

© Мамалыга М.Л., 2013  
УДК 616.12–008.46–036.12–073.7

## ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ПРОЯВЛЕНИЕ СУДОРОЖНОЙ ГОТОВНОСТИ И ЕЕ СВЯЗЬ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ ОРГАНИЗМА К ГИПОКСИИ

*М.Л. Мамалыга*

Московский педагогический государственный университет, г. Москва

**Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) модулирует активность моноаминергических (МА-) систем и повышает судорожную готовность, причем тяжесть припадка зависит от индивидуальной резистентности организма к недостатку кислорода. Повышение судорожной готовности, а также снижение содержания моноаминов мозга в постсудорожный период у высоко- и низкоустойчивых (НУ) животных с ХСН дает основание думать, что активность МА-ергических систем может быть фактором, лимитирующим реализацию компенсаторных возможностей при сердечной недостаточности. Постсудорожный период на фоне ХСН характеризуется наиболее выраженным снижением аминергического тонуса в исследованных отделах мозга НУ животных, что, скорее всего, приобретает патогенетическую значимость и может служить основой для возникновения повторных судорог.**

**Ключевые слова:** *моноамины, хроническая сердечная недостаточность, мозг, судороги.*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является финальным результатом большинства сердечно-сосудистых заболеваний, причем у значительной части людей наблюдается отягощение данной патологии неврологическими нарушениями [9, 12]. Поэтому предлагается выделять “кардиocereбральный синдром” [5], отражающий нарушения функций мозга, обусловленные сердечной патологией. Наиболее тяжелые дегенеративные изменения в мозге часто возникают при судорожных состояниях. Причем, как свидетельствует клиническая практика, их первопричина не всегда связана с патологическими нарушениями в ЦНС, нередко она обусловлена сердечной недостаточностью [5, 7]. Поскольку ХСН нередко сопровождается нарушением мозговой гемодинамики, а судорожные состояния приводят к дополнительным спазмам церебральных сосудов, то значительная роль в патогенезе этих взаимообусловленных

нарушений принадлежит гипоксическим ишемическим повреждениям мозга [4, 10]. Однако до настоящего времени нет единых представлений о том, влияет ли индивидуальная чувствительность организма к гипоксии на компенсаторно-восстановительные возможности ЦНС после судорог, отягощенных ХСН.

Учитывая важную роль моноаминергических (МА-) систем в патогенезе судорожных состояний [4, 11], целью настоящего исследования является изучение метаболизма моноаминов мозга в постсудорожный период у высоко- и низкоустойчивых к гипоксии животных с хронической сердечной недостаточностью, а также влияния сердечной патологии на характер проявления судорожной готовности.

### **Материалы и методы**

Исследования проведены на крысах-самцах линии Вистар, массой 200–220 г. Для определения индивидуальной чувствительности животных к гипобарической гипок-

сии их поочередно помещали на площадку с изменяющимся углом наклона, находящуюся в барокамере, и “поднимали на высоту” 10000 м со скоростью 25 м/с, регистрируя время, в течение которого каждая крыса была способна удерживаться на наклонной плоскости. Это время принимали за индивидуальное “резервное” время, которое отражает индивидуальную чувствительность организма к гипоксии.

Хроническую сердечную недостаточность создавали у крыс с высокой и низкой устойчивостью к гипоксии. Для этих целей использовали адекватную модель, разработанную для мелких лабораторных животных, позволяющую создавать ХСН разной степени тяжести [6]. Согласно данному методу, в каждую плевральную полость животного дробно вводили силиконовое масло, что приводит к постепенно развивающейся ХСН. Первое введение масла осуществляли в дозе по 1,5 мл/100 г массы крысы, второе – через месяц по 1 мл/100 г. Эти процедуры проводили под тиопенталовым наркозом, которого достигали путем внутривенного введения 1% раствора тиопентала натрия в дозе 15-20 мг/кг массы тела животного.

Через месяц после последнего введения масла у животных обеих групп вызывали клонико-тонические судороги. Для этих целей с помощью инфузomата (Braun Perfusor Compact, Германия) им внутривенно вводили 1%-ный раствор пентилентетразола (ПТЗ, “Sigma”, USA) со скоростью 0,1 мл/мин. Пороговую дозу ПТЗ, при которой появляются судороги, определяли индивидуально для каждого животного и выражали ее в мг/кг массы тела. Крысы контрольной группы получали эквивалентные объемы физиологического раствора. Через 48 ч после судорог в ЦНС животных исследовали метаболизм моноаминов.

Все исследования проведены в строгом соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.).

Содержание моноаминов (МА): норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (СТ) и продуктов их дезаминирования – диоксифенилуксусной кислоты (ДФУК), 5-оксииндолилуксусной кислоты (5-ОИУК) определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с электрохимической детекцией в вентральном гипоталамусе и гиппокампе. Подробно метод описан ранее [3].

Результаты выражали в виде средних величин  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $M \pm m$ ). Для статистического анализа применяли непарный *t* критерий Стьюдента. Статистически значимым результатом считали величину  $p < 0,05$ . Количество животных в каждой группе указано в таблице и подписях к рисункам.

#### Результаты и их обсуждение

После тестирования крыс на резистентность к гипоксии, выделили три группы (табл.). Животных, “резервное” время которых на высоте 10000 м составляло  $6,25 \pm 0,48$  мин, относили к группе высокоустойчивых (ВУ), а тех, у которых оно было  $2,75 \pm 0,24$  мин – к группе низкоустойчивых (НУ). Остальных животных считали среднеустойчивыми (СУ). Проведенные ранее исследования показали, что животные с разной устойчивостью к гипоксии отличаются динамикой напряжения кислорода в мозге [1].

Результаты, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что ХСН сопровождается уменьшением “резервного” времени у животных трех исследованных групп. Однако наиболее выраженное снижение (на 66 %) обнаружено у НУ крыс.

Несмотря на то, что у всех животных без сердечной патологии порог судорожной готовности статистически достоверно не различается (табл.), продолжительность клонической и тонической фаз судорог у НУ крыс значительно больше, чем у ВУ и СУ. У всех животных с ХСН выявлено повышение судорожной готовности, однако у НУ оно более выражено, чем у ВУ и СУ. Неоднозначные результаты получены при анализе структуры су-

Таблица

**Влияние ХСН на судорожную готовность у животных с разной резистентностью к гипоксии**

Исследованные показатели	Чувствительность животных к гипоксии					
	ВУ		СУ		НУ	
Исх. "резервное" время (мин)	6,25±0,43 (n=8)		4,57±0,36 (n=10)		2,75±0,17 (n=9)	
Пороговые дозы ПТЗ (1) мг/кг и продолжительность судорог у крыс без ХСН	1. 28,64±2,11 (n=8)		30,77±1,95 (n=10)		26,84±2,38 (n=9)	
	Продолжительность фаз судорожного припадка (сек)					
	клоническая фаза	тоническая фаза	клоническая фаза	тоническая фаза	клоническая фаза	тоническая фаза
	6,57±0,58	4,53±0,32	7,34±0,61	3,87±0,29	9,88±0,81 *P<0,01 **P<0,05	6,64±0,51 *P<0,01 **P<0,01
"Резервное" время у крыс с ХСН, мин	4,62±0,38 (n=10) P<0,05		2,91±0,21 (n=14) P<0,01		0,93±0,09 (n=12) P<0,001	
Пороговые дозы ПТЗ (2), мг/кг и продолжительность судорог у крыс с ХСН	2.		20,23±1,50 (n=10) P<0,01		22,45±1,65 (n=14) P<0,01	
	Продолжительность фаз судорожного припадка (сек)					
	клоническая фаза	тоническая фаза	клоническая фаза	тоническая фаза	клоническая фаза	тоническая фаза
	8,72±0,73 P<0,05	5,07±0,42	9,67±0,80 P<0,05	4,51±0,37	14,97±1,2 P<0,01	9,54±0,67 P<0,01

Примечание: \*P – по сравнению с ВУ; \*\*P – по сравнению со СУ

дорожного припадка на фоне ХСН. Так, у ВУ и СУ крыс с ХСН более продолжительной была только клоническая фаза судорог, тогда как у НУ, увеличивалась длительность не только клонической, но и тонической фазы (на 51 и 44 % соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о том, что ХСН повышает судорожную готовность у животных трех исследованных групп, причем тяжесть припадка зависит от индивидуальной резистентности организма к гипоксии.

Анализ результатов нейрохимических исследований через 48 час после судорог выявил разный характер метаболизма МА в гиппокампе и гипоталамусе ВУ и НУ крыс. Увеличение продолжительности клонической и тонической фаз судорог у НУ животных (табл.) сопровождается снижением содержания продукта дезаминирования дофамина (ДОФУК) в обоих отделах мозга (рис.).

Причем эти изменения сопровождаются статистически достоверным (P<0,01) уменьшением индекса отношения ДОФУК/ДА, что свидетельствует о снижении метаболизма ДА. В то же время в гиппо-

кампе и гипоталамусе ВУ крыс увеличивается содержание ДА или ДОФУК.

Зависимость постсудорожных изменений в ЦНС от индивидуальной чувствительности организма к гипоксии обнаружили и при исследовании СТ-ергической системы. После судорог у ВУ животных содержание СТ в гипоталамусе и гиппокампе увеличивается, тогда как в гипоталамусе НУ крыс характер сдвигов был противоположный. Известно, что увеличение доступного мозгового серотонина оказывает антиэпилептическое действие, а активация СТ-ергических механизмов ограничивает возбуждение адренергических центров, уменьшает частоту судорожных припадков и способствует восстановлению после судорог [8].

Обращает на себя внимание тот факт, что через 48 час после судорожного припадка у ВУ и НУ животных с ХСН уровень ДА и ДОФУК в гипоталамусе и гиппокампе в основном снижался. Содержание СТ в этих отделах мозга у ВУ крыс не изменяется, а у НУ снижается не только СТ, но и 5-ОИУК.

Полученные результаты дают основание предположить, что постсудорож-

ный период на фоне ХСН характеризуется наиболее выраженным снижением аминергического тонуса в исследованных отделах мозга НУ животных, что может служить патогенетической основой для пролонгирования не только клонической, но и тонической фазы судорожного припадка (табл.). Кроме того, повышение судорожной готовности у ВУ и НУ животных с ХСН в значительной мере могло быть обусловлено увеличением отношения НА/СТ в исследованных отделах мозга, что свидетельствует о нарушении взаимоотношений НА- и СТ-ергической систем и скорее всего приобретает патогенетическую значимость.

Таким образом, у НУ животных с ХСН через 48 ч после судорожного припадка происходит снижение содержания не только ДА, но и СТ. Последнее, в свою очередь, может усиливать сердечную недостаточность. Нередко это приводит к формированию порочного круга. Суть его заключается в том, что кардиогенные нарушения мозгового кровообращения, обусловленные прогрессирующей сердечной недостаточностью, сопровождаются ишемическими явлениями в мозге, провоцирующими судорожную активность. Последняя является патогенетической основой нарушений нейрогуморальной регуляции сердечной деятельности, усугубляющей сердечную недостаточность.

Полученные результаты указывают на то, что нарушения метаболизма МА, возникающее при судорожных состояниях на фоне сердечной патологии, приводят к снижению возможности антисудорожных механизмов, которые по данным Г.Н. Крыжановского [2] включаются при судорогах и направлены на ослабление или купирование патологического процесса. Кроме того, нарушения метаболизма МА, возникающее при судорожных состояниях на фоне сердечной патологии, приводят к снижению компенсаторно-восстановительных возможностей и повышению судорожной готовности.

Данные, представленные в настоящей работе, позволяют утверждать, что судорожный припадок на фоне ХСН по-

вышает травмирующее действие на мозг у животных исследованных групп. При этом наиболее уязвимыми оказываются животные с низкой резистентностью к гипоксии. Поэтому изучение нейрхимических и нейрофизиологических основ проявления судорожной готовности на фоне сердечной недостаточности имеет значение не только для теории современной нейробиологии, но и открывает перспективу для поиска новых эффективных способов антисудорожной терапии, позволяющей предотвратить или снизить постэпилептические повреждения мозга при кардиоцеребральном синдроме.

### Выводы

1. ХСН модулирует активность моноаминергических систем и повышает судорожную готовность. Причем тяжесть припадка зависит от индивидуальной резистентности организма к недостатку кислорода.

2. Повышение судорожной готовности, а также снижение содержания моноаминов в постсудорожный период у высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии животных с ХСН дает основание полагать, что активность моноаминергических систем может быть фактором, лимитирующим реализацию компенсаторных возможностей ЦНС при сердечной недостаточности.

3. Постсудорожный период на фоне ХСН характеризуется наиболее выраженным снижением аминергического тонуса в исследованных отделах мозга низкоустойчивых к гипоксии животных, что, скорее всего, приобретает патогенетическую значимость и может служить основой для возникновения повторных судорог.

### Литература

1. Ганнушкина И.В. Индивидуальная чувствительность к ишемии мозга и негативное влияние эмоционального стресса на ее течение / И.В. Ганнушкина, Е.В. Коплик, И.Л. Конова // Бюл. экперим. биол. мед. – 2004. – Т. 137, № 2. – С. 145-148.
2. Крыжановский Г.Н. Общая теория патофизиологических механизмов нев-

- рологических и психопатологических синдромов / Г.Н. Крыжановский // Журн. неврологии и психиатрии. – 2002. – Т. 102, № 11. – С. 4-13.
3. Мамалыга М.Л. Обмен моноаминов в головном мозге крыс с хронической сердечной недостаточностью неишемического генеза / М. Л. Мамалыга // Нейрохимия. – 2012. – Т. 29, № 1. – С. 45-51.
  4. Семиохина А.Ф. Крысы линии Крушинского-Молодкиной: исследования аудиогенной эпилепсии, сосудистой патологии и поведения / А.Ф. Семиохина, И.Б. Федотова, И.И. Полетаева // Журн. выш. нервной деятельности. – 2006. – Т. 56, №3. – С. 298-316.
  4. Симоненко В.Б. Основы кардионеврологии / В.Б. Симоненко, Е.А. Широков. – М.: Медицина, 2001. – 238 с.
  5. Федоров В.Н. Динамическая модель тотальной хронической сердечной недостаточности крыс / В.Н. Федоров, А.В. Ярцев, О.В. Данилова // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2005. – № 3. – С. 7-9.
  6. Clancy R.R. Electrographic Neonatal Seizures after Infant Heart Surgery / R.R. Clancy, U. Sharif, R. Ichord // *Epilepsia*. – 2005. – Vol. 46, № 1. – P. 84-90.
  7. Mainardi P. Potentiation of brain serotonin activity may inhibit seizures, especially in drug-resistant epilepsy / P. Mainardi, A. Leonardi, C. Albano // *Medical Hypotheses*. – 2008. – Vol. 70, №4. – P. 876-879.
  8. Montepietra S. Myocardial infarction following convulsive and nonconvulsive seizures / S. Montepietra, L. Cattaneo, F. Granella // *Seizure*. – 2009. – Vol. 18, № 5. – P. 379-381.
  9. Nilsen K.B. Is elevated pre-ictal heart rate associated with secondary generalization in partial epilepsy? / K.B. Nilsen, M. Haram, S. Tangedal // *Seizure*. – 2010. – Vol. 19, № 5. – P. 291-295.
  10. Pintor M. Levels of biogenic amines, their metabolites, and tyrosine hydroxylase activity in the human epileptic temporal cortex / M. Pintor, I.N. Mefford, I. Hutter // *Synapse*. – 1990. – Vol. 5, № 2. – P. 152-156.
  11. Tigarán S. Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients / S. Tigarán, H. Mølgaard, M. Dam // *Neurology*. – 2003. – Vol. 60, №3. – P. 492-495.

#### IMPACT OF CHRONIC HEART FAILURE IN THE MANIFESTATION OF SEIZURE READINESS AND ITS ASSOCIATION WITH RESISTANCE TO HYPOXIA

*M.L. Mamalyga*

**Chronic heart failure (CHF) modulates the activity of monoaminergic (MA-) systems and increases seizure readiness, and the severity of seizure depends on the individual resistance of the organism to oxygen deficiency. Increasing seizure readiness, and reduction of monoamines in postictal period at high and low resistance of the animals with CHF gives reason to believe that the activity of MA-ergic system may be a factor limiting the implementation of compensatory capacities in heart failure. Postictal period against the background of heart failure is characterized by the marked reduction in aminergic tone in the brain regions studied low resistance of the animals that are likely to acquire pathogenetic importance and can be the basis for the occurrence of repeated seizures.**

*Key words:* monoamines, chronic heart failure, brain, seizures.

Мамалыга Максим Леонидович – канд. биол. наук, докторант кафедры анатомии и физиологии человека и животных Московского педагогического государственного университета.

E-mail: mamalyga83@mail.ru.