

# ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

## УСИЛЕНИЕ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ИШЕМИЗИРОВАННОГО МОЗГА ПОД ВЛИЯНИЕМ АФОБАЗОЛА

И. В. Силкина, В. В. Александрин, Т. С. Ганьшина, С. Б. Середенин, Р. С. Мирзоян<sup>1</sup>

В опытах на крысах и кошках изучено влияние селективного анксиолитика афобазола на мозговое кровообращение. Афобазол в дозе 5 мг/кг вызывает более выраженное усиление мозгового кровотока у крыс, перенесших глобальную преходящую ишемию, по сравнению с интактными животными. Ишемию вызвали окклюзией обеих общих сонных артерий в течение 10 мин с одновременным снижением уровня артериального давления до 40–50 мм рт. ст. методом кровопускания. Показано также, что афобазол значительно повышает выживаемость крыс в условиях ишемии мозга, вызванной перевязкой обеих общих сонных артерий, что свидетельствует о его нейротекторной активности. По-видимому, способность афобазола значительно улучшать кровоснабжение ишемизированного мозга играет существенную роль в реализации его нейротекторного эффекта.

**Ключевые слова:** афобазол, мозговое кровообращение, микроциркуляция, глобальная преходящая ишемия

### ВВЕДЕНИЕ

Афобазол (2-[2-(морфолино)этилтио]-5-этоксibenзимидазола дигидрохлорид) – оригинальный селективный анксиолитик, разработанный в НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН [1]. Препарат обладает анксиолитическим действием, избирательно влияя на определенный фенотип эмоционально-стрессовой реакции, не оказывая противосудорожного, седативного, миорелаксантного эффектов и отрицательного влияния на память. Этим он принципиально отличается от типичных бензодиазепиновых транквилизаторов.

Показано, что афобазол в опытах *in vitro* инактивирует свободные радикалы. В опытах *ex vivo* у животных с выраженной реакцией страха препарат предотвращает снижение ГАМК-бензодиазепиновой рецепции в нейрональных мембранах и восстанавливает чувствительность мембран к ГАМК и ионам  $Ca^{2+}$ , что способствует усилению ГАМК-трансмиссии [2–4].

На модели локального ишемического поражения, вызванного перевязкой средней мозговой артерии, выявлено нейротекторное действие афобазола, проявляющееся в способности препарата препятствовать развитию патоморфологических изменений ткани мозга, как при предварительном, так и при лечебном применении препарата [5, 6].

Целью исследования явилось изучение влияния афобазола на локальный и региональный мозговой кровоток у интактных животных и в условиях глобальной преходящей ишемии.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на 46 белых беспородных крысах массой 250–300 г под общей анестезией (хлоралгидрат 400 мг/кг внутривентриально) и на 5 кошках массой 3–4 кг под общей анестезией (уретан 500 мг/кг и хлоралоза 50 мг/кг внутривенно).

Для регистрации локального мозгового кровотока (ЛМК) крыс закрепляли в стереотаксисе и в теменной кости бором просверливали отверстие диаметром 1,5 мм до поверхности твердой мозговой оболочки, которая сохранялась интактной. ЛМК регистрировали с помощью лазерного доплеровского флоуметра ALF-21 фирмы “Transonic Systems Inc.” (США). Для этой цели игольчатый датчик флоуметра диаметром 0,8 мм устанавливали на теменной области коры головного мозга с помощью микроманипулятора и коромысла.

Приток крови в мозг регистрировали у кошек и крыс в системе сонных артерий с помощью ультразвукового флоуметра T106 фирмы “Transonic Systems Inc.” (США). Датчик устанавливали на общей сонной артерии животных: у крыс после перевязки ее наружной ветви, а у кошек перевязывали все артерии, питающие экстракраниальные ткани, а именно, каудальную и краниальную артерии, мышечные ветви, затылочную, язычную, наружную челюстную, большую ушную, поверхностную височную и нижнюю зубную артерии. Для регистрации артериального давления и введения препарата бедренные вена и артерия отпрепарировали и канюлировали силиконовыми катетерами. Катетер вводили в бедренную артерию до уровня наружной подвздошной артерии. Уровень артериаль-

<sup>1</sup> ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

ного давления регистрировали с помощью электромагнетометра ВРР-01 Experimetria (Венгрия). Глобальную преходящую ишемию у крыс вызывали окклюзией обеих общих сонных артерий в течение 10 мин с одновременным снижением уровня артериального давления до 40 – 50 мм рт. ст. методом кровопускания.

В отдельной серии опытов исследовали влияние препарата на выживаемость крыс в условиях ишемии головного мозга, вызванной перевязкой обеих сонных артерий.

Афобазол вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг. Данные обрабатывали статистически с помощью *t*-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что афобазол вызывает усиление притока крови в головной мозг крыс ( $n = 16$ ) по внутренней сонной артерии в среднем на  $11,0 \pm 2,4$  % (табл. 1). В большинстве опытов под влиянием препарата наблюдались двухфазные изменения мозгового кровотока: сразу же после введения препарата у 14 животных регистрировалось резкое кратковременное (1 – 3 мин) снижение кровотока, а затем увеличение практически у всех крыс ( $n = 15$ ). У большинства крыс ( $n = 9$ ) в течение 5 – 15 мин наблюдалось увеличение кровотока, у остальных животных длительность эффекта составляла 30 – 60 мин. В одном опыте было зарегистрировано снижение мозгового кровотока.

Сразу же после введения афобазола уровень артериального давления кратковременно снижался в среднем на  $33,0 \pm 2,6$  %, что, возможно, определяло первоначальное снижение уровня регионального мозгового кровотока. Затем наблюдалось повышение артериального

давления, которое у большинства крыс ( $n = 9$ ) не достигло первоначального уровня.

В опытах на кошках афобазол вызывал увеличение мозгового кровотока в системе сонных артерий в среднем на  $15,0 \pm 1,1$  % в течение 10 мин. Уровень артериального давления при этом понижался в среднем на  $8,0 \pm 1,6$  % в течение 1 – 2 мин и затем восстанавливался до исходной величины.

В отдельной серии экспериментов изучали влияние афобазола на микроциркуляцию (ЛМК) в коре головного мозга крыс ( $n = 20$ ). У большинства крыс ( $n = 16$ ) после введения афобазола наблюдалось увеличение ЛМК в среднем на  $19,4 \pm 2,9$  % (табл. 2). В двух опытах повышение кровотока было более значительным. В большинстве опытов ( $n = 17$ ) длительность цереброваскулярного эффекта составляла 10 – 15 мин эксперимента. У 9 крыс наблюдалось повторное повышение уровня кровотока с 30 – 40 мин после введения препарата. Следует отметить, что у 6 крыс было отмечено первоначальное кратковременное снижение кровотока, который затем восстанавливался и в большинстве опытов превысил исходный уровень.

На уровень артериального давления введение афобазола оказывало неоднозначное действие: так у 10 крыс он вызвал снижение артериального давления на  $20,6 \pm 4,9$  %, у 6 — после введения было обнаружено увеличение артериального давления на 37 %, у 4 — уровень артериального давления оставался постоянным в течение 30 – 40 мин после введения афобазола. Необходимо отметить, что повышение артериального давления наиболее часто наблюдается в опытах с первоначально низким его уровнем.

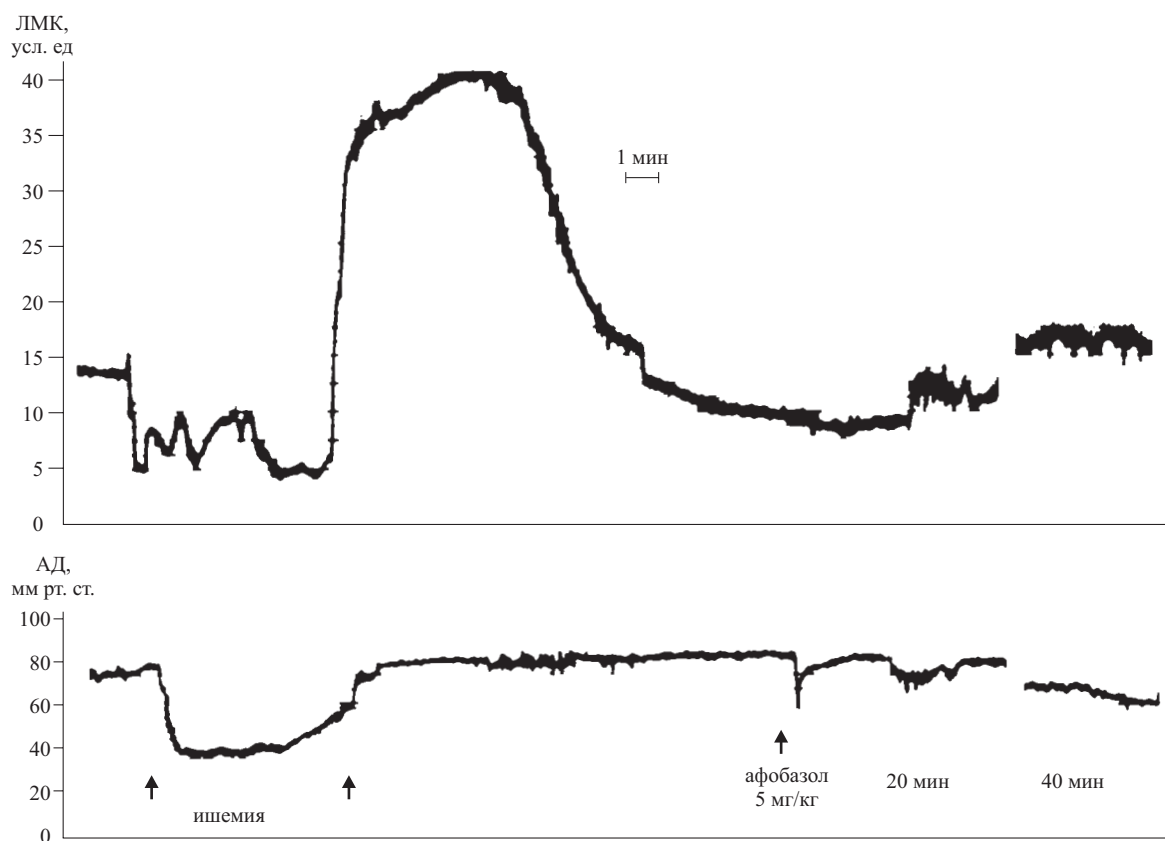
В специальной серии опытов исследовали влияние афобазола на ЛМК у крыс перенесших глобальную

Таблица 1. Влияние афобазола на приток крови в мозг по внутренней сонной артерии (МК) у интактных крыс (в усл. ед.)

№ опыта	МК до введения	МК после введения	% изменений
1	4,5	4,6	2
2	6,2	6,6	6
3	5,3	5,7	8
4	7,3	8,8	21
5	7,7	9,0	10
6	5,7	6,2	9
7	5,3	5,6	6
8	9,0	9,6	7
9	6,5	6,9	6
10	5,8	7,7	33
11	8,3	8,5	2
12	8,6	10,0	16
13	3,7	3,9	5
14	7,8	8,5	9
15	5,1	6,6	29
			$11 \pm 2,4$

Таблица 2. Влияние афобазола на микроциркуляцию (ЛМК) в коре головного мозга интактных крыс (в усл. ед.)

№ опыта	ЛМК до введения	ЛМК после введения	% изменений
1	17	23	35
2	26	27	4
3	33	47	42
4	55	58	5
5	49	55	12
6	93	100	8
7	86	103	20
8	46	54	17
9	53	65	23
10	91	101	11
11	67	89	33
12	22	25,6	16
13	30	35	17
14	56	77	36
15	38	42	11
16	41	49	20
			$19,4 \pm 2,9$



**Рис. 1.** Влияние афобазола на локальный мозговой кровоток у крысы, перенесшей глобальную преходящую ишемию головного мозга.

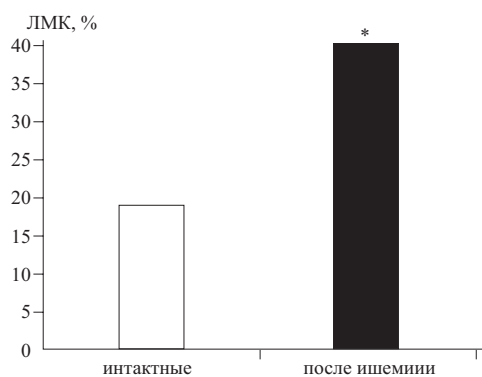
Сверху вниз: отметка времени — 1 мин., локальный мозговой кровоток (ЛМК, усл. ед.), артериальное давление в бедренной артерии (АД, мм рт. ст.). Стрелки — отметка окклюзии общих сонных артерий и кровопускание, отметка введения препарата.

преходящую ишемию головного мозга (рис. 1). Было обнаружено значительно более выраженное повышение уровня ЛМК у ишемизированных крыс, в сравнении с интактными животными (рис. 2). Опыты показали, что препарат, введенный через 30 мин после ишемии в большинстве экспериментов (7 из 10), вызывал значительное увеличение ЛМК в среднем на  $40 \pm 9,3$  % (табл. 3). Цереброваскулярный эффект препарата наблюдался у одних животных на 10-й минуте

после его введения, в других на 20-й, а иногда на 40 и 60-й минутах.

Изменение артериального давления под влиянием афобазола в условиях ишемии также не отличалось однородностью: в трех опытах оно понижалось на 17 %, в трех — не изменялось, в двух опытах повышалось в среднем на 22 %.

Для оценки нейропротекторного эффекта афобазола исследовали влияние препарата на выживаемость крыс в условиях ишемии, вызванной перевязкой об-



**Рис. 2.** Влияние афобазола на локальный мозговой кровоток (ЛМК) у интактных крыс в сравнении с животными, перенесшими глобальную преходящую ишемию (\* —  $p < 0,01$ ).

**Таблица 3.** Влияние афобазола на локальный мозговой кровоток (ЛМК) в условиях глобальной преходящей ишемии мозга (в усл. ед.)

№ опыта	ЛМК после ишемии	ЛМК после введения афобазола	% изменений
1	18	31	72
2	11	13	18
3	8	11	38
4	6	10	67
5	11	13	18
6	16	25	56
7	28	32	14
			$40 \pm 9,3$

щих сонных артерий. Эксперименты показали, что афобазол, введенный внутривенно в дозе 5 мг/кг за 30 мин до перевязки общих сонных артерий, значительно повышает выживаемость животных. Если в контроле в результате ишемии мозга погибло 30 % крыс, то под влиянием афобазола выжили все животные.

Таким образом, проведенные эксперименты показали, что афобазол вызывает увеличение мозгового кровотока, которое в большей степени выражено у крыс, перенесших глобальную преходящую ишемию мозга. На уровень артериального давления препарат оказывал неоднозначное действие. Полученные данные о способности афобазола повышать выживаемость животных в условиях ишемии, вызванной окклюзией общих сонных артерий, согласуются с результатами исследований М. Г. Баласаян, свидетельствующими о нейропротекторной активности препарата [5, 6]. Можно полагать, что в реализации нейропротекторного эффекта афобазола существенную роль играет цереброваскулярный компонент его действия.

## ВЫВОДЫ

1. Афобазол в большинстве опытов вызывает увеличение локального и регионарного мозгового кровотока у интактных животных.

2. Цереброваскулярный эффект афобазола значительно возрастает в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга.

3. Афобазол при предварительном введении существенно повышает выживаемость животных при ишемии головного мозга, вызванной перевязкой общих сонных артерий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. А. Бледнов, С. Б. Середенин, В. Л. Савельев и др., Патент РФ № 2061686, Москва (1996).
2. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(5), 4 – 17 (2002).
3. Г. Г. Незнамов, С. А. Сюняков, Д. В. Чумаков, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(2), 15 – 19 (2001).
4. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Г. Г. Незнамов и др., *Вестн. РАМН*, № 11, 3 – 9 (1998).
5. Баласаян М. Г. *Тезисы докладов 2-го съезда Российского научного общества фармакологов, “Фундаментальные проблемы фармакологии”*, 1, Москва (2003), с. 57.
6. М. Г. Баласаян, Автореф. дис. докт. фарм. наук, Ереван (2003).

Поступила 22.03.04

## AFOBAZOLE INCREASES CEREBRAL BLOOD FLOW IN RATS WITH GLOBAL BRAIN ISCHEMIA

I. V. Silkina, V. V. Aleksandrin, T. S. Gan'shina, S. B. Seredenin and R. S. Mirzoyan

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia

The selective anxiolytic drug afobazole administered in a dose of 5 mg/kg increased the cerebral blood flow in rats. The effect was more pronounced in rats with global reversible cerebral ischemia than in intact animals. The ischemia model was caused by occlusion of both common carotid arteries for 120 min with simultaneous reduction of the arterial pressure to 40 – 50 mm Hg through blood-letting. Afobazole also significantly increased the survival of rats with cerebral ischemia model caused by ligation of both common carotid arteries, which was evidence of the neuroprotector activity. Apparently, the ability of afobazole to improve the cerebral blood flow in ischemized rat brain is an important factor in realization of the neuroprotector activity