

УДК 612.015.32:551.588:550.3 (23.03) (575.2) (04)

**ВЛИЯНИЕ КАВИНТОНА И  $\alpha$ -ТОКОФЕРОЛА  
НА РАБОТОСПОСОБНОСТЬ И ПОВЕДЕНИЕ  
АДАПТИРОВАННЫХ К ВЫСОКОГОРЬЮ КРЫС  
С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ**

*И.Г. Короткевич* – аспирант,  
*Г.А. Захаров* – докт. мед. наук, профессор

---

The research was performed on adapted rats with acute cerebral ischemia exposed to high altitude. The valid correlation between Cavinton/alpha-tocopherol administration and improvement of animals' functional indices is shown. The indices improved more markedly in the group of rats receiving Cavinton.

Цереброваскулярные заболевания являются наиболее распространенной патологией головного мозга в зрелом и пожилом возрасте. В структуре общей смертности и инвалидизации населения инсульт занимает одно из первых мест [1–4], особенно ишемические поражения головного мозга [1]. Низкое парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе является дополнительным фактором, оказывающим влияние на течение острой церебральной ишемии в условиях высокогорья [5]. Независимо от причины, вызвавшей церебральную ишемию, снижение мозгового кровотока запускает каскад патобиохимических и молекулярных изменений, приводящих к необратимому повреждению нервных клеток [1, 2, 6]. Однако своевременное вмешательство в этапы патологического процесса за счет спасения ишемизированной, но жизнеспособной ткани, может уменьшить зону некроза. Основные направления терапии цереброваскулярных расстройств – нормализация гемоперфузии и нейропротекция [1, 2]. В связи с этим, для лечения данных состояний целесообразно применение вазоактивных препаратов, обладающих нейропротекторным действием, одним из которых является кавинтон [3, 4, 7, 8]. Причем в усло-

виях высокогорья действие кавинтона ранее не изучалось. Основными фармакологическими свойствами кавинтона являются нормализация мозгового кровотока в очаге ишемии, церебропротективное действие и улучшение микроциркуляции [3, 4].

Целью настоящей работы явилось изучение влияния кавинтона на показатели физической работоспособности и функционального поведения крыс с острой церебральной ишемией в условиях высокогорья.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось в условиях высокогорья (перевал Туя-Ашу, 3200 м над ур. м.) на 105 беспородных крысах массой 180–200 г, прошедших предварительную 30-дневную адаптацию. Экспериментальной моделью острой церебральной ишемии служила двусторонняя перевязка общих сонных артерий (ОСА) [5] под наркозом (калипсол – 75 мг/кг, в/м).

Животные были разделены на 5 групп: I контрольная группа – здоровые крысы, проживающие в низкогорье; II контрольная группа – крысы, адаптированные к высокогорью в течение 45 суток; III опытная группа – крысы с двусторонней перевязкой ОСА; IV опытная группа – крысы с двусторонней перевязкой

ОСА и последующим введением кавинтона из расчета 1,6 мг/кг массы в сутки внутривнутрино в течение 14 дней, V опытная группа – крысы с двусторонней перевязкой ОСА и последующим введением – α-токоферола 30 мг/сут внутримышечно 14 дней.

Пробу на физическую работоспособность – поднятие груза проводили на 3-и, 6-е и 14-е сутки по методике С.В. Сперанского [9]. Крысу сажали на сетчатую пластинку с прикрепленной цепью грузиков, затем поднимали ее за хвост, пока растущая тяжесть не заставляла ее выпустить пластину из лапок. Учитывали максимальный вес груза, который могла поднять и удержать крыса.

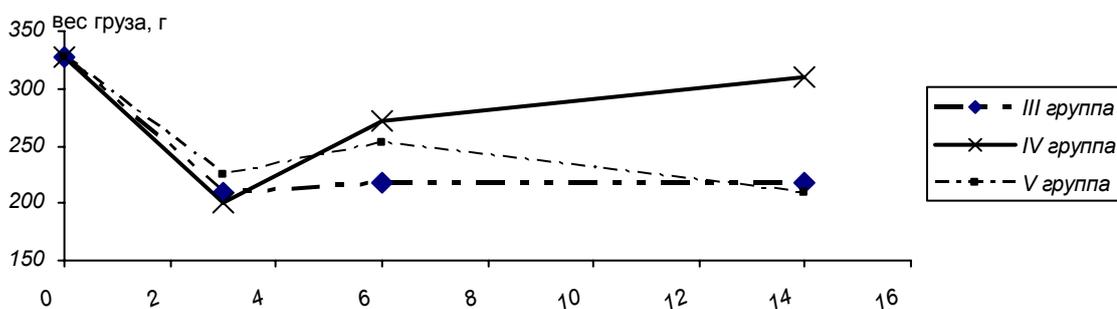
Ориентировочно-исследовательское поведение животных изучали методом “открытое поле” [1] на 1-е, 3-и, 6-е, 10-е и 14-е сутки после операции. Использованное в работе “открытое поле” представляло собой квадратную камеру размером 50×50 см. Пол камеры был разделен на 25 равных квадратов с 16 круглыми отверстиями диаметром 3 см. Животное помещали в угол камеры, после чего в течение 5 мин. исследовали локомоторную, ориентировочно-исследовательскую активность и груминг (косметическое ухаживание за своим телом).

**Результаты и обсуждение.** Физическая работоспособность на 3-и сутки после операции была снижена во всех трех опытных груп-

пах (см. рисунок). На 6-е сутки наблюдалась тенденция к ее восстановлению, особенно выраженная в группе крыс с церебральной ишемией, получавших кавинтон (IV группа). На 14-е сутки в IV группе физическая работоспособность увеличилась на 55% (по сравнению с 3 сутками), приблизившись к исходной, в III группе с церебральной ишемией имелась лишь незначительная тенденция к повышению (на 3%), а в V группе животных, получавших α-токоферол, она даже понизилась (на 7%).

Изучение поведения крыс с помощью теста “открытое поле” (см. таблицу) показало статистически значимое уменьшение числа пересеченных наружных квадратов (локомоторной активности) у адаптированных в течение 45 суток к высокогорью крыс (II контрольная группа) по сравнению с низкорными животными (I контрольная группа) на 29% ( $P < 0,05$ ), что свидетельствует о некоторой заторможенности животных.

В первые сутки после операции наблюдалось выраженное снижение локомоторной активности во всех трех опытных группах, что характеризует статистически значимое уменьшение числа пересеченных наружных квадратов. На 6-е сутки число пересеченных наружных квадратов увеличилось, особенно у животных, получавших кавинтон (IV группа). На 10-е сутки в группе крыс с церебральной



Изменение физической работоспособности у адаптированных к высокогорью крыс с церебральной ишемией.

III – адаптированные крысы + ишемия мозга; IV – адаптированные крысы + ишемия мозга + кавинтон; V – адаптированные крысы + ишемия мозга + α-токоферол.

Изменение функциональных показателей  
у адаптированных к высокогорью крыс с церебральной ишемией

	Число наружных квадратов	Вход в центр	Вертикальные стойки	Норковый рефлекс	Груминг	
I (n=8)	69±3	11±1	20±1	10±0,7	6±1	
II (n=7)	49±10 <sup>+</sup>	8,7±1	7,4±0,8 <sup>+</sup>	10±1,2	5,4±1	
1-е сутки	III (n=9)	21±4,9 <sup>★</sup>	6±1,5 <sup>★</sup>	3,7±0,6	4,3±0,7 <sup>★</sup>	4,8±0,9
	IV (n=8)	17±4,6 <sup>★</sup>	2,1±0,6 <sup>★</sup>	4,3±1,4	5±0,8 <sup>★</sup>	6±0,9
	V (n=9)	16±3 <sup>★</sup>	2,2±0,4 <sup>★</sup>	3,1±0,5	4,3±0,5 <sup>★</sup>	5,1±0,7
3-и сутки	III (n=10)	27±6	4,8±1	7,7±1	4,8±0,4	8±1
	IV (n=9)	29±6	5,2±0,8 <sup>★</sup>	5,3±0,5	4,8±0,5	4,7±1,1
	V (n=7)	10,5±3,4 <sup>★</sup>	3,7±0,6 <sup>★</sup>	4,5±1	5,1±1	4,4±0,6
6-е сутки	III (n=7)	26,7±5	5±1 <sup>★</sup>	6±1	6±1,5	6,4±1,7
	IV (n=8)	38,6±5	4,2±0,6 <sup>★</sup>	5,8±1	4,5±0,5 <sup>★</sup>	6,9±0,8
	V (n=6)	20,3±2 <sup>★</sup>	5,3±0,6 <sup>*</sup>	4,2±0,5	6,5±0,8	5±1
10-е сутки	III (n=4)	37,8±5	4,5±0,2	7,8±0,9	5,7±0,4	6±1,8
	IV (n=4)	57,5±4 <sup>*</sup>	8,2±1 <sup>*</sup>	15±1,4 <sup>*</sup>	8,5±1	6±0,7
	V (n=4)	37±5	4,2±0,6 <sup>★</sup>	7,8±1	7±0,7	11±0,6
14-е сутки	III (n=4)	39±7	4±0,8	7,3±1,5	6±0,4	7±0,8
	IV (n=4)	44,8±5,9 <sup>*</sup>	8±1,6 <sup>*</sup>	15±1,4 <sup>*</sup>	7,2±1,1	9±0,9
	V (n=4)	28±3	5,7±1,2 <sup>★</sup>	8±1	7,7±2	11±0,6

*Примечание:* I – интактная (низкогорная) группа крыс; II – адаптированные к высокогорью крысы; III – адаптированные крысы+ишемия мозга; IV – адаптированные крысы+ишемия мозга+кавинтон; V – адаптированные крысы+ишемия мозга+ $\alpha$ -токоферол. <sup>+</sup> – изменения, достоверные по сравнению с низкогорными животными; <sup>★</sup> – изменения, достоверные по сравнению с адаптированными животными; <sup>\*</sup> – изменения, достоверные по сравнению с первыми сутками после операции.

ишемией без фармакоррекции (III группа) данный показатель по сравнению с первыми сутками увеличился лишь на 80%, у крыс, получавших  $\alpha$ -токоферол (V группа) на 141%, в то время как в IV группе двигательная активность выросла на 235% ( $P < 0,05$ ).

Ориентировочно-исследовательская активность оценивалась по параметрам: вход в центр, вставание на задние лапки (вертикальные стойки) и обследование отверстий (норковый рефлекс).

Одной из важных ориентировочно-исследовательских активностей животного является

вход в центр. Попадая в незнакомую обстановку, крыса испытывает страх. Она сидит на периферии или старается передвигаться вдоль наружной стенки. После оценки безопасности крыса начинает обследовать и внутренние квадраты. В первый день после операции данные показатели во всех трех опытных группах были снижены. Начиная с третьих суток у крыс с церебральной ишемией, получавших кавинтон и  $\alpha$ -токоферол, число пересеченных внутренних квадратов имело тенденцию к увеличению, а в группе без фармакоррекции не изменилось. На 10-е сутки у крыс IV группы данный

показатель увеличился в 4 раза ( $P < 0,05$ ), приблизившись к контрольным значениям. В то время как в группе крыс с церебральной ишемией без фармакоррекции не только не изменился, а даже имел тенденцию к снижению.

Количество вертикальных стоек, характеризующее мотивационную составляющую ориентировочно-исследовательской активности, у адаптированных к высокогорью крыс уменьшалось на 63% ( $P < 0,02$ ) по сравнению с показателем здоровых крыс в низкогорье.

На 1-е и 3-и сутки после операции число вертикальных стоек во всех трех опытных группах было снижено, на 6-е сутки – значительно увеличивалось. Причем изменился характер вертикальных стоек. Если при выполнении стойки на 1-е и 3-и сутки после операции животные всегда опирались на стенку, то начиная с 6-х суток крысы на задние лапки становились самостоятельно. На 10-е сутки данный показатель в III группе увеличился в 2 раза по сравнению с первыми сутками после операции, у животных, получавших  $\alpha$ -токоферол, в 2,5 раза, в группе крыс, получавших кавинтон, в 3,5 раза ( $P < 0,05$ ), превысив показатель у животных II контрольной группы.

Исследовательское поведение животных, оцениваемое по числу отверстий, которые обследовали крысы в тесте “открытое поле” (норковый рефлекс), в первые сутки после операции во всех трех опытных группах резко снизилось по сравнению со здоровыми животными и только с 3-х суток увеличилось. На 10-е сутки ни в одной группе полного восстановления исследовательского поведения достигнуто не было, хотя в группах крыс, получавших кавинтон и  $\alpha$ -токоферол, данный показатель по сравнению с III группой увеличился в большей степени: 70% и 62% против 32%. Четкой закономерности в изменении груминга (косметическое ухаживание за своим телом) животных выявлено не было.

Результаты данного исследования показали отчетливую корреляционную связь между применением кавинтона и  $\alpha$ -токоферола и улучшением функциональных показателей крыс с острой церебральной ишемией в условиях высокогорья. При лечении кавинтоном острой церебральной ишемии у крыс данное улучшение было выражено в большей степени:

уже с 6-х суток после операции наблюдалось повышение физической работоспособности, локомоторной активности и ориентировочно-исследовательского поведения, которое становилось статистически значимым на 10-е сутки.

Таким образом, применение кавинтона в качестве корригирующего средства при острой церебральной ишемии у крыс в условиях высокогорья способствует улучшению функциональных показателей поведения и повышению физической работоспособности животных.

### Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
2. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии // Журнал неврологии и психиатрии. – 2003. – №9. – С. 20–25.
3. Суслина З.А. с соавт. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения // Русск. мед. ж. – 2002. – №25. – С. 3–7.
4. Чуканова Е.И. с соавт. Фармакоэкономические аспекты длительного лечения дисциркуляторной энцефалопатии кавинтоном и другими препаратами цереброваскулярного действия // Русск. мед. ж. – 2002. – №16. – С. 695–698.
5. Кононец И.Е. Адаптивные сдвиги центральной и органной гемодинамики при интактном и измененном кровоснабжении головного мозга животных в горных условиях: Дисс. ... докт. мед. наук. – Бишкек, 1999. – 311 с.
6. Dirnagl U., Iadecola C., Moskowitz M.A. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view // TINS. – 1999. – №9. – Vol. 22. – P. 391–397.
7. Feigin V.L. et al. Vinpocetine treatment in acute ischaemic stroke: a pilot single-blind randomized clinical trial // European Journal of Neurology. – 2001. – №8. – P. 81–85.
8. Vas A., Christer H., Sovago J., Johan S. et al. Human positron emission tomography with oral  $^{11}\text{C}$ -vinpocetine // Orv. Hetil. – 2003. – Nov. 16. – V. 144(46). – P. 2271–2276.
9. Буреш Я. и др. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – М.: Высшая школа, 1991. – 399 с.
10. Терновой В.А. Изменение состава и структуры липидов в различных тканях и мембранах при адаптации организма к физическим факторам высокогорья: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Новосибирск, 1992. – 22 с.