравазальной окклюзией СМА. При этом на фоне ЦПА имеет место повышение функциональной реактивности нейронов, а также не только меньшее снижение, но и задержка развития ишемической депрессии ЭЭГ в ишемизированном полушарии.

3. Совокупность полученных ЭЭГ-данных свидетельствует о больших функциональных резервах ишемизированных нейронов, подвергшихся воздействию ЦПА. Это позволяет рекомендовать использование его, как нейропротекторного средства, в неврологии и нейрохирургии.

ЛИТЕРАТУРА

- Елисеев В.В., Полтавченко Г.М. Роль аденоzина в регуляции физиологических функций организма. – СПб: Наука, 1991. – 120 с.

2. Мchedlishvili Г.И., Барамидзе Д.Г., Николайшвили Л.С. и Ормоцадзе Л.Г. Функция сосудистых механизмов мозга, обеспечивающих его адекватное кровоснабжение // Корреляция кровоснабжения с метаболизмом и функцией: Тр. междунар. симпозиума. – Тбилиси: «Мецниреба», 1969, – С. 85–90.

3. Полтавченко Г. М., Григорьев В. А. Влияние аденоzина и его производных на динамику медленной активности и уровень кальмодулина в некоторых структурах мозга // Физиол. журн. СССР. – 1989. – № 4. – С. 457–461.

4. Суфианова Г.З. Нейропротекторное действие A_1 -агонистов при позвоночно-спинальной травме у крыс // Материалы III съезда нейрохирургов России. – СПб, 2002. – С. 219.

5. Суфианова Г.З., Усов Л.А., Суфианов А.А., Шапкин А.Г., Раевская Л.Ю., Голубев С.С., Мурик С.Э. Малоинвазивная модель фокальной ишемии головного мозга у крыс // Экспер. и клин. фармакология. – 2001. – Т. 64, № 4. – С. 63–67.

6. Суфианова Г.З., Суфианов А.А., Усов Л.А., Мурик С.Э., Шапкин А.Г., Раевская Л.Ю., Голубев С.С. Нейрофизиологические, морфологические и клинические изменения на малоинвазивной модели фокальной ишемии головного мозга // Современные минимально-инвазивные технологии (нейрохирургия, вертебрология, неврология, нейрофизиология): VI Междунар. симп. – СПб, 2001. – С. 83–86.

7. Суфианова Г.З., Усов Л.А., Суфианов А.А., Шапкин А.Г., Раевская Л.Ю. Защитный эффект циклопентиладеноzина на минимально инвазивной модели острой фокальной ишемии головного мозга у крыс // Экспер. и клин. фармакология. – 2002. – № 1. – С. 24–26.

8. Этингоф И.П. Кальмодулин в нервной системе и ее сенсорных структурах // Нейрохимия. – 1984. – № 4. – С. 405–418.

9. Berne R.M., Rubio R., Curnish R.K. Release of adenosine from ischemic brain // Circ. Res. – 1974. – Vol. 35. – P. 262–271.

10. Fricker J. Unravelling adenosine's effects on stroke // Molecular medicine today. – 2000. – Vol. 6. – P. 48.

11. Grescittelli A. The dual action of carbamates of the resting potential of frog nerve // J. Cell. Comp. Physiol. – 1948. – Vol. 32, N 2. – P. 187.

12. Kostopoulos G.K., Phillis J.W. Purinergic depression of neurons in different areas of the rat brain // Exp. Neurol. – 1977. – Vol. 55. – P. 719–724.

13. Michaelis M.L., Jone K.K., Moghadam B. Studies on the ionic mechanism for the neuro-modulatory actions of adenosine in the brain // Brain Res. – 1988. – Vol. 73. – P. 249–260.

14. Phillis J.W., Jiang Z.G., Chelack B.J., Wu P.H. Morphine enhances adenosine release from the *in vivo* rat cerebral cortex // Eur. J. Pharmacol. – 1980. – Vol. 65. – P. 97–100.

15. Rogers H., Birch P.J., Hayes A.G. Effects of hypoxia and hypoglycaemia on DC potentials recorded

- from the gerbil hippocampus in vitro // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. — 1990. — Vol. 342, N 5. — P. 547–553.
16. Shefner S.A., Chiui R.H. Adenosine inhibits locus coeruleus neurons: an intracellular study in a rat brain slices preparation // Brain Res. — 1986. — Vol. 366, N 1–2. — P. 364–368.
17. Sollevi A., Torsell L., Owal A. Levels and effects of adenosine in human // Pflügers Arch. — 1986. — Vol. 407 (Suppl. 1). — P. S25.
18. Watson G.B., Rader R.K., Lanthorn T.H. Epileptiform activity in vitro can produce long-term synaptic failure and persistent neuronal depolarization // Brain Res. — 1989. — Vol. 25, N 1. — P. 81–88.

УДК 616.831-005+612.822.3.087:612.822.6

Ключевые слова: ишемия, головной мозг, крысы, электроэнцефалография (ЭЭГ)

Г.З. Суфанинова, С.Э. Мурик*, П.А. Усов, А.А. Суфанинов, А.Г. Шапкин, М.В. Таборов

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МОЗГА КРЫС ПО ДАННЫМ ЭЭГ ПРИ ФОКАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

**Иркутский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии (Иркутск)
Научно-практический Восточно-Сибирский центр малоинвазивной нейрохирургии ГУ НЦ МЭ**

ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

*** ИГУ, кафедра физиологии и психофизиологии (Иркутск)**

Введение

Большинство работ посвященных изучению фокального церебрального ишемического повреждения выполнены лишь на основе морфологических критериев тяжести ишемии мозга, а количество исследований, в которых используется функциональная оценка возникших ишемических нарушений незначительно [1, 6].

Кроме того, большинство известных способов моделирования ишемии головного мозга обладают рядом существенных недостатков: вызывают гипоксию всего организма, трудно управляемы, высокотравматичны и, как правило, мало приближены к истинным патогенетическим механизмам развития ишемических процессов в головном мозге [9, 11].

Интерес представляет также разработка модели фокальной ишемии пригодной для изучения функционального действия новых патогенетическиых нейропротекторных препаратов вводимых интрацеребровентрикулярно.

Целью данной работы была оценка функционального состояния головного мозга крыс на малоинвазивной и наиболее приближенной к клиническим условиям модели фокальной церебральной ишемии по данным ЭЭГ.

Материал и методы

Работа выполнена на 27 крысях обоего пола, массой 150–200 г. Оценка функционального состояния мозга крыс с фокальной церебральной ишемией производили по данным ЭЭГ на фоне интрацеребровентрикулярного введения физиологического раствора. С этой целью группе животных моделировали фокальную острую ишемию головного мозга с предварительным интрацеребровентрикулярным введением в

правый боковой желудочек физиологического раствора (0,9 % NaCl) [8]. Физиологический раствор вводили в объеме 0,01 мл за 60 минут до начала ишемии. Крыс наркотизировали введением этаминал-натрия в дозе 50 мг/кг внутрьбрюшинно.

Ишемию головного мозга создавали интравазальной окклюзией левой внутренней сонной и средней мозговой артерий (СМА) и билатеральной окклюзией общих сонных артерий. Подробно модель описана ранее [7].

Регистрация ЭЭГ проводили по униполярной методике с помощью 4-х канального измерительного усилителя постоянного тока с входным сопротивлением 1 МОм хлорсеребряными электродами. Запись ЭЭГ осуществляли одновременно с 4-х точек коры (в проекции лобных и теменных долей обоих полушарий) в течение 40 минут после введения физиологического раствора, во время операции (20 минут), связанной с подготовкой животного к моделированию ишемии, в течение 1 часа после введения окклюзера в левую внутреннюю сонную артерию и СМА, а также 16 минут после его извлечения. Электрофизиологические данные оцифровывали с частотой 100 Гц и вводили в компьютер для дальнейшей математической обработки. Обработка ЭЭГ осуществляли с помощью Фурье преобразования. Эпохи анализа ЭЭГ данным методом составляли 1 сек. Значения спектра мощности ритмов усредняли по 4 диапазонам: δ-дельта-ритм – 1–4 Гц, θ-тета-ритм – 4–8 Гц, α-альфа-ритм – 8–13 Гц и β-бета-ритм – 13–32 Гц.

Полученные результаты обрабатывали непараметрически по критерию *U*, а также *t*-Стюдента для зависимых и независимых выборок.