

**Ю.Ю. Шимкус,
И.Д. Сапегин**

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

ГУ "Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского"

МЗ Украины

г. Симферополь

Ключевые слова: вибрация, мозговое кровообращение, антигистаминные средства, бетагистин

Key words: vibration, cerebral blood flow, antihistamine drugs, betahistine

Резюме. У хронічних експериментах на ненаркотизованих кроликах з імплантованими в кору великих півкуль, таламус і гіпоталамус голчастими платиновими електродами методом водневого кліренсу вивчено зміни локального мозкового кровотоку, дилаторної реактивності судин на гіперкапію та вазоконстрикторної реактивності на гіпероксію, а також методом полярографії – напругу кисню в тканинах вказаних структур при моделюванні дії загальної широкопasmової вібрації без використання препаратів, а також на тлі профілактичного введення центрального селективного блокатора H_3 -гістамінових рецепторів бетагістину (2 мг/кг внутрішньовінно). Бетагістин за рахунок судинорозширюючої дії в результаті блокади H_3 -гістамінових рецепторів сприяв зменшенню викликаного вібрацією уповільнення кровотоку. У результаті покращення кровообігу, а також, можливо, за рахунок вестибулопротективного ефекту, досліджений препарат перешкоджає зниженню напруги кисню у тканинах під дією вібрації. Покращення вазоконстрикторної реактивності під впливом бетагістину може бути зумовлено як покращенням енергозабезпечення скорочення гладеньких м'язів судин, так і збільшенням можливого діапазону констрикції за рахунок попереднього розширення судин.

Summary. In chronic experiments in conscious rabbits with implanted platinum needle electrodes into cerebral cortex, thalamus and hypothalamus there were studied changes in the local cerebral blood flow and dilator vascular reactivity in relations to hypercapnia and constrictor reactivity in relations to hyperoxia by methods of hydrogen clearance and oxygen tension in the tissues of these structures as well as by polarographic method in case of modeling whole body wide-frequency vibration, without application of drugs and in prophylactic introduction of central selective blocker of histamine H_3 -receptor betahistine (2mg/kg intravenously). Due to its vasodilator action as a result of the blockade of histamine H_3 -receptors betahistine contributed to attenuation of deceleration of blood flow caused by vibration. As a result of improvement of circulation and probably via vestibular-protecting effect the studied drug prevented decrease of oxygen tension in tissues induced by vibration. Improvement of vasoconstrictor reactivity under the influence of betahistine may be due to improvement in energy supply of smooth muscles contractivity and increase of the possible range of constriction due to initial vasodilatation.

Среди профессиональных заболеваний вибрационная болезнь занимает одно из ведущих мест. При этом основное внимание исследователей направлено на разработку фармакотерапии нарушений кровообращения конечностей при местной вибрации и остается недостаточно изученным действие общей вибрации на мозговое кровообращение. Особенностью нарушений мозгового кровообращения при действии общей вибрации является, во-первых, развитие непосредственно в момент действия вибрации. Во-вторых, в отличие от укачивания, к действию

вибрации невозможна адаптация. Показано, что при действии общей вибрации возникает трудноустраняемый спазм сосудов и замедление мозгового кровотока, ведущие к развитию гипоксии мозга, дополнительно усиливаемой гиперактивностью нейронов [1, 9, 10, 11, 12, 13]. Как следствие, снижается преимущественно умственная работоспособность, нарушается зрение, возникают вестибулярные расстройства и другие негативные изменения со стороны центральной нервной системы. Анализ литературы показывает, что классические сосудорасширяющие

средства не способны устранить возникающие нарушения регуляции кровообращения и для этой цели предлагались ганглиоблокаторы [5]. Средства метаболической коррекции уменьшают гипоксию, но дополнительно усиливают ангиоспазм [15]. Объяснить эти явления можно с позиций жидкокристаллической теории, которая ставит на первое место непосредственное повреждающее действие виброускорения на макромолекулы – белки, мукополисахариды и т.п. [7]. В результате, с одной стороны, нарушется функция мембран и рецепторов сосудистой стенки, что является основой развития ангиоспазма. С другой стороны, повреждение миелиновых оболочек мембран ведет к нарушению проведения нервных импульсов [21]. Попытка устранения имеющихся на фоне вибрации вестибулярных расстройств скополамином приводит к дополнительному замедлению мозгового кровотока, в то время как применение эфедрина несколько ускоряет кровоток [12, 16].

Помимо центральных холиноблокаторов и симпатомиметиков, хороший вестибулопротекторный эффект при укачивании проявляют антигистаминные средства, например дипразин [2]. Данная группа средств на фоне вибрации не исследовалась, но наличие вестибулярных расстройств при вибрации доказано [12]. Однако, для большинства эффективных при болезни движения H_1 -гистаминоблокаторов характерен седативный эффект. Поэтому наше внимание привлек новый селективный H_3 -гистаминоблокатор – бетагистин, являющийся одновременно частичным агонистом H_1 -гистаминорецепторов. Такой спектр действия на гистаминовые рецепторы определяет его избирательность в отношении H_3 -рецепторов внутреннего уха и вестибулярных ядер ЦНС и отсутствие седативного эффекта [18]. Кроме того, бетагистин является ингибитором диаминооксидазы – фермента, инактивирующего гистамин. Стабилизируя образующийся в организме гистамин, бетагистин оказывает гистаминоподобное действие [18]. Кроме вестибулопротекторного, препарат вызывает расширение мозговых сосудов и избирательное улучшение кровотока в капиллярах внутреннего уха, как в вертебрально-базилярной, так и в каротидной системах, что предположительно обусловлено блокированием гистаминовых рецепторов и, возможно, воздействием на пресинаптические адренорецепторы [3, 4]. Препарат показал свою эффективность при вестибулярных расстройствах и нарушениях слуха в клинике [3, 4, 18], при вибрации не исследован. Следовательно, целью данного исследования является

изучение защитного действия бетагистина при нарушениях кровообращения и кислородного баланса мозга, вызванных моделированием общей широкополосной вибрации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 [13]. Для регистрации изучаемых показателей использовали предварительно вживленные в кору больших полушарий, таламус и гипоталамус игольчатые платиновые электроды [14]. Координаты указанных структур определяли по атласу стереореотаксических координат мозга кролика [20]. Изучение объемной скорости локального кровотока (КТ) и реактивности сосудов осуществляли методом регистрации клиренса водорода [6]. Вычисление объемной скорости локального мозгового кровотока (КТ) осуществляли по известной формуле [19], полученные данные выражали в мл·минуту⁻¹·100 г ткани⁻¹. Оценку реактивности сосудов проводили по вазодилаторному и вазоконстрикторному коэффициентам реактивности [17]. 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 [8], а изменения оценивали в % к исходным значениям. Бетагистин (препарат "Вестибо" фирмы "Actavis") в дозе 2 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

ОШВ без применения препаратов вызывала достоверное замедление КТ в коре и, несколько меньше, в гипоталамусе (рис. 1). Указанные изменения были максимальными на 30-й 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 30-й 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 обу-

словливает менее развитое кровоснабжение, а также перераспределением крови в пользу таламуса из других структур, где спазм сосудов более выражен. Бетагистин уменьшал замедление кровотока в коре больших полушарий и вызывал его ускорение в гипоталамусе.

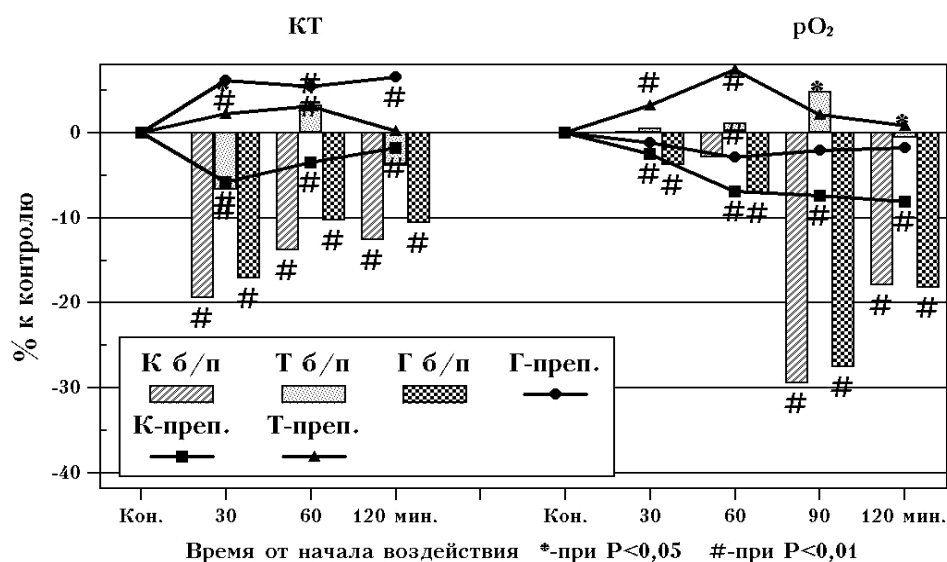


Рис. 1. Динамика локального мозгового кровотока (КТ) и напряжения кислорода (pO₂) в коре больших полушарий (К), таламусе (Т) и гипоталамусе (Г) бодрствующих кроликов при вибрации в $\pm\%$ к исходному уровню без применения препаратов (б/п) и на фоне действия бетагистина (преп)

ОШВ без применения препаратов вызывала достоверное уменьшение pO₂ в коре больших полушарий и в меньшей степени – в гипоталамусе с максимумом на 90-й минуте наблюдения (рис. 1). 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. Бетагистин уменьшал снижение pO₂ в коре больших полушарий и гипоталамусе, вызывая абсолютный рост показателя в таламусе.

ОШВ без применения препаратов достоверно уменьшала на протяжении всего эксперимента КрСО₂ в гипоталамусе и увеличивала его в таламусе, в последнем достоверно только на 60 и 120 минутах. В коре отмечено недостоверное снижение показателя (рис. 2). Под действием бетагистина наблюдается снижение КрСО₂ в коре и гипоталамусе. При этом, по сравнению с ОШВ без применения препаратов, в гипоталамусе выявлено уменьшение угнетения вазодилаторной реактивности, в коре существенных изменений не произошло, а в таламусе показатель снизился до контрольных значений.

При ОШВ без применения препаратов значительно более выражено угнетение вазоконстрикторной реактивности по сравнению с вазодилаторной. 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 (рис. 2). На фоне действия бетагистина снижение КрО₂ во всех исследованных структурах не превышала 10 % к контролю.

Таким образом, причиной замедления мозгового кровотока при вибрации является рефлекторная вазоконстрикция в ответ на механическое раздражение эндотелия сосудов [7], в результате чего, а также за счет повреждения миелиновых оболочек нервов [21] и нарушения нервной регуляции, реактивность сосудов, особенно констрикторная, снижается. Снижение кровоснабжения одновременно с повышением активности нейронов и ростом их окислительного метаболизма [11], обусловленным как их непосредственным раздражением, так и стимуляцией вестибулярного анализатора [12], приводит к падению напряжения кислорода.

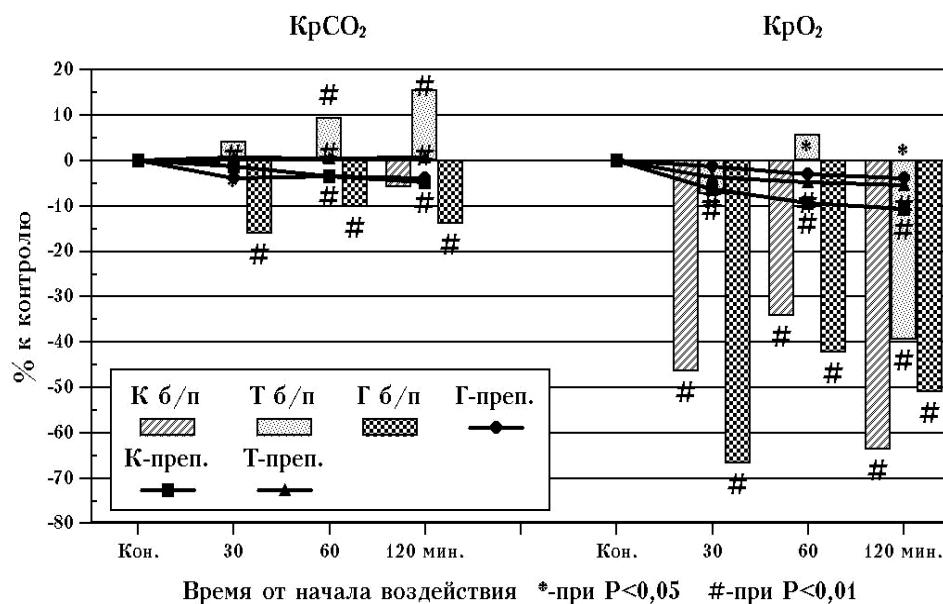


Рис. 2. Динамика вазодилаторного (КрСО₂) и вазоконстрикторного (КрО₂) коэффициентов реактивности в коре больших полушарий (К), таламусе (Т) и гипоталамусе (Г) бодрствующих кроликов при вибрации в \pm % к исходному уровню без применения препаратов (б/п) и на фоне действия бетагистина (преп)

Бетагистин за счет сосудорасширяющего действия [3, 4] не только препятствовал вызванному вибрацией замедлению кровотока в коре больших полушарий, но и вызывал его абсолютный рост в подкорковых структурах. Уменьшение под действием препарата гипоксии в коре больших полушарий и гипоталамусе, а также абсолютный рост напряжения кислорода в таламусе мы связываем не только с улучшением кровоснабжения, но и с уменьшением потребления кислорода за счет вестибулопротекторного действия [18]. Улучшение вазоконстрикторной реактивности под действием бетагистина может быть обусловлено как улучшением энергообеспечения

сокращения гладких мышц сосудов, так и увеличением возможного диапазона констрикции за счет исходного расширения сосудов.

ВЫВОДЫ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асадулаев М.М. Клинико-реовазографические и реоэнцефалографические параллели при вибрационной болезни / М.М. Асадулаев // Гигиена труда. – 1985. – №9. – С.39-41.
2. Бекетов А.И. Влияние антигистаминных средств на кровоснабжение головного мозга при раздражении вестибулярного аппарата / А.И. Бекетов, Н.А. Скоромный // Фармакология и токсикология. – 1983. – Т.46, №4. – С. 29-33.
3. Веселаго О.В. Опыт применения Вестибо в лечении вестибулярных расстройств при вертебрально-базилярной недостаточности / О.В. Веселаго // Рус. мед. журнал. – 2009. – №20. – С.1308-1310.
4. Верещагин Н.В. Недостаточность кровообращения в вертебрально-базилярной системе / Н.В. Верещагин // Consilium medicum. – 2001. – Приложение. – С. 13.
5. Демидов Н.А. Вибрационная патология у горнорабочих при открытых способах добычи полезных ископаемых (условия труда, клиника, лечение, экспертиза трудоспособности и профилактика): метод. рекомендации. – 1977.
6. Демченко И.Т. Измерение органного кровотока с помощью водородного клиренса / И.Т. Демченко // Физиол. журнал СССР. – 1981. – Т.67, №1. – С.178-183.
7. Значение жидкокристаллического состояния биогенных структур в патогенезе вибрационной болезни (обзор литературы) / В.С.Айзенштадт, Н.П.Карханин, М.С. Есин, А.В. Каришников // Гигиена труда. – 1986. – №6. – С.41-43.
8. Коваленко Е.А. Полярографическое определение кислорода в организме / Е.А.Коваленко, В.А.Бе-

резовский, И.М.Эпштейн. – М.: Медицина, 1975. – 231 с.

9. Лагутина Г.Н. Церебральный ангиодистонический синдром в клинической картине вибрационной болезни / Г.Н. Лагутина // Гигиена труда. – 1985. – №7. – С.25-28.

10. Минасян С.М. Влияние вибрации на электрокортикографические сдвиги при выключении специфической и неспецифической афферентных систем мозга / С.М.Минасян, С.Г.Саакян, И.И. Адамян // Гигиена труда. – 1991. – №11. – С.28-30.

11. Минасян С.М. Влияние общей вибрации на электрическую активность и окислительный метаболизм в различных структурах мозга / С.М.Минасян, О.Г.Баклаваджян, С.Г.Саакян // Гигиена труда и проф. заболевания. – 1989. – №12. – С.22-26.

12. Роль вестибулярных ядер и энцефалической ретикулярной формации в изменении электрической активности головного мозга при вибрации / С.М. Минасян [и др.] // Гигиена и санитария. – 1990. – №2. – С.14-16.

13. Сапегин И.Д. Влияние общей широкополосной вибрации на кровообращение, напряжение кислорода и водно-электролитный баланс в тканях мозга бодрствующих кроликов / И.Д. Сапегин // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 1999. – Т.35, Ч.1. – С.264-271.

14. Сапегин И.Д. Влияние пикамилаона и фенибута на мозговое кровообращение при моделировании

гемодинамических нарушений, связанных с болезнью движения: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / И.Д. Сапегин. – К., 1993. – 20с.

15. Сапегин И.Д. Влияние тиотриазолина на кровоснабжение и кислородный мозг при моделировании действия общей вибрации / И.Д. Сапегин // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2001. – №2. – С.35-37.

16. Сапегин І.Д. Порівняльна оцінка впливу скополаміну та ефедрину на кровопостачання, кисневий та водно-електролітний баланс мозку при моделюванні дії загальної вібрації / І.Д. Сапегин // Ліки. – 2001. – №5-6. – С.24-27.

17. Унификация исследований мозгового кровообращения: метод. рекомендации / А.И. Бекетов, Г.Б. Вайнштейн, Б.В. Гайдар [и др.] / под ред. Ю.Е. Москаленко. – Л.: Наука, 1986. – 36 с.

18. Della Pepa C. Betahistine in the treatment of vertiginous syndromes: a meta-analysis / C.Della Pepa, G.Guidetti, M.Eandi // Acta Otorhinolaryngol. Ital. – 2006. – Vol. 26, N 4. – P. 208-215.

19. Vibrational spectra and structure of myelin membranes / G. Ayala, P. Carmona, M. de Cozar, J. Monreal // Eur. Biophys. J. – 1987. – Vol.14, N4. – P.219-225.

20. Lassen N. Blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton-85 / N. Lassen, D.N. Ingvar // Experientia. – 1961. – Vol. 17. – P.42-45.

21. Monier M. Atlas for stereotaxis brain research on the conscious rabbit / M. Monier, M. Gangloff. – Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1961. – 145p.

