

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПИРОГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ В СОЧЕТАНИИ С ПИРРОЛИДОНОМ

Е. В. Луньшина¹, Т. С. Ганьшина¹, Л. М. Макарова², В. Е. Погорелый², Р. С. Мирзоян¹

Исследовано влияние новой лекарственной композиции, содержащей пироглутаминовую кислоту и пирролидон, на мозговое кровообращение у крыс в условиях глобальной преходящей ишемии мозга и при ишемическом поражении мозга, вызванном гравитационными перегрузками. Показано, что композиция усиливает кровоснабжение мозга после глобального ишемического поражения в значительно большей степени по сравнению с интактными крысами. Установлено также, что пироглутаминовая кислота в сочетании с пирролидоном при предварительном введении в 2 – 2,5 раза повышает выживаемость крыс при моделировании ишемии мозга радиальными гравитационными перегрузками. Полученные данные свидетельствуют о существенном нейропротекторном эффекте указанной лекарственной композиции.

Ключевые слова: пироглутаминовая кислота, пирролидон, мозговое кровообращение, глобальная преходящая ишемия мозга, ишемия мозга при гравитационных перегрузках

ВВЕДЕНИЕ

Ранее мы установили, что лекарственная композиция, содержащая пироглутаминовую кислоту и пирролидон, улучшает кровоснабжение мозга у интактных крыс и кошек [2]. Показано также, что сочетанное применение пироглутаминовой кислоты и пирролидона защищает мозг от повреждающего воздействия локальной ишемии мозга, вызванной окклюзией средней мозговой артерии у крыс. Это выражалось в устранении неврологического дефицита и повышения продуктов перекисного окисления липидов, а также в предупреждении структурных поражений мозга [3 – 5].

Целью настоящего исследования явилось изучение нейропротекторных эффектов лекарственной композиции, содержащей пироглутаминовую кислоту и пирролидон, в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга и ишемического поражения мозга, вызванного гравитационными перегрузками.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на 8 крысах массой 250 – 300 г под общей анестезией (хлоралгидрат 400 мг/кг внутривенно) и 36 бодрствующих крысах.

Глобальную преходящую ишемию вызывали у крыс под общей анестезией окклюзией обеих сонных артерий с одновременным снижением артериального давления до 40 мм рт.ст. методом кровопускания. Через

15 мин зажимы с обеих сонных артерий удаляли и кровь реинфузировали.

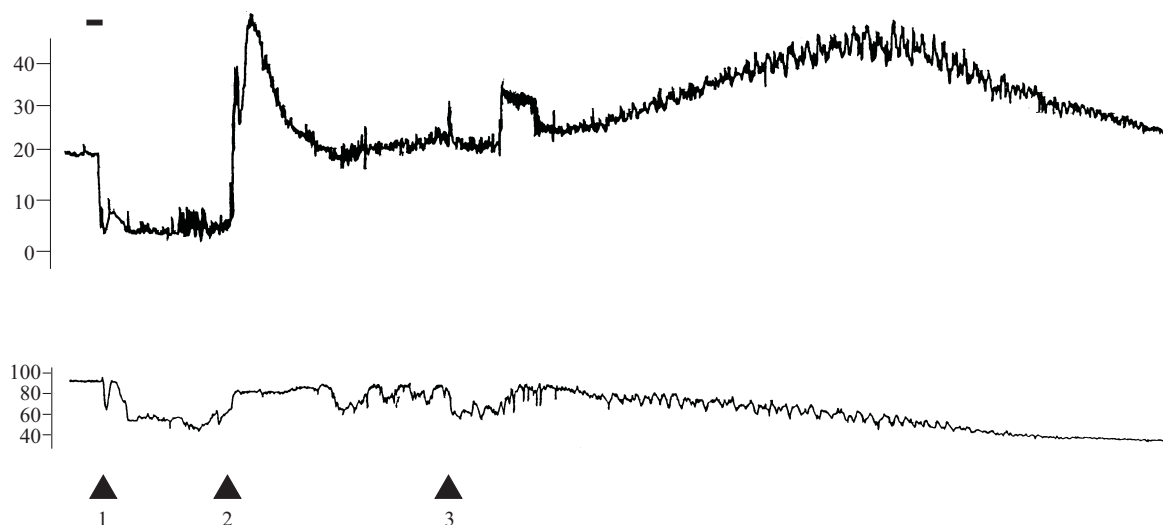
Регистрацию локального кровотока проводили в теменной области головного мозга крыс с помощью лазерного доплеровского флоуметра ALF-21 фирмы “Transonic System Inc.” (США). Для этой цели игольчатый датчик флоуметра диаметром 0,8 мм устанавливали на теменной области коры большого мозга с помощью микроманипулятора и коромысла. Одновременно в бедренной артерии регистрировали артериальное давление электроманометром “BPR-01 Experimetria” (Венгрия).

В специальной серии опытов исследовали влияние лекарственной композиции, содержащей пироглутаминовую кислоту и пирролидон, на выживаемость крыс в условиях гравитационных перегрузок [1]. Бодрствующих крыс помещали в специальные контейнеры центрифуги в краниокаудальном направлении от носительно вектора ускорений, величина которого составляла 140 об/мин в течение 12 мин. Скорость нарастания перегрузок составляла 40 – 50 с. При краниокаудальном векторе ускорений (положительное радиальное ускорение) происходит перемещение крови в каудальном направлении и в результате резкого и значительного снижения перфузионного давления во всех сосудах головы развивается ишемия мозга. Объективным показателем ишемии при указанных гравитационных перегрузках является снижение артериального давления в сонных артериях до нулевого уровня.

Лекарственную композицию, содержащую пироглутаминовую кислоту и пирролидон, вводили внутривенно в дозе 80 мг/кг или внутривенно в дозах 20

¹ Лаборатория фармакологии цереброваскулярных расстройств (руководитель — проф. Р. С. Мирзоян) ГУ НИИ фармакологии РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

² Кафедра фармакологии (зав. — проф. М. Н. Ивашев) Пятигорской фармацевтической академии, Пятигорск.



Влияние лекарственной композиции, содержащей пироглутаминовую кислоту и пирролидон, на кровоток в коре головного мозга и артериальное давление у крысы после глобальной преходящей ишемии мозга.

Сверху вниз: отметка времени — 1 мин; кровоток в усл.ед.; артериальное давление в бедренной артерии в мм рт.ст. 1 — окклюзия общих сонных артерий и кровопускание, 2 — снятие зажимов и реинфузия крови, 3 — введение композиции.

и 200 мг/кг. Данные обрабатывали статистически с помощью *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что лекарственная композиция, содержащая пироглутаминовую кислоту и пирролидон в соотношении 1:1, вызывает значительное улучшение состояния микроциркуляции в коре большого мозга у крыс через 20 – 30 мин после глобального преходящего ишемического поражения мозга. Увеличение локального мозгового кровотока под влиянием указанной лекарственной композиции в дозе 80 мг/кг составляет в среднем $52 \pm 12,7\%$ ($19 \div 85$) ($n = 6$). В 3 из 6 опытов эффект развивался в течение первых 5 мин после введения препарата. В остальных опытах максимальное увеличение кровотока под влиянием композиции наблюдалось через 20 – 60 мин после ее введения (таблица, рисунок). Одновременно с усилением кровоснабжения мозга под влиянием указанной лекарственной композиции отмечали разнонаправленные изменения уровня артериального давления. В большинстве опытов (в 4 из 6) композиция вызывала увеличение артериального давления в среднем на 38%. В остальных опытах артериальное давление понижалось в среднем на 33%. При сопоставлении изменений состояния микроциркуляции и уровня артериального давления под влиянием лекарственной композиции не выявили связи между указанными параметрами. Это свидетельствует о том, что усиление кровоснабжения мозга под влиянием композиции обусловлено ее непосредственным влиянием на тонус мозговых сосудов, а не связано с изменениями перфузионного давления.

Следует отметить, что цереброваскулярные эффекты композиции в условиях глобальной ишемии выражены в значительно большей степени по сравнению с

интактными животными. Так, если у животных после ишемического поражения мозговой кровотока под влиянием композиции возрастал на $52 \pm 12,7\%$, то у интактных увеличение кровотока от той же дозы композиции составил $26 \pm 6,3\%$ (разница статистически значима при $p < 0,05$). Следовательно, лекарственная композиция оказывает более выраженное улучшение кровоснабжения мозга в условиях ишемии мозга, что вносит существенный вклад в реализацию нейропротекторного эффекта препарата.

В отдельной серии опытов исследовали влияние композиции на состояние животных при моделировании ишемии мозга гравитационными перегрузками. В условиях этой модели в контроле животным внутрибрюшинно до перегрузок вводили физиологический раствор в объеме 0,5 мл. Опыты показали, что после указанных гравитационных перегрузок выжило 25% крыс (3 из 12). В двух последующих группах до гравитационных перегрузок животным внутрибрюшинно вводили лекарственную композицию в дозах 20 и 200 мг/кг. Оказалось, что при использовании лекарст-

Влияние композиции (80 мг/кг) на локальный мозговой кровоток (ЛМК, усл.ед.) после глобальной ишемии мозга

№ опыта	ЛМК		% изменения
	после ишемии	после препарата	
1	60	72	+20
2	10	17	+70
3	13	23	+77
4	16	24	+50
5	27	30	+11
6	23	43	+87
Средние данные			$52,0 \pm 12,7$ ($19 \div 85$)

венной композиции в дозе 20 мг/кг выжило 50% животных (6 из 12). При использовании лекарственной композиции в дозе 200 мг/кг процент выживания крыс возрос до 66,7% (8 из 12). Проведенные опыты показали, что лекарственная композиция обладает выраженными нейропротекторными свойствами и в условиях ишемии, вызванной гравитационными перегрузками.

ВЫВОДЫ

1. Лекарственная композиция, содержащая пироглутаминовую кислоту и пирролидон, вызывает более выраженное увеличение локального мозгового кровотока у крыс с глобальным ишемическим поражением мозга по сравнению с интактными животными.

2. Выявлены нейропротекторные эффекты лекарственной композиции в условиях ишемии мозга, вызванной гравитационными перегрузками.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Гаевый, Л. М. Аджиенко, Л. М. Макарова, А. А. Абдулсалам, *Экспер. и клин. фармакол.*, **63**(3), 63 – 64 (2000).
2. Е. В. Луньшина, Т. С. Ганьшина, Р. С. Мирзоян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(3), 3 – 5 (2002).
3. Р. С. Мирзоян, С. Б. Середенин, В. П. Акопян и др., *Средство для лечения ишемических поражений мозга. Заявка на выдачу патента РФ № 2001106526*, приоритет от 14.03.2001.
4. А. В. Топчян, *Автореф. докт. дисс.*, Москва (1998).
5. A. V. Thopchyan, R. S. Mirzoyan, M. G. Balasanyan et al., *European J. Pharmaceutical Sci.*, **11**, Suppl.1, 117 – 118 (2000).

Поступила 25.03.02

NEUROPROTECTOR EFFECT OF A DRUG COMPOSITION CONTAINING PYROGLUTAMIC ACID AND PYRROLIDONE

E. V. Lun'shina¹, T. S. Gan'shina¹, L. M. Makarova², V. E. Pogorelyi², and R. S. Mirzoyan¹

¹ Laboratory of Pharmacology of Cerebrovascular Disorders, Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya Str. 8, Moscow, 125315 Russia;

² State Pharmaceutical Academy, Pyatigorsk

A new drug composition containing pyroglutamic acid and pyrrolidone produces a significant effect on the cerebral circulation in rats with global recurrent brain ischemia and in a model ischemic state under high radial gravitational overload. In the former case, the new drug increases the blood circulation in rats with the global ischemic damage to a greater extent than in the intact control group. Pretreatment with the pyroglutamic acid – pyrrolidone composition produced a 2 – 2.5-fold increase in the survival of rats in the ischemic state caused by the radial gravitational overload. The data obtained show evidence of a substantial neuroprotector action of the new drug composition.