

УДК 612.213:615.214.31:599.323

## Коррекция патологического периодического дыхания у крыс мексидолом

Тихомирова Л.Н.<sup>1</sup>, Мациевский Д.Д.<sup>1</sup>, Ревенко С.В.<sup>2</sup>, Сафина Н.Ф.<sup>1</sup>, Тараканов И.А.<sup>1</sup><sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт экспериментальной кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 121552 Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а

В острых опытах на наркотизированных самцах беспородных белых крыс изучали возможность применения метаболической терапии мексидолом для коррекции периодического патологического дыхания, вызванного оксибутиратом. В интервале доз 40–200 мг/кг мексидол нормализовал дыхание, причем продолжительность нормализации зависела от его концентрации. При использовании мексидола в дозах 100–200 мг/кг длительность сохранения нормального ритмического дыхания составляла несколько часов. Проведенное исследование показало, что мексидол является эффективным средством коррекции периодического патологического дыхания с задержками в фазе спокойного выдоха, способный нормализовать дыхательный ритм на протяжении нескольких часов.

**Ключевые слова:** патологическое дыхание; крысы; мексидол.

**Для цитирования:** Тихомирова Л.Н., Мациевский Д.Д., Ревенко С.В., Сафина Н.Ф., Тараканов И.А. Коррекция патологического периодического дыхания у крыс мексидолом. Патогенез. 2018; 16(3): 121–123  
DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.121-123

**Для корреспонденции:** Тараканов Игорь Анатольевич, e-mail: beta003@rambler.ru

**Финансирование.** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 23.08.2018

## Correction of pathological periodic respiration with Mexidol in rats

Tikhomirova L.N.<sup>1</sup>, Matsievsky D.D.<sup>1</sup>, Revenko S.V.<sup>2</sup>, Safina N.F.<sup>1</sup>, Tarakanov I.A.<sup>1</sup><sup>1</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation<sup>2</sup> Institute of Experimental Cardiology of the National Medical Research Center of Cardiology, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya Str. 15a, Moscow 121552, Russian Federation

A possibility of using the Mexidol metabolic therapy for correction of hydroxybutyrate-provoked periodic pathological respiration was evaluated in acute experiments on anesthetized white mongrel male rats. Mexidol at doses of 40–200 mg/kg dose-dependently normalized the respiratory rhythm. Mexidol at doses of 100–200 mg/kg maintained the normal, rhythmic respiration for several hours. Therefore, Mexidol is an effective drug for correction of the periodic pathological breathing with arrest in the quiet expiratory phase, which normalizes generation of the respiratory rhythm for several hours.

**Key words:** pathological breathing; rats; Mexidol.

**For citation:** Tikhomirova L.N., Matsievsky D.D., Revenko S.V., Safina N.F., Tarakanov I.A. [Correction of pathological periodic respiration with Mexidol in rats]. Patogenez [Pathogenesis]. 2018; 16(3): 121–123 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.121-123

**For correspondence:** Tarakanov Igor' Anatol'evich, e-mail: beta003@rambler.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received:** 23.08.2018

### Введение

Патологические типы дыхания имеют центральное происхождение и являются следствием различных форм гипоксии (ишемии) мозга. При этом происходит перестройка метаболизма нервной ткани мозга, приводящая к появлению в мозге различных физиологических веществ, обладающих медиаторными и модуляторными свойствами [1]. В частности, при гипоксии активируется шунт ГАМК, приводящий к накоплению в нейронах и в ликворе ГАМК и ГОМК в количестве, превышающем норму в десятки и сотни раз [2].

Подобные изменения метаболизма в мозге особенно выражены у старых животных [3]. Одним из путей изучения патологического дыхания является его моделирование с помощью системного введения оксибутирата, которое провоцирует появление периодического патологического дыхания апнейстического типа.

В современной медицине при лечении больных с нарушениями мозгового кровотока часто используется метаболическая терапия, направленная на коррекцию метаболизма нервной ткани [4]. Одним из наиболее часто ис-

пользуемых с этой целью препаратов является мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат).

Целью настоящего исследования является изучение возможности коррекции патологического периодического дыхания апнейстического типа у крыс с помощью мексидола.

### Материалы и методы исследования

Эксперименты проводили на 8 наркотизированных пентобарбиталом натрия (50 мг/кг внутривенно, Spofa) самцах беспородных белых крыс массой 350—550 г. Возраст крыс составлял 6—12 месяцев. Уровень наркоза поддерживали посредством дополнительного внутривенного введения небольших доз пентобарбитала. Температуру удерживали на уровне  $38,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$  с помощью инфракрасной лампы. Опыты проводили с соблюдением принципов Европейской конвенции о гуманном отношении к животным. Хирургическая подготовка животных к эксперименту описана ранее [3]. Скорость кровотока определяли методом ультразвуковой доплерометрии датчиком контактного типа с частотой колебаний 27 МГц [5], стереотаксически закрепленным над одной из позвоночных артерий.

Оксибутират натрия вводили внутривенно в дозе 750 мг/кг [6]. Мексидол («Фармасофт») вводили внутривенно в дозах 40—200 мг/кг. В ходе опыта записывали системное артериальное давление, пневмотахограмму и ЭКГ. Измеряемые сигналы оцифровывали 10-канальным преобразователем ППШ-10 («Биола») на частоте 533 Гц и обрабатывали с помощью программы А5 («Биола»).

### Результаты исследования

Через 30—45 мин после введения оксибутирата у большинства крыс развивалось патологическое периодическое дыхание апнейстического типа с задержками на фазе спокойного выдоха [3]. Как правило, дыхательные движения группировались по 2—3 дыхательных цикла, после чего такой тип патологического дыхания мог сохраняться в течение нескольких часов.

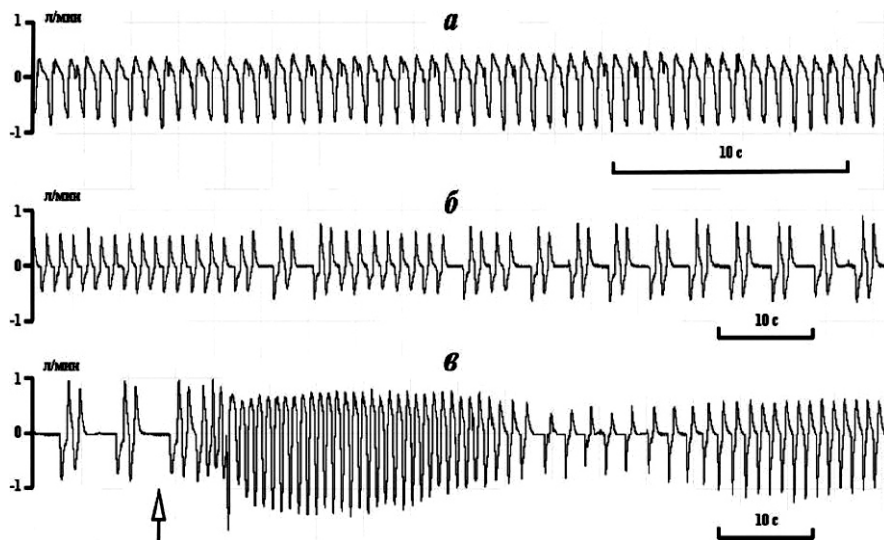
После формирования устойчивого периодического дыхания крысам вводили мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) в дозе 40—200 мг/кг. Эффект мексидола развивался очень быстро, причем его продолжительность зависела от дозы. Уже через несколько секунд после начала введения мексидола начинался переходный период, в ходе которого дыхание утрачивало апнейстический характер. После окончания введения препарата наблюдали непродолжительный период замедления дыхательных движений, после чего развивалось близкое к нормальному регулярное дыхание. Дозозависимость эффекта мексидола выражалась в длительности действия препарата: при введении мексидола в дозе 40 мг/кг регулярное дыхание сохранялось примерно 10 мин, после чего вновь возвращалось периодическое апнейстическое дыхание. Повторное введение малой дозы препарата давало аналогичный эффект.

При введении мексидола в дозе 100—200 мг/кг происходили сходные изменения дыхательного ритма, однако восстановленное ритмичное дыхание сохранялась несколько часов (рисунок).

### Обсуждение

Найден способ коррекции центральных нарушений регуляции дыхания, опосредованных функционированием генератора дыхательного ритма и связанных с гиперпродукцией в мозге ГАМКергических соединений. При этом молекулярные и клеточные механизмы такой коррекции остались неизвестными, так же, как и механизмы ГАМКергических нарушений генерации дыхательного ритма.

Мексидол обладает широким спектром фармакологических свойств и характеризуется высокой проникающей способностью через гематоэнцефалический барьер. Препарат обладает антигипоксическим, антиоксидантным и мембранотропным эффектами, уменьшает глутаматную нейротоксичность, восстанавливает наружную и внутреннюю мембраны клеток [7], а также способствует ускорению работы синапсов [8]. В организме молекула мексидола распадается на два вещества (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин и сукцинат), которые независимо друг от друга ока-



Изменение характера дыхания (пневмотахограмма, скорость в л/мин) после введения оксибутирата и последующего введения мексидола. а — нормальное дыхание, б — периодическое апнейстическое дыхание через 30 мин после введения оксибутирата, в — коррекция дыхательного ритма мексидолом (100 мг/кг). Стрелкой показан момент начала введения препарата (в). Отметка времени дана под каждой кривой.

зывают синергичное действие на структуру и метаболизм нервных клеток. При этом сукцинат увеличивает аэробный гликолиз и при гипоксии уменьшает угнетение реакций цикла Кребса, что нормализует функцию митохондрий и увеличивает энергетические запасы нервных клеток.

Со своей стороны, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин ингибирует процессы перекисного окисления липидов, повышает активность антиоксидантных ферментов. Кроме того, он взаимодействует со свободными радикалами, приводя к восстановлению баланса про- и антиоксидантных систем.

Оба направления действия мексидола представляют особую важность для нормального функционирования нейронов-генераторов и нейронных генераторных цепей, входящих в состав автогенератора дыхательного ритма. С учетом ранее обнаруженного нами существенного изменения окислительно-восстановительного состояния нервной ткани в области продолговатого мозга, включающей дыхательный центр [9], требуются дополнительные исследования с целью определения критически важных факторов в патогенезе патологического периодического типа дыхания, возникающего при гипоксии и ишемии мозга.

### Заключение

Настоящее исследование указывает на возможность того, что перспективным способом эффективной коррекции нарушений дыхательного ритма центрального генеза является синергичная активация различных механизмов с помощью препаратов, подобных мексидолу.

### Список литературы

1. Тараканов И.А., Сафонов В.А. Нейрогуморальная концепция нарушений центральной регуляции дыхания. *Патогенез*. 2003; 1(2): 11-24.
2. Palmer A.M., Marion D.W., Botscheller M.L., Bowen D.M., DeKosky S.T. Increased transmitter amino acid concentration in human ventricular CSF after brain trauma. *Neuroreport*. 1994; 6: 153-156.
3. Тихомирова Л.Н., Тараканов И.А. Изменение устойчивости формирования дыхательного ритма у крыс при введении оксибутирата в зависимости от возраста. *Патогенез*. 2015; 13(2): 23-26.
4. Завалий Л.Б., Петриков С.С., Шеоголев А.В. Метаболическая терапия при ишемическом инсульте. *Журнал им. Н.В.Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2018; 7(1): 44-52. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-1-44-52

### Сведения об авторах:

Тихомирова Людмила Николаевна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей патологии кардиореспираторной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Мацеевский Дмитрий Дмитриевич — кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей патологии кардиореспираторной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Ревенко Сергей Владимирович — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института экспериментальной кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сафина Наиля Фаиковна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаб. общей патологии кардиореспираторной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Тараканов Игорь Анатольевич — доктор биологических наук, руководитель лаборатории общей патологии кардиореспираторной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

5. Мацеевский Д.Д. Измерение кровотока в исследованиях макро- и микроциркуляции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004; 138(12): 612-616.

6. Hedner J.A., Jonason J., Lundberg D. Respiratory effects of gamma-hydroxybutyric acid in anesthetized rats. *Neural Transm.* 1980; 49: 179-186.

7. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2012; 112(12): 86-90.

8. Громова О.А., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э., Громов А.Н. Хемореактомный анализ сукцината этилметилгидроксипиридина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016; 8(3): 53-60. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-3-53-60

9. Тараканов И.А., Тихомирова Л.Н., Жукова А.Г., Сафина Н.Ф. Состояние про- и антиоксидантных систем нижней части ствола мозга у крыс при развитии периодического дыхания после введения оксибутирата. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016; 162(7): 19-23.

### References

1. Tarakanov I.A., Safonov V.A. [Neurohumoral conception of central respiratory control disturbances]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2003; 1(2): 11-24 (In Russian)
2. Palmer A.M., Marion D.W., Botscheller M.L., Bowen D.M., DeKosky S.T. Increased transmitter amino acid concentration in human ventricular CSF after brain trauma. *Neuroreport*. 1994; 6: 153-156.
3. Tikhomirova L.N., Tarakanov I.A. [Age dependence of respiratory rhythm generation disturbances in rats after hydroxybutyrate administration]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2015; 13(2): 23-26 (In Russian)
4. Zavaliy L.B., Petrikov S.S., Schegolev A.V. [Metabolic therapy in patients with ischemic stroke]. *Zhurnal im. N.V.Sklifosovskogo Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch' [Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care]*. 2018; 7(1): 44-52. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-1-44-52 (In Russian)
5. Matsievskii D.D. [The blood flow measurements in research of macro- and microcirculation]. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny [Bulletin of experimental biology and medicine]*. 2004; 138(12): 612-616. (in Russian)
6. Hedner J.A., Jonason J., Lundberg D. Respiratory effects of gamma-hydroxybutyric acid in anesthetized rats. *Neural Transm.* 1980; 49: 179-186.
7. Voronina T.A. [Mexidole: the spectrum of pharmacological effects]. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S.Korsakova [S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2012; 112(12): 86-90. (In Russian)
8. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Fedotova L.E., Gromov A.N. [Chemoreactome analysis of ethylmethylhydroxypyridine succinate]. *Nevrologiya, neypsichiatriya, psihosomatika [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics]*. 2016; 8(3): 53-60. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-3-53-60 (In Russian)
9. Tarakanov I.A., Tikhomirova L.N., Zhukova A.G., Safina N.F. [Pro- and antioxidant systems in the lower portion of rat brainstem during hydroxybutyrate-induced pathological periodic breathing]. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny [Bulletin of experimental biology and medicine]*. 2016; 162(7): 19-23 (in Russian)