

# ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ПОСТОЯННОГО ПОТЕНЦИАЛА ПРИ ФОКАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ И НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ЦИКЛОПЕНТИЛАДЕНОЗИНА У КРЫС

Г.З.Суфиянова, С.Э.Мурик, Л.А.Усов, А.А.Суфиянов\*, А.Г.Шапкин, М.В.Таборов

*Кафедра фармакологии (зав. — проф. Л.А.Усов) Иркутского государственного медицинского университета; \*Отделение нейрохирургии детского возраста Иркутской областной детской клинической больницы (зав. — докт. мед. наук А.А.Суфиянов)*

Изучены возможности оценки состояния головного мозга, а также нейропротекторных возможностей циклопентиладенозина на модели фокальной церебральной ишемии у крысы с использованием уровня постоянного потенциала. Ишемию головного мозга создавали интравазальной окклюзией левой внутренней сонной и средней мозговой артерий и билатеральной окклюзией общих сонных артерий. Регистрация уровня постоянного потенциала головного мозга в данной модели ишемии позволяет четко идентифицировать развитие ишемической деполяризации по негативному сдвигу потенциала. Анализ изменений постоянного потенциала при введении циклопентиладенозина указывает на задержку развития ишемической деполяризации в нервной ткани. Циклопентиладенозин может быть предложен в качестве протекторного средства, защищающего нервные клетки от ишемического повреждения.

**Ключевые слова:** *A<sub>1</sub>-агонист циклопентиладенозин, ишемия, головной мозг, крысы, уровень постоянного потенциала*

Оценка функционального состояния головного мозга, по данным регистрации его спонтанной биоэлектрической активности, широко применяется в экспериментальной нейрофизиологии и медицине. Особый интерес в последние годы привлекают медленные длительные потенциалы милливольтового диапазона. Уровень постоянного потенциала (УПП) головного мозга — это медленно меняющийся потенциал милливольтового диапазона, интегрально отражающий мембранные потенциалы нейронов, глии и гематоэнцефалического барьера. В настоящее время не вызывает сомнения, что изменения УПП отражают функциональное и метаболическое состояние структур головного мозга.

Целью работы явилась оценка состояния головного мозга, а также нейропротекторных возможностей циклопентиладенозина (ЦПА) на мо-

дели фокальной церебральной ишемии с использованием УПП.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 27 крысах обоих полов, массой 150–200 г. Животных наркотизировали внутрибрюшинным введением этаминал-натрия в дозе 50 мг/кг. Крыс разделили на 2 группы: в контрольной группе ( $n=12$ ) предварительно интракеребровентрикулярно в правый боковой желудочек вводили физиологический раствор (0.9% NaCl), а в опытной ( $n=15$ ) — раствор ЦПА (25 мкг/кг). ЦПА и физиологический раствор вводили в объеме 10 мкл за 60 мин до начала моделирования ишемии.

Ишемию головного мозга создавали интравазальной окклюзией левой внутренней сонной и средней мозговой артерий и билатеральной окклюзией общих сонных артерий, как описано [4].

УПП регистрировали на 4-канальном усилиителе постоянного тока (входное сопротивление

*Адрес для корреспонденции:* neuro@medk.baikal.ru. Суфиянова Г.З.

1 мОм) с помощью хлорсеребряных электродов, которые вживлялись эпидурально над правой и левой лобными и правой и левой теменными областями коры больших полушарий головного мозга. Через 3 дня после вживления электродов животных брали в эксперимент. Запись УПП проводилась периодами по 1 мин с интервалами в 1-2 мин с момента засыпания крыс. Ишемия мозга длилась в течение 1 ч, после чего окклюдер извлекали и продолжали регистрировать УПП еще на протяжении 15-20 мин.

Результаты обрабатывали с использованием *U* критерия Манна—Уитни, а также по *t* критерию Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Введение окклюдера в среднюю мозговую артерию вызвало у животных контрольной группы сильную негативизацию потенциала в левой лобной и теменной коре (рис. 1). УПП в среднем снизился на 34% от исходного значения в лобной ( $p<0.001$ ) и на 40% в теменной ( $p<0.001$ ) коре. Одновременно с этим в правом полушарии на фоне небольшой (на 10%) негативизации постоянного потенциала в теменной коре ( $p<0.01$ ) наблюдалось значительное (на 40%) его увеличение в лобной коре ( $p<0.001$ ). После извлечения окклюдера и реперфузии мозга в отведениях регистрировались, как правило, изменения потенциала противоположного характера. В левом полушарии в лобной и теменной коре за 16 мин потенциал увеличился на 43% ( $p<0.05$ ) и 40% ( $p<0.05$ ) соответственно. В лобной коре правого полушария извлечение окклюдера вы-

зывало снижение УПП на 24% ( $p<0.05$ ). В теменной коре потенциал увеличился на 17%, однако данные были недостоверны.

В промежуток времени после введения ЦПА и до начала ишемии изменения УПП у опытных крыс не отличались в целом от показателей в контрольной группе: в том и другом случае он снизился примерно на 9% ( $p<0.01$ ) по сравнению с уровнем, который был до введения как ЦПА, так и физиологического раствора. Введение окклюдера у опытных крыс вызвало в общем сходные с контролем изменения постоянного потенциала: негативизацию УПП в левом полушарии и позитивные сдвиги в правом. Однако среднее снижение УПП за 60 мин в контрольной группе в левом полушарии составило 37%, в то время как на фоне ЦПА — только 33% ( $p<0.05$ ). На фоне ЦПА имело место не только в среднем меньшее снижение УПП в левом полушарии, но и задержка развития ишемических изменений.

После введения окклюдера в лобную и теменную кору головного мозга у контрольных и опытных крыс УПП снижался по сравнению с предшествующим периодом (рис. 2). В лобной коре левого полушария введение окклюдера уменьшило постоянный потенциал в первые 20 мин у контрольных животных на 28%, а в опытной группе на 19% ( $p<0.05$ ; рис. 2). В следующие 20 мин снижение УПП по сравнению с его значением до начала ишемии составляло для контрольной группы 35%, а для экспериментальной — 26% ( $p<0.001$ ). Наконец, только в последние 20 мин наблюдения величина сдвигов постоянного потенциала в обеих группах выравнялась и составила 39 и 37% соответственно.

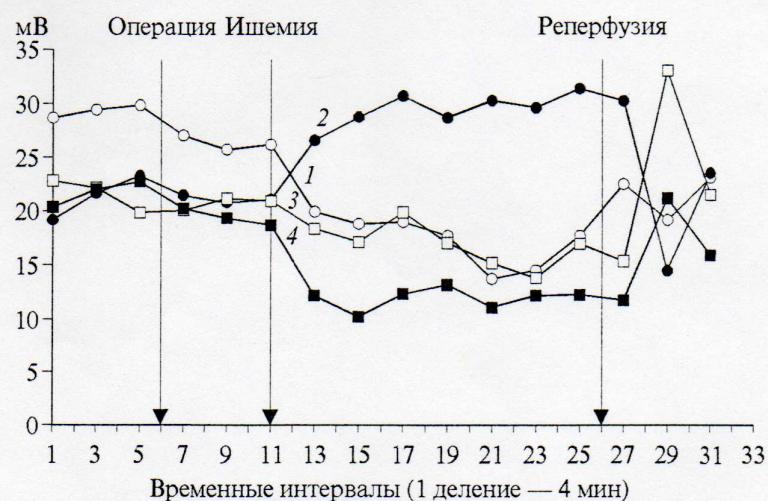


Рис. 1. Изменение уровня постоянного потенциала при ишемии в контрольной группе. 1 — левая лобная кора, 2 — правая лобная, 3 — правая теменная, 4 — левая теменная.

В теменной коре скорость негативизации постоянного потенциала в контрольной группе также была выше, чем в опытной; однако выравнивание негативных сдвигов произошло раньше — уже во вторые 20 мин (рис. 2, б).

После реперфузии в опытной группе не наблюдалось столь ярких возвратных изменений потенциала, как это было при рециркуляции на фоне введения физиологического раствора. За период наблюдения, равный 16 мин, достоверных изменений не было обнаружено ни в одном из отведений.

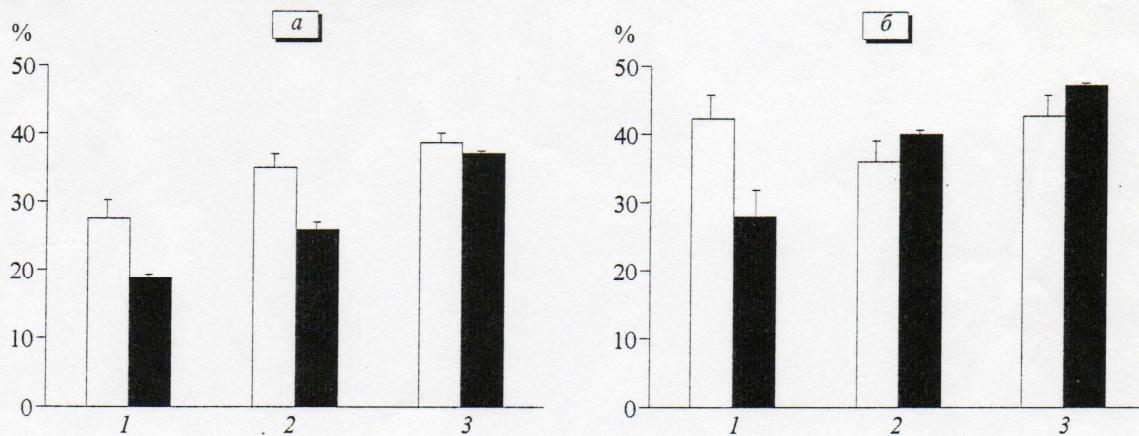
В теменной коре правого полушария в опытной группе, в отличие от контрольной, при моделировании ишемии произошло существенное позитивное отклонение постоянного потенциала ( $26\%, p<0.001$ ). В то же время в лобной коре этого же полушария достоверных изменений потенциала не наблюдалось. Таким образом, интракраниальное введение ЦПА снизило скорость негативизации УПП ишемизированного полушария.

По данным литературы, УПП является индикатором поляризационных процессов в нервной ткани [10,11]. Негативный сдвиг связывается с деполяризацией нервных элементов. Позитивные отклонения УПП отражают, вероятно, обратные процессы — реполяризацию и гиперполяризацию.

Негативные отклонения УПП в период ишемии мозга неоднократно изучались ранее [5,6,9]. При этом данные изменения связывали с развитием ишемической деполяризации нервной ткани [7]. Наблюдаемые нами негативные отклонения УПП в левом полушарии на используемой модели ишемии свидетельствуют, по-видимому, о развитии ишемических деполяризаций.

онных процессов, которые в большей степени проявились в левой теменной коре. Моделирование той же самой ишемии на фоне предварительного введения ЦПА привело к замедлению негативного отклонения потенциала, что указывает на торможение развития деполяризационных процессов в мозге.

По данным литературы, аденоzin и его аналоги (к которым относится и ЦПА) имеют в нервной ткани свои рецепторы —  $A_1$  и  $A_2$  [2] — и обладают нейропротекторным эффектом [3].  $N^6$ -производные аденоzина имеют высокую степень сродства к  $A_1$ -типу аденоzиновых рецепторов, активация которых приводит к снижению цАМФ в тканях. Показано, что аденоzin инициирует способность клеточной мембранны повышать проницаемость для  $K^+$  и блокирует  $Ca^{2+}$ -каналы, а также снижает содержание клеточного кальмодулина [8]. Как известно, в патогенезе многих заболеваний ЦНС ведущее место отводится повышению трансмембранных переноса  $Ca^{2+}$  и чрезмерному накоплению его в нейронах. Возможно, протекторное действие ЦПА, замедляющее деполяризацию нейронов, связано с замедлением накопления клетками  $Ca^{2+}$ , а также повышением калиевой проводимости. По мнению многих исследователей [7,9], такую задержку развития ишемических деполяризационных процессов можно использовать для снижения летальности и/или тяжести ишемических повреждений, т.к. существуют реальные перспективы воздействия на зону пенумбры и расширения "терапевтического окна" — временного периода, в течение которого с наибольшей эффективностью могут проводиться лечебные мероприятия [1].



**Рис. 2.** Снижение уровня постоянного потенциала (%) после введения окклюзера в левую сонную артерию в лобной (а) и теменной (б) коре левого полушария в первые (1), вторые (2) и третьи (3) 20 мин ишемии. Светлые столбики — контроль, темные — циклопентиладеноzin.

Наблюдаемые нами позитивные отклонения постоянного потенциала во время ишемии в правом полушарии, противоположном стороне введения окклюдера, возможно, связано с перераспределением кровотока в сторону большего кровоснабжения этой части мозга. По данным литературы, УПП может быть индикатором интенсивности энергетических процессов. Повышение УПП связывается с накоплением кислых продуктов энергетического обмена на границе гематоэнцефалического барьера, что является следствием интенсификации церебрального энергетического обмена. Изменения УПП указывают на то, что при ишемии головного мозга в целом происходит активация энергетического обмена правого полушария.

Таким образом, регистрация УПП головного мозга на модели фокальной церебральной ишемии позволяет четко идентифицировать развитие ишемической деполяризации в левом полушарии по негативному сдвигу потенциала. Анализ изменений УПП при введении ЦПА указывает на задержку развития препаратом негативных процессов в нервной ткани.

## ЛИТЕРАТУРА

- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Коваленко А.В., Соколов М.А. // Журн. неврол. и психиатр. 1999. № 2. С. 65-70.
- Елисеев В.В., Полтавченко Г.М. Роль аденоцина в регуляции физиологических функций организма. СПб., 1991.
- Кулинский В.И., Суфланова Г.З., Усов Л.А., Суфланов А.А. // Бюл. экспер. биол. 1994. Т. 117, № 6. С. 622-624.
- Суфланова Г.З., Усов Л.А., Суфланов А.А. и др. // Экспер. и клин. фармакол. 2001. Т. 64, № 4. С. 63-67.
- Chen Q., Chopp M., Bodzin G., Chen H. // J. Cereb. Blood Flow Metab. 1993. Vol. 13, N 3. P. 389-394.
- de Crespigny A.J., Rother J., Beaulieu C., Moseley M.E. // Stroke. 1999. Vol. 30, N 10. P. 2212-2222.
- Li J., Takeda Y., Hirakawa M. // J. Neurosurg. Anesthesiol. 2000. Vol. 12, N 3. P. 247-254.
- Michaelis M.L., Vincenzi F.F. // Trends Pharm. Sci. 1981. Vol. 2, N 9. P. 999-1005.
- Mies G., Iijima T., Hossmann K.A. // Neuroreport. 1993. Vol. 4, N 6. P. 709-711.
- Rogers H., Birch P.J., Hayes A.G. // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 1990. Vol. 342, N 5. P. 547-553.
- Watson G.B., Rader R.K., Lanthorn T.H. // Brain Res. 1989. Vol. 25, N 1. P. 81-88.

Получено 18.02.02