

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

**НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ И МНЕМОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА СНОТВОРНЫХ СРЕДСТВ ПРИ ДИФфуЗНОМ АКСОНАЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МОЗГА***Читинская государственная медицинская академия (Чита)*

*У животных с диффузным аксональным повреждением (ДАП) мозга изучены нейропротекторные свойства снотворных препаратов. Установлено, что в условиях ДАП мозга зопиклон проявлял выраженное противосудорожное и слабое антигипоксическое действие преимущественно в ранний период травмы. Золпидем обладал выраженным антиишемическим, слабым антигипоксическим и умеренным противосудорожным действием в поздний посттравматический период. Зопиклон и Золпидем достоверно восстанавливали кратковременную и долговременную память после ДАП.*

**Ключевые слова:** диффузное аксональное повреждение, Зопиклон, Золпидем, нейропротекция

**NEUROPROTECTIVE AND MNEMOTROPIC EFFECTS OF SOMNIFACIENTS AT DIFFUSE AXONAL INJURY**

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

*Chita State Medical Academy, Chita*

*Neuroprotective features of somnifacients were studied in animals with diffuse axonal injuries (DAI). It was established that in the presence of DAI Zopiclone had evident anticonvulsant and slight antihypoxic actions mainly in early period of trauma. Zolpidem had evident anti-ischemic action, slight antihypoxic and moderate anticonvulsant actions in late posttraumatic period. Zopiclone and Золпидем significantly restored short-term and long-term memory after diffuse axonal injuries.*

**Key words:** diffuse axonal injury, Zopiclone, Zolpidem, neuroprotection

**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. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о чрезвычайном росте нейротравматизма как в РФ, так и в мире в связи с повышением темпа жизни, увеличением количества скоростных транспортных средств, индустриализацией, а также такими явлениями, как терроризм, локальные военные конфликты [6]. В России эта цифра достигает 4 случаев на 1000 населения в год с увеличением, по данным ВОЗ, на 2 % ежегодно [1, 5, 7, 8]. Летальность среди больных с тяжелой ЧМТ составляет 60–80 %, а частота инвалидизации как исхода острой ЧМТ достигает 59,1 %. В последующие 2–9 лет контингент инвалидов пополняется на 17,9 % в результате отдаленных последствий ЧМТ [8]. Определяющее значение для исходов ЧМТ имеет фармакогенная защита от вторичного повреждения мозга (ВПМ), обусловленного ишемией, гипоксией и судорожным явлением, и восстановление когнитивного дефицита после ЧМТ [2, 3]. Это оправдывает поиск эффективных средств для защиты сохранившихся клеток мозга, который рассматривается как одна из основных проблем фармакотерапии ЧМТ [2, 3, 4].

Цель работы: изучить нейропротекторную и мнемотропную активность снотворных средств Зопиклона и Золпидема в условиях диффузного аксонального повреждения (ДАП) мозга.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Эксперименты выполнены на 150 белых мышах массой 20–30 г, в соответствии с «Правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ» (ГОСТ 3.51000.3-96 и ГОСТ 51000.4-96) и Приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. ЧМТ наносили с помощью модели травмы путем инерционного ускорения у животных в модификации J. Meuthaler под эфирным наркозом. Повреждение мозга производили в течение 60 секунд при скорости движения животного 60 см/с. Состояние механизмов защиты от ишемических, гипоксических и судорожных расстройств оценивали на 3-и, 7-е 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. 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. Мнемотропные свойства препаратов оценивали на моделях активного и пассивного избегания. Обучение животных условной реакции активного избегания (УРАИ) и условной реакции пассивного избегания (УРПИ) производили на 10-е сутки посттравматического периода. Воспроизведение УРАИ оценивали через 24 часа и 7 суток, а УРПИ – через 1 час, 24 часа и 7 суток [2, 4]. Препараты вводили п/к

в течение 14 суток посттравматического периода в следующих дозах: зопиклон – 7,5 мг/кг, золпидем – 10 мг/кг. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ «Биостат». Оценку достоверности различий (контроль – опыт) проводили по критерию Стьюдента (t) и Манна – Уитни (U).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

В первой серии экспериментов проведено изучение динамики выносливости мышей в посттравматический период к основным факторам ВПП – гипоксической гипоксии, гиперкапнии и судорогам (табл. 1). Диффузная аксональная травма мозга вызывала достоверное снижение устойчивости животных к глобальной ишемии, наиболее выраженное на 3-е, 5-е, 7-е и 14-е сутки посттравматического периода. Одновременно на протяжении всего посттравматического периода отмечается уменьшение продолжительности резервного времени жизни (РВЖ) контрольных животных (мыши с ЧМТ) в гермокамере на 34,8–40 % ( $p < 0,05$ ), по сравнению с интактной группой, что свидетельствует о снижении устойчивости нейронов к гипоксии с гиперкапнией на фоне диффузного аксонального повреждения мозга. Толерантность к электросудорогам при этом изменялась незначительно.

Введение Золпидема достоверно увеличивало устойчивость животных к гипоксии на 3-и сутки посттравматического периода (табл. 1). РВЖ возрастало, соответственно, на 28,7 % ( $p < 0,05$ ). На фоне курсового введения Зопиклона выявлено повышение РВЖ на 7-й день после травмы, увеличение РВЖ на 24,0 % ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, анализ антигипоксического действия препаратов в различные сроки острого периода ЧМТ выявил существенные различия в динамике эффективности Золпидема и Зопиклона.

Во второй серии экспериментов исследовано противосудорожное действие снотворных средств

после травмы мозга. Диффузное аксональное повреждение мозга снижало продолжительность тонико-клонического периода судорог у контрольной группы животных на 42–57 % ( $p < 0,05$ ), в сравнении с интактной. При этом защитный индекс существенно не менялся (табл. 1). На фоне введения зопиклона выявлено снижение продолжительности тонической экстензии на 3-и и 14-е сутки после ДАП на 63,0 % и 56,0 % соответственно ( $p < 0,05$ ). В этот же период отмечалось увеличение количества животных, защищенных от судорог, на 57,1 % и 58,8 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Золпидем на 3-и и 7-е сутки увеличивал длительность тонической экстензии, не меняя защитный индекс. На 14-й день число животных, защищенных от судорог, на фоне применения Золпидема увеличивалось на 55,5 % ( $p < 0,05$ ). Таким образом, Зопиклон оказывал выраженное противосудорожное действие как в ранний, так и в поздний посттравматические периоды, а Золпидем – только в отдаленный период травмы.

Анализ устойчивости животных к глобальной ишемии после ДАП продемонстрировал уменьшение продолжительности времени гаспинга у контрольной группы на 3-и и 14-е сутки посттравматического периода на 20 % и 15,3 % соответственно ( $p < 0,05$ ), а его частота, в сравнении с интактными животными, осталась без изменений (табл. 1).

В условиях ДАП Золпидем оказывал выраженное антиишемическое действие на протяжении всего посттравматического периода. Время гаспинга увеличивалось на 14,6–57,1 % ( $p < 0,05$ ), при этом максимум антиишемического действия наблюдался на 3-и сутки после травмы мозга (табл. 1). Зопиклон не обладал антиишемической активностью, т. к. существенно не изменял время гаспинга после ДАП. Таким образом, в группе снотворных средств Золпидем оказывал выраженное антиишемическое действие в острый период ДАП.

В четвертой серии опытов исследовали влияние ДАП на обучение сложным поведенческим навыкам.

**Таблица 1**  
**Нейропротекторное действие снотворных средств после диффузного аксонального повреждения**

| Группа животных, препарат и число наблюдений | Сутки после ДАП | Антиишемическое действие. Время гаспинга (сек) | Антигипоксическое действие. РВЖ (в минутах) | Противосудорожное действие. Защитный индекс |
|--|-----------------|--|---|---|
| Контроль 1: интактные животные (n = 10)      | –               | 18,3 ± 1,1                                     | 30,4 ± 2,3                                  | 0/10  |
| Контроль 2: мыши с ДАП (n = 9)               | 3-и             | 14,7 ± 1,0*                                    | 19,8 ± 2,1*                                 | 0/9   |
| Опытная 1: Зопиклон (n = 7)                  |                 | 15,4 ± 1,0                                     | 21,4 ± 1,6                                  | 4/7*  |
| Опытная 2: Золпидем (n = 7)                  |                 | 23,1 ± 2,4*                                    | 25,5 ± 2,4*                                 | 2/7   |
| Контроль 2: мыши с ДАП (n = 8)               |                 | 7-е  | 18,4 ± 0,9                                  | 18,3 ± 2,0*                                 |
| Опытная 1: Зопиклон (n = 7)                  | 18,4 ± 0,8      |  | 22,7 ± 1,2*                                 | 3/7   |
| Опытная 2: Золпидем (n = 7)                  | 21,1 ± 1,0*     |  | 18,0 ± 1,2                                  | 1/7   |
| Контроль 2: мыши с ДАП (n = 8)               | 14-е            | 15,5 ± 0,8*                                    | 20,5 ± 1,2*                                 | 1/8   |
| Опытная 1: Зопиклон (n = 17)                 |                 | 15,6 ± 0,5                                     | 21,7 ± 2,4                                  | 10/17*                                      |
| Опытная 2: Золпидем (n = 9)                  |                 | 20,5 ± 0,3*                                    | 22,5 ± 2,9                                  | 5/9*  |

**Примечание:** \* – статистическая значимость различий контроль 1 (интактные животные) – контроль 2 (мыши с ДАП), контроль 2 (мыши с ДАП) – опыт (ДАП + препарат) при  $p < 0,05$ ; n – количество мышей.

У травмированных животных существенно ухудшалось обучение сложным поведенческим навыкам, запоминание и отсроченное воспроизведение УРАИ и УРПИ. При выработке адаптивной реакции активного избегания у травмированных мышей существенно возрастала латентность побегов и время поиска. Животным требовалось в 2,7 раза больше попыток для выработки первого условного ответа. Значительно (на 45,8 %, в сравнении с интактными животными;  $p < 0,05$ ) возрастало число проб, необходимых для достижения критерия обучения. У животных с ДАП через 24 часа после обучения воспроизведение УРАИ снижалось на 62,9 %, а спустя 7 суток – на 69,5 % ( $p < 0,05$ ), в сравнении с интактными животными. Одновременно у животных с ДАП существенно ухудшался процесс запоминания УРПИ. Это проявлялось резким снижением латентного периода через 24 часа и 7 суток после обучения – на 83,5 % и 45,3 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, а также существенным уменьшением времени пребывания в безопасном отсеке камеры.

Применение снотворных средств после ДАП восстанавливало обучение УРАИ. Золпидем и Зопиклон на фоне травмы мозга уменьшали число проб, необходимых для достижения критерия обучения, на 33,8 % и 40,0 % ( $p < 0,05$ ), в сравнении с контролем. Животные при применении препаратов в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) быстрее совершали первый условный ответ и затрачивали в 3,5 раза меньше времени на поиск безопасного отсека. Латентный период УРАИ, в сравнении с контролем, снижался на 29,3 % и 38,9 % ( $p < 0,05$ ).

Курсовое использование снотворных средств восстанавливало запоминание навыка активного избегания у животных с ДАП. Коэффициент воспроизведения УРАИ через 24 часа на фоне введения Золпидема достигал  $62,8 \pm 9,6$ , Зопиклона –  $54,2 \pm 8,6$  (контроль –  $22,0 \pm 3,8$ ;  $p < 0,05$ ), а спустя 7 суток после обучения эти показатели составили, соответственно,  $48,5 \pm 6,7$  и  $57,1 \pm 8,6$  (контроль –  $16,0 \pm 4,2$ ;  $p < 0,05$ ).

Оценка антиамнестического действия снотворных средств на модели УРПИ позволила установить существенные мнемотропное действие препаратов. Золпидем и Зопиклон существенно улучшали запоминание УРПИ, что проявлялось значительным возрастанием латентного периода через 24 часа после обучения (в 10,2 и 11,8 раза соответственно), а спустя 7 суток – в 4,1 и 5,3 раза ( $p < 0,05$ ). Закономерно увеличивалось и время нахождения в безопасном отсеке камеры.

Исследование спектра протекторных и мнемотропных свойств снотворных средств свидетельствует об их способности защищать травмированный мозг от действия основных факторов ВПМ и восстанавливать когнитивный статус в посттравматическом периоде ДАП. Считается, что эффекты этих препаратов базируются преимущественно на способности Золпидема и Зопиклона позитивно действовать на W1- и W2-сайт  $\alpha$ -субъединицы ГАМК<sub>A</sub>-рецептора. Анализ нейропротекторной и антиамнестической активности препаратов в эксперименте позволил

определить возможные клинические мишени для применения снотворных средств: Золпидем – синдром ишемии, поздние судороги и мнестические расстройства при ДАП; Зопиклон – синдром гипоксии, ранние и поздние судороги и мнестические расстройства при ДАП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После диффузной аксональной травмы мозга Золпидем оказывал выраженное антиишемическое действие на протяжении всего посттравматического периода. Одновременно Золпидем и Зопиклон обладали слабой антигипоксической активностью. Зопиклон на протяжении всего острого периода травмы обладал высокой противосудорожной активностью, а умеренное антиконвульсивное действие Золпидема проявлялось только в поздний период.

Зопиклон и Золпидем проявляли выраженную антиамнестическую активность, восстанавливали выработку адаптивных поведенческих реакций после ДАП, улучшали их запоминание и активировали воспроизведение из кратковременной и долговременной памяти.

## ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Бабочкин Д.С. Отдаленный период хирургического лечения посттравматических внутричерепных гематом // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 136–140.
2. Babochkin D.S. Remote period of surgical treatment of posttraumatic intracranial hematomas // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. – 2012. – Vol. 8, N 1. – P. 136–140. (in Russian)
3. Белозерцев Ф.Ю., Белозерцев Ю.А., Ширшов Ю.А. Нейропротекторы и черепно-мозговая травма. – Чита: ИИЦ ЧГМА, 2007. – 119 с.
4. Belozertsev F.Yu., Belozertsev Yu.A., Shirshov Yu.A. Neuroprotectors and craniocerebral injury. – Chita: Chita State Medical Academy, 2007. – 119 p. (in Russian)
5. Белозерцев Ф.Ю., Юнцев С.В., Белозерцев Ю.А., Запольская Ю.А. и др. Влияние вальпроата натрия и пантогама на переработку информации в системах памяти // Забайкальский медицинский вестник. – 2009. – № 1. – С. 33–36.
6. Belozertsev F.Yu., Yuntsev S.V., Belozertsev Yu.A., Zapolskaya Yu.A. et al. Influence of Depakine Enteric and Pantogam on the central processing // Zabajkal'skij medicinskij vestnik. – 2008. – N 1. – P. 33–36. (in Russian)
7. Белозерцев Ф.Ю., Юнцев С.В., Запольская Ю.А., Колодий В.Л. и др. Сравнение антиишемической активности ГАМК-ергических препаратов в условиях локальной ишемии и травмы мозга // Забайкальский медицинский вестник. – 2009. – № 2. – С. 35–37.
8. Belozertsev F.Yu., Yuntsev S.V., Zapolskaya Yu.A., Kolodiy V.L. et al. Comparison of anti-ischemic activity of GABA-ergic preparations in the conditions of local ischemia and cerebral injury // Zabajkal'skij medicinskij vestnik. – 2009. – N 2. – P. 35–37. (in Russian)
9. Крылова В.В. Лекции по черепно-мозговой травме. – М.: Медицина, 2010. – 320 с.

Krylova V.V. Lectures on craniocerebral injury. – Moscow: Meditsina, 2010. – 320 p. (in Russian)

6. Одинак М.М., Воробьев С.В., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю. и др. Применение ноопепта у больных с легкими когнитивными нарушениями посттравматического генеза // Справочник поликлинического врача. – 2011. – № 2. – С. 22–25.

Odinak M.M., Vorobyov S.V., Lobzin V.Yu., Emelin A.Yu. et al. Use of Noopept in patients with minor cognitive disorders of posttraumatic genesis // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. – 2011. – N 2. – P. 22–25. (in Russian)

7. Селянина Н.В., Каракулова Ю.В. Влияние когнитивных расстройств на качество жизни больных в остром периоде черепно-мозговой травмы

// Медицинский альманах. – 2011. – № 1 (14). – С. 207–210.

Selyanina N.V., Karakulova Yu.V. Influence of cognitive disorders on the quality of life of patients in acute period of craniocerebral injury // Medicinskij al'manah. – 2011. – N 1 (14). – P. 207–210. (in Russian)

8. Скоромец А.А., Пугачева Е.Л. Исследование эффективности комплексного препарата цитофлавин для коррекции последствий легкой черепно-мозговой травмы // Ж. неврологии и психиатрии. – 2010. – № 3. – С. 31–36.

Skoromets A.A., Pugacheva E.L. Research of the effectiveness of complex preparation Cytoflavin for correction of consequences of minor craniocerebral injury // Zh. nevrologii i psihiatrii – 2010. – N 3. – P. 31–36. (in Russian)

#### Сведения об авторах

**Сафронова Екатерина Сергеевна** – ассистент кафедры фармакологии Читинской государственной медицинской академии (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а; тел.: 8 (3022) 32-18-55; e-mail: Safronova\_Kate87@mail.ru)

**Юнцев Сергей Васильевич** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии Читинской государственной медицинской академии (e-mail: yuntsev@mail.ru)

**Белозерцев Юрий Алексеевич** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии Читинской государственной медицинской академии (e-mail: beloz@mail.ru)

#### Information about the authors

**Safronova Yekaterina Sergeevna** – Assistant of the Department of Pharmacology of Chita State Medical Academy (Gorkogo str., 39a, Chita, 672090; tel.: +7 (3022) 32-18-55; e-mail: Safronova\_Kate87@mail.ru)

**Yuntsev Sergey Vasiljevich** – Candidate of Medical Sciences, Docent, Head of the Department of Pharmacology of Chita State Medical Academy (e-mail: yuntsev@mail.ru)

**Belozertsev Yuri Alekseevich** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology of Chita State Medical Academy (e-mail: beloz@mail.ru)