

## ВЛИЯНИЕ БЕТАГИСТИНА НА ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МОЗГЕ КРОЛИКОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДЕЙСТВИЯ ОБЩЕЙ ВИБРАЦИИ

Ю. Ю. Шимкус, И. Д. Сапегин<sup>1</sup>

В острых экспериментах на бодрствующих кроликах изучено защитное действие центрального селективного блокатора  $H_3$ -гистаминовых рецепторов бетагистина (2 мг/кг внутривенно) в отношении гистологических изменений в прецентральной и постцентральной извилинах, а также височной доле коры большого мозга, таламусе, гипоталамусе и мозжечке, возникающих при моделировании действия общей широкополосной вибрации. Бетагистин уменьшает вызванные вибрацией отёчно-дистрофические изменения в нейронах и ответную глиальную реакцию, но не устраняет отёк в околососудистых пространствах. Указанный эффект может быть связан с улучшением кровоснабжения в результате сосудорасширяющего действия, а также с уменьшением потребления кислорода за счет вестибулопротекторного эффекта.

**Ключевые слова:** вибрация; головной мозг; гистологические изменения; антигистаминные средства; бетагистин

### ВВЕДЕНИЕ

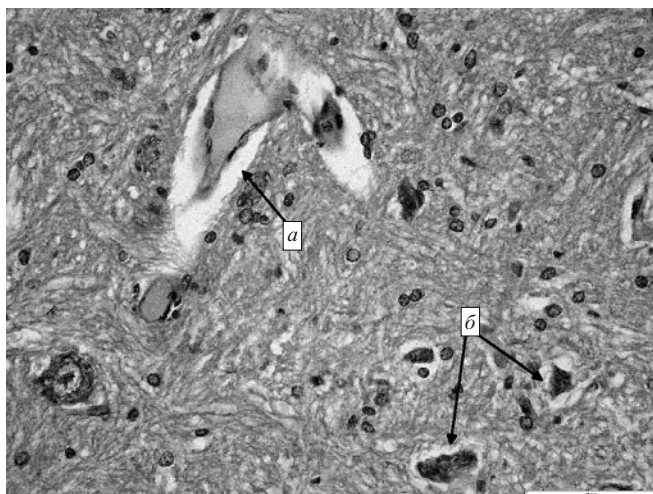
Для общей вибрации, в отличие от местной, характерно снижение трудоспособности непосредственно в момент ее действия. В первую очередь снижается умственная работоспособность, нарушается зрение, возникают вестибулярные расстройства и другие негативные изменения со стороны ЦНС. Причиной этих расстройств является стойкий спазм сосудов и замедление мозгового кровотока, ведущие к развитию гипоксии мозга, дополнительно усиливаемой гиперактивностью нейронов [2, 10, 12 – 14, 16]. Указанные нарушения кровоснабжения, обмена веществ в нейронах, а также прямое повреждающее действие виброускорений на макромолекулы [1] ведут к развитию гистологических изменений. Согласно литературным данным, в структурах головного мозга общая вибрация вызывает рост кровенаполнения, кровоизлияния, отек нейронов и околососудистых пространств, дегенеративные изменения цитоплазмы клеток в виде гиперхромии и тигролиза, а также зернистого распада миелиновых оболочек нервных волокон [19, 20 – 22]. Суживается зона активности астроцитной глии и наблюдается переполнение синапсов везикулами. Нечеткость контуров нейронов сопровождается гипоксическими изменениями [14]. Аналогичные расстройства выявлены в коре мозжечка [8].

Анализ литературы показывает, что миотропные сосудорасширяющие средства не способны устранить возникающие нарушения регуляции кровообращения и для этой цели предлагались ганглиоблокаторы [6]. Средства метаболической коррекции уменьшают гипоксию, но дополнительно усиливают ангиоспазм

[16]. Объяснить эти явления можно с позиций жидкокристаллической теории, которая ставит на первое место непосредственное повреждающее действие виброускорения на макромолекулы – белки, мукополисахариды и т.п. [1]. В результате, с одной стороны, нарушается функция мембран сосудистой стенки, с другой – повреждение миелиновых оболочек мембран ведет к нарушению проведения нервных импульсов [18]. О роли срыва нервной регуляции кровообращения свидетельствует также тот факт, что 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, 17].

Помимо центральных холиноблокаторов и симпатомиметиков вестибулопротекторный эффект при укачивании проявляют антигистаминные средства, например дипразин [3]. 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 селективный  $H_3$ -гистаминоблокатор – бетагистин, являющийся одновременно частичным агонистом  $H_1$ -гистаминовых рецепторов. Такой спектр действия на гистаминовые рецепторы определяет его избирательность в отношении  $H_3$ -рецепторов внутреннего уха и вестибулярных ядер ЦНС и отсутствие седативного эффекта [19]. Кроме того, бетагистин является ингибитором диаминооксидазы – фермента, инактивирующего гистамин. Стабилизируя образующийся в организме гистамин, бетагистин оказывает гистаминоподобное действие [19]. Кроме вестибулопротекторного эффекта препарат вызывает расширение мозговых сосудов и избирательное

<sup>1</sup> ГУ “Крымский государственный медицинский университет имени С. И. Георгиевского” МЗ Украины, UA – 96006, Симферополь, Крым, бульв. Ленина, 5/7.



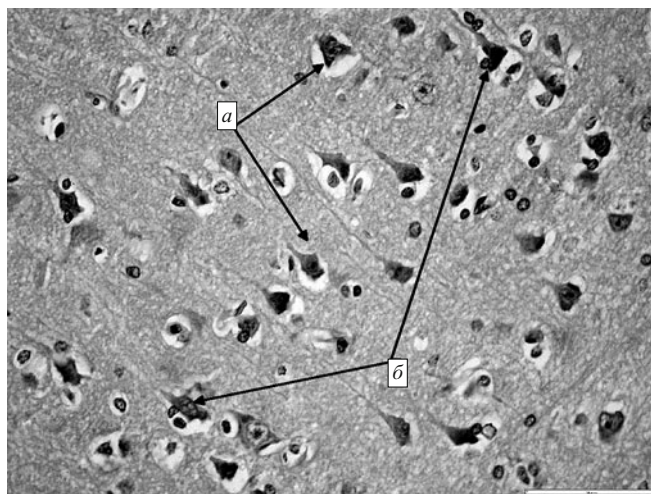
**Рис. 1.** Гипоталамус, общая широкополосная вибрация без применения препаратов. Окраска – гематоксилин + эозин. Линейка – 100 мкм.

*a* – стаз в крупных артериях, периваскулярный отёк; *b* – перичеселлюлярный отёк.

улучшение кровотока в капиллярах внутреннего уха, вертебрально-базиллярной и каротидной системах, что предположительно обусловлено блокированием  $H_3$ -гистаминовых рецепторов и, возможно, воздействием на пресинаптические адренорецепторы [4, 5]. Препарат показал эффективность при вестибулярных расстройствах и нарушениях слуха в клинике [4, 5, 19]. При вибрации он не исследован. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния бетагистина на гистологические изменения в мозге кроликов при моделировании действия общей широкополосной вибрации.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на кроликах породы Шиншилла обоего пола массой 2,5 – 3,5 кг. Общую широкополосную вибрацию (ОШВ) моделировали при помощи сконструированного в нашей лаборатории специального стенда [15]. Бетагистин (препарат вестиво, фирма “Actavis”) в дозе 2 мг/кг вводили в краевую вену уха кролика непосредственно перед началом действия вибрации. Сразу после 8 ч действия вибрации животных забивали путем декапитации. Препараты мозга фиксировали в 10 % нейтральном растворе формалина. Кусочки, содержащие исследуемые структуры, после обезжиривания, удаления излишков фиксатора и уплотнения заливали в парафиновые блоки. Гистологические срезы, нарезанные на микротоме МС-2 толщиной до 10 мкм, окрашивали гематоксилин-эозином и толуидиновым синим по Нисслю [10]. Исследованы следующие структуры мозга: прецентральная извилина лобной доли коры большого мозга, постцентральная извилина лобной доли коры, верхняя, средняя, нижняя извилины и островок височной доли коры, таламус, гипоталамус, кора моз-



**Рис. 2.** Кора большого мозга, постцентральная извилина, общая широкополосная вибрация без применения препаратов. Окраска – гематоксилин + эозин. Линейка – 100 мкм.

*a* – перичеселлюлярный отёк; *b* – сателлитоз.

жечка. Препараты исследовали и фотографировали на цифровом световом микроскопе Olympus CX41.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

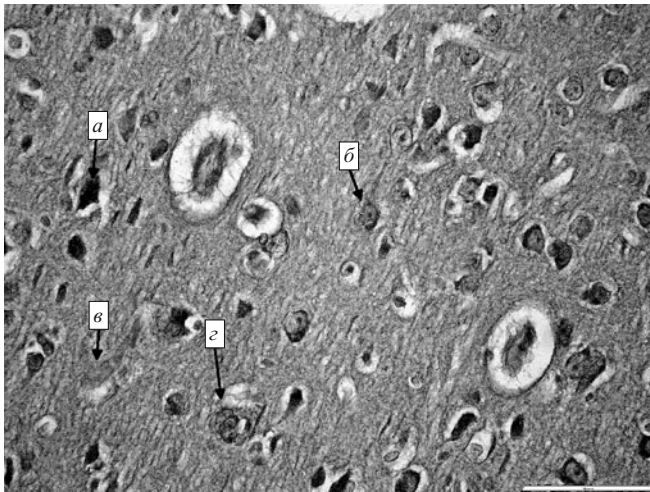
Гистологические изменения при ОШВ без применения препаратов проявляются в виде спазма артериол и стаза форменных элементов в крупных артериях (рис. 1). При этом наблюдается расширение венул с запускованием их просвета. Отмечается отек всех тканей мозга, который наиболее выражен в околососудистых пространствах и вокруг нейронов (рис. 1, 2) вплоть до образования лакун, заполненных отечной жидкостью.

Изменения клеток характеризуются отёчным набуханием, в результате чего их размеры увеличиваются, а контуры сглаживаются и становятся менее четкими, отростки утолщаются (рис. 2). Это проявляется также утолщением стенок сосудов.

При окрашивании по Нисслю наблюдаются гипоксические и дистрофические явления в нейронах в виде смещения хроматофильной субстанции в сторону ядра и её мелкоглыбчатого характера хроматолиза (рис. 3). Кроме того, наблюдается анизохромия нейронов – встречаются как гиперхромные, так и гипохромные нейроны (в том числе, клетки-тени, почти полностью потерявшие тигроидное вещество), рис. 3. При этом ламинарность структур мозга сохранена, но отмечаются изменения взаиморасположения нейронов (нейрональные розетки) и глионейрональных соотношений в виде сателлитоза и фагоцитоза погибших нейронов глиальными элементами (нейронофагии), рис. 2, 3.

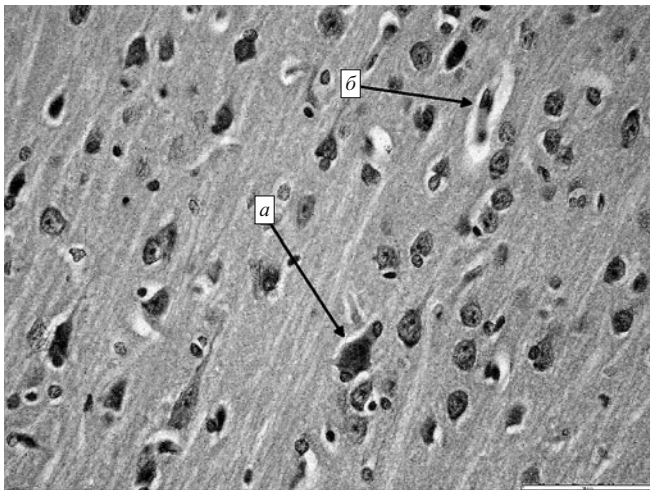
Описанные изменения более выражены в структурах, имеющих более интенсивное кровоснабжение и распределяются следующим образом: кора больших полушарий > мозжечок (преимущественно между зер-





**Рис. 3.** Кора большого мозга, прецентральная извилина, общая широкополосная вибрация без применения препаратов. Окраска по Нисслю. Линейка – 100 мкм.

*a* – гиперхромный сморщенный нейрон; *б* – гипохромный нейрон; *в* – клетка-тень; *г* – нейронофагия.

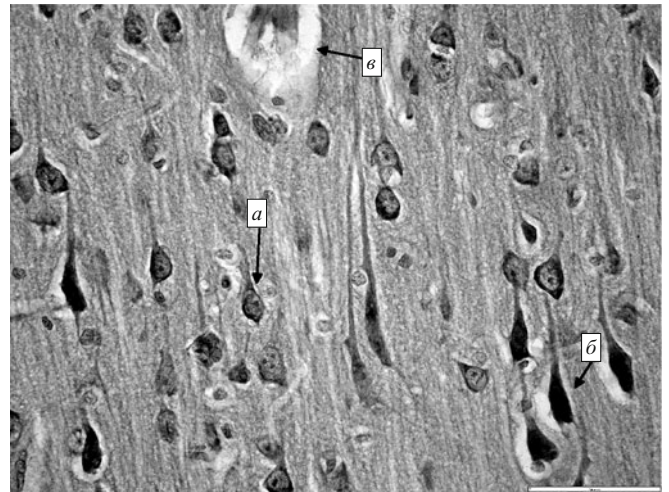


**Рис. 4.** Кора большого мозга, постцентральная извилина, общая широкополосная вибрация + бетагистин. Окраска – гематоксилин + эозин. Линейка – 100 мкм.

*a* – незначительный перичеселлюлярный отёк; *б* – незначительный периваскулярный отёк.

нистым и сетчатым слоями вокруг грушевидных нейронов) > гипоталамус > таламус.

Защитное действие бетагистина при ОШВ проявляется преимущественно в тканях мозга, а периваскулярный отек сохраняется практически на том же уровне, что и при ОШВ без применения препаратов, перичеселлюлярный отек в некоторых полях зрения исчезает практически полностью, в некоторых – сохраняется в значительной степени (рис. 4, 5). Перичеселлюлярный и интрацеллюлярный отеки устраняются в следующем порядке: гипоталамус > таламус > мозжечок > кора большого мозга. Уменьшение отека касается больше нейронной популяции, чем белого вещества. Такая же



**Рис. 5.** Кора большого мозга, прецентральная извилина, общая широкополосная вибрация + бетагистин. Окраска по Нисслю. Линейка – 100 мкм.

*a* – нормохромный нейрон; *б* – гиперхромный нейрон; *в* – периваскулярный отёк.

закономерность наблюдается в отношении окраски по Нисслю – уменьшается анизохромия, сморщенные гиперхромные нейроны и гипохромные клетки встречаются очень редко, клетки-тени отсутствуют, сателлитоз умеренно выражен, нейронофагия практически не встречается.

Таким образом, прямое поражение жидкокристаллических структур эндотелия сосудов [1] и миелиновых оболочек нервов [18] виброускорениями ведет к нарушению регуляции их тонуса. Морфофункциональная гетерогенность мозговых сосудов предусматривает, в частности, разнонаправленную реакцию на раздражения – крупные и среднемозговые артерии традиционно отвечают спазмом, а вены и пиальные артерии – расширением [7]. Вследствие прямого поражения стенок сосудов виброускорениями, свободными радикалами, а также влияния избытка ионов  $\text{HCO}_3^-$  в результате дисциркуляторной гиперкапнии повышается их проницаемость и возникает отёк мозга, который дополнительно усиливает гипоксию. Всё это вызывает дистрофические изменения в нейронах и защитную глиальную реакцию.

Положительный эффект бетагистина обусловлен, с одной стороны, улучшением кровообращения за счет сосудорасширяющего действия [4, 5], с другой – уменьшением потребления кислорода за счет вестибулопротекторного действия [19]. Как следствие, уменьшаются отёк, гипоксические изменения в нейронах и ответная глиальная реакция.

## ВЫВОДЫ

1. Гистологическая картина в головном мозге кроликов через 8 ч действия общей широкополосной вибрации характеризуется спазмом сосудов и отечно-дистрофическими изменениями, сопровождающимися ги-

белью отдельных нейронов, развитием глиальной реакции и нейронофагии.

2. Бетагистин уменьшает вызванные вибрацией изменения в нейронах и межклеточный отёк, но не устраняет отёк в околососудистых пространствах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. С. Айзенштадт, Н. П. Карханин, М. С. Есин, А. В. Каршиников, *Гиг. труда*, № 6, 41 – 43 (1986).
2. М. М. Асадулаев, *Гиг. труда*, № 9, 39 – 41 (1985).
3. А. И. Бекетов, Н. А. Скоромный, *Фармакол. и токсикол.*, **46**(4), 29 – 33 (1983).
4. Н. В. Верещагин, *Неврология*, **5**(2), 37 – 41 (2003).
5. О. В. Веселаго, *Русск. мед. журн.*, № 20, 1308 – 1310 (2009).
6. Вибрационная патология у горнорабочих при открытых способах добычи полезных ископаемых (условия труда, клиника, лечение, экспертиза трудоспособности и профилактики). *Методические рекомендации* (утв. Минздравом РСФСР 1.04.1977).
7. И. Т. Демченко, *Кровоснабжение бодрствующего мозга*, Наука, Ленинград (1983).
8. И. И. Ильин, Б. А. Насибуллин, В. А. Жеребитский, *Арх. анат., гистол. и эмбриол.*, **100**(2), 9 – 15 (1991).
9. Г. Н. Лагутина, *Гиг. труда*, № 7, 25 – 28 (1985).
10. Г. А. Меркулов, *Курс патологистологической техники*, Медицина, Ленинград (1969).
11. С. М. Минасян, О. Г. Баклаваджян, С. Г. Саакян, *Гиг. труда и проф. забол.*, № 12, 22 – 26 (1989).
12. С. М. Минасян и др., *Гиг. и сан.*, № 2, 14 – 16 (1990).
13. С. М. Минасян, С. Г. Саакян, И. И. Адамян, *Гиг. труда*, № 11, 28 – 30 (1991).
14. Б. А. Насибуллин, *Морфология*, **107** (7 – 12), 53 – 62 (1994).
15. И. Д. Сапегин, *Труды Крым. гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского*, **35**(1), 264 – 271 (1999).
16. И. Д. Сапегин, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 2, 35 – 37 (2001).
17. І. Д. Сапегін, *Порівняльна оцінка впливу скополаміну та ефедрину на кровопостачання, кисневий та водно-електролітний баланс мозку при моделюванні дії загальної вібрації*, Ліки, № 5 – 6, 24 – 27 (2001).
18. G. Ayala, P. Carmona, M. de Cozar, J. Monreal, *Eur. Biophys. J.*, **14** (4), 219 – 225 (1987).
19. C. Della Pepa, G. Guidetti, M. Eandi, *Acta Otorhinolaryngol. Ital.*, **26**(4), 208 – 215 (2006).
20. I. Galasinska-Pomykol, M. Sopek, H. Zalewska, *Med. Pr. L.*, **37**(4), 209 – 215 (1986).
21. S. T. Ho, H. S. Yu, *Brit. J. Industr. Med.*, **46**(3), 157 – 164 (1989).
22. M. Sopek, I. Galasinska-Pomykol, L. Finkiewicz-Murawiejska, H. Zalewska, *Med. Pr.*, **34**(5 – 6), 361 – 367 (1983).

Поступила 18.02.13

## THE EFFECT OF BETAHISTINE ON HISTOLOGICAL CHANGES IN RABBIT BRAIN IN MODEL OF WHOLE BODY WIDE-FREQUENCY VIBRATION

Yu. Yu. Shimkus and I. D. Sapegin

SI "Krymsky State Medical University named after S. I. Georgievskiy" Ministry of Health of Ukraine, UA-96006, Simferopol, Ukraine

In acute experiments in conscious rabbits was studied protective action of selective blocker of histamine H<sub>3</sub>-receptor betahistine (2mg/kg i/v) against histological changes in precentral and postcentral gyrus, as well as in temporal lobe of cerebral cortex, thalamus, hypothalamus, and cerebellum, arising in case of modeling of whole body wide-frequency vibration. Betahistine attenuates edematous and degenerative changes in neurons and reciprocal glial reaction, caused by vibration, but does not eliminate edema in perivascular spaces. This effect may be related to the improvement of blood supply as a result of vasodilatory action and decrease of oxygen consumption via vestibuloprotective effect.

**Keywords:** vibration; brain; histological changes; antihistamines; betahistine