

УДК 616.831-005-092.9-03

## ВЛИЯНИЕ ГЛИБЕНКЛАМИДА НА ВРЕМЯ СОМАТОСЕНСОРНОЙ РЕАКЦИИ У КРЫС С ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

*Г.А. Захаров, О.В. Волкович, Г.И. Горохова*

Отмечено значительное увеличение времени выполнения соматосенсорного теста у крыс с черепно-мозговой травмой и значительное уменьшение времени при применении глибенкламида.

*Ключевые слова:* черепно-мозговая травма; нейропротекция; глибенкламид.

---

## THE EFFECTS OF GLIBENCLAMIDE ON TIME MATOSENSORY RESPONSES IN RATS WITH BRAIN INJURY

*G.A. Zakharov, O.V. Volkovich, G.I. Gorokhova*

It is significantly increased execution time of somatosensory test among the rats with traumatic brain injury. It is noted considerable reduction of time at application of a glibenclamide.

*Key words:* traumatic brain injury; neuroprotection; glibenclamide.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из значимых медицинских и социальных проблем во всем мире. Ежегодно отмечается более 10 млн случаев повреждений центральной нервной системы бытового, транспортного, производственного и военного генеза, которые приводят к госпитализации или смерти [1]. В США тяжелую ЧМТ получают 95 человек на 100000 населения [2], в России – 400 человек [3] и наблюдается тенденция к ее увеличению.

Продолжается активный поиск лекарственных веществ, обладающих нейропротекторными свойствами. В последнее время появились сведения о наличии потенциальных нейропротективных свойств у препаратов, имеющих достаточно длительные сроки применения в других разделах в медицины. Глибенкламид, введенный в клиническую практику в 1969 г. и известный как эффективное средство в лечении сахарного диабета 2 типа, в последнее десятилетие привлек внимание ввиду своего плеотропного эффекта при остром поражении ЦНС [4]. Появились данные, демонстрирующие его значительный положительный эффект в лечении тяжелой ЧМТ [5, 6].

Целью настоящей работы являлось изучение влияния глибенкламида на время выполнения крысами соматосенсорного теста после тяжелой ЧМТ.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на 10 половозрелых беспородных крысах-самцах, массой 230–280 г, содержащихся в условиях вивария на сбалансированном рационе. Для оценки соматосенсорной системы использовали adhesive-removal test, позволяющий оценить соматосенсорный дефицит [7, 8].

Все крысы до проведения эксперимента были ознакомлены с тестовой средой. При проведении теста 2 кусочка липкой бумаги одинакового размера (100 мм<sup>2</sup>) были использованы в качестве двусторонних тактильных раздражителей и были приклеены на дистально-лучевой области запястья каждой передней лапы крысы. Затем крысу помещали обратно в клетку. Регистрировали время, затрачиваемое крысой для удаления раздражителей с конечностей. В день проводили 5 испытаний с интервалом более 5 минут. Животных тренировали в течение 3 дней. После того как крысы научились удалять бумажку быстрее чем за 10 секунд, их подвергали травматическому воздействию. Черепно-мозговую травму моделировали путем нанесения животному удара грузиком (68 г) с высоты 90 см в центр теменной области черепа с помощью специального устройства. Энергия воздействия в этом случае составила 0,9 Дж.

Животных разделили на 2 группы по 5 крыс в каждой группе: I – контрольная (лечения не по-

лучала), крысам II группы (G1) коррекцию ЧМТ осуществляли глибенкламидом в суточной дозе 10 мкг/кг per os. Препарат вводили в течение первых 3-х суток после травмы.

Статистическую обработку материала проводили с помощью программы SPSS13. Вычисляли среднее значение ( $M$ ), стандартное отклонение ( $\delta$ ), ошибку средней величины ( $m$ ). Разницу средних величин оценивали по критерию Стьюдента и вероятности  $P$ , которую признавали статистически значимой при  $P < 0,05$ . Соответствие полученных данных Гауссовому распределению оценено с использованием визуальной проверки с помощью гистограммы с наложением кривой нормального распределения и критерия согласия Колмогорова – Смирнова, результаты которого показали, что отклонение от нормального распределения не существенно –  $P$  во всех случаях значительно больше 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** После травматического воздействия, время, затраченное животными на решение задачи, значительно увеличилось в обеих группах, составляя в контрольной группе  $104 \pm 6,6$  сек и  $106,6 \pm 9,9$  – в опытной (таблица 1).

Таблица 1 – Время (в сек), затраченное крысами для решения соматосенсорного теста черепно-мозговой травме ( $M \pm m$ )

Группа	Число крыс, n	До ЧМТ	1-е сутки	7-е сутки	15-е сутки
I	5	7±0,4	104±6,6	112,8±6,1	98±5,4
II	5		106,6±9,9	73,8±6,5***+	43,8±4,5***++

Примечание. \* – статистически значимое различие величин контрольной и основной групп; + – статистически значимое различие величин в динамике внутри каждой группы по сравнению с первыми сутками после травмы (\* и + –  $P < 0,05$ ; \*\* и ++ –  $P < 0,01$ ).

Различий между группами в первые сутки выявлено не было. Но уже на 7-е сутки крысы контрольной группы затратили большее время на решение задачи по сравнению со временем, затраченным ими в первые сутки после травмы, тогда как в опытной группе эта величина снизилась. Выявлена статистическая значимая разница ( $p < 0,01$ ) длительности решения теста между группами.

На 15-е сутки в первой группе зафиксирована тенденция к снижению времени, затраченного на тест до  $98 \pm 5,4$  сек. Это, очевидно, связано с восстановлением функции ЦНС к этому сроку наблюдения. У крыс, получавших глибенкламид, снижение было еще более выражено. Отмечается статистическая значимая разница между группами и в опытной группе по сравнению с первыми сутками опыта ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, в результате эксперимента у крыс после черепно-мозговой травмы выявлено значительное увеличение продолжительности выполнения соматосенсорного теста. В группе крыс, получавших в посттравматическом периоде глибенкламид, на 7-е и 15-е сутки время, затрачиваемое животными на выполнение теста, было статистически значимо меньше.

#### Литература

1. Langlois J.A., Rutland-Brown W. et al. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview // J. Head Trauma Rehabil. 2006. Vol. 21. P. 375–378.
2. Van Baalen B., Odding E. et al. Traumatic Brain Injury: Severity and Outcome // Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Edited by J.-L. Vicent Sprenger. Verlag, 2002. P. 673–687.
3. Лихтерман Л.Б. Классификация последствий черепно-мозговой травмы / Л.Б. Лихтерман, А.А. Потапов, А.Д. Кравчук // Неврологический журнал. 1998. № 3. С. 12–14.
4. Patel A.D., Gerzanich V. et al. Glibenclamide reduces hippocampal injury and preserves rapid spatial learning in a model of traumatic brain injury // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2010. Vol. 69. P. 1177–1190.
5. Kurland D. B., Tosun C. et al. Glibenclamide for the Treatment of Acute CNS Injury // Pharmaceuticals. 2013. Vol. 6. P. 1287–1303.
6. Simard J.M., Kilbourne M. et al. Key role of sulfonylurea receptor 1 in progressive secondary hemorrhage after brain contusion // J. Neurotrauma. 2009. Vol. 26. P. 2257–2267.
7. Chen J., Li Y., Chopp M. Intracerebral transplantation of bone marrow with BDNF after MCAo in rat // Neuropharmacology. 2000. Vol. 39. P. 711–716.
8. Zhang L., Chen J., Li Y. et al. Quantitative measurement of motor and somatosensory impairments mild (30 min) and severe (2 h) transient middle cerebral artery occlusion in rats // J. Neurol. Sci. 2000. Vol. 174. P. 141–146.