

# ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

## ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЭФФЕКТОВ КОНЬЮГАТА ГАМК С ДОКОЗАГЕКСАЕНОИЛДОФАМИНОМ ПРИ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ МОЗГА И СЕРДЦА

Р. С. Мирзоян<sup>1</sup>, Т. С. Ганьшина<sup>1</sup>, Н. А. Хайлов<sup>1</sup>, И. Н. Курдюмов<sup>1</sup>,  
М. А. Лебедева<sup>1</sup>, Н. М. Грецкая<sup>2</sup>, В. В. Безуглов<sup>2</sup>

В опытах на крысах показано, что конъюгат ГАМК с докозагексаеноилдофамином в условиях глобальной преходящей ишемии мозга, экспериментального инфаркта миокарда и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца увеличивает локальный мозговой кровоток и не оказывает влияние на кровоснабжение мозга интактных животных. Цереброваскулярный эффект соединения при экспериментальной патологии обусловлен его непосредственным влиянием на тонус сосудов мозга, так как при этом отсутствуют существенные изменения артериального давления. У животных в условиях сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца бикикуллин устраняет цереброваскулярный эффект конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином, что указывает на участие ГАМК-ергических механизмов в реализации его действия на тонус сосудов мозга.

**Ключевые слова:** конъюгат ГАМК с докозагексаеноилдофамином, мозговое кровообращение, глобальная преходящая ишемия мозга, экспериментальный инфаркт миокарда, сочетанная сосудистая патология мозга и сердца

### ВВЕДЕНИЕ

Сосудистые заболевания мозга ишемической природы относятся к социально-медицинским проблемам, так как занимают ведущее место среди основных причин смертности и инвалидности населения [8, 9]. Особое внимание привлекает сочетанная сосудистая патология мозга и сердца, которая встречается нередко, рассматривается как осложнение инсульта или инфаркта миокарда, а летальность больных при этом повышается в 2–4 раза по сравнению со смертностью при раздельной сосудистой патологии [10, 11, 13, 15]. Проведенное нами ранее сравнительное изучение цереброваскулярной активности нимодипина, афобазола, мексидола и конъюгата ГАМК с арахидоновой кислотой позволило выявить существенные различия в эффектах этих веществ как у интактных животных, так и в условиях раздельной и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца [1, 2, 5, 6].

В соответствии с этим целью настоящей работы явилось сравнительное изучение цереброваскулярной активности конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином у животных интактных, в условиях глобальной преходящей ишемии мозга, экспериментального ин-

фаркта миокарда и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

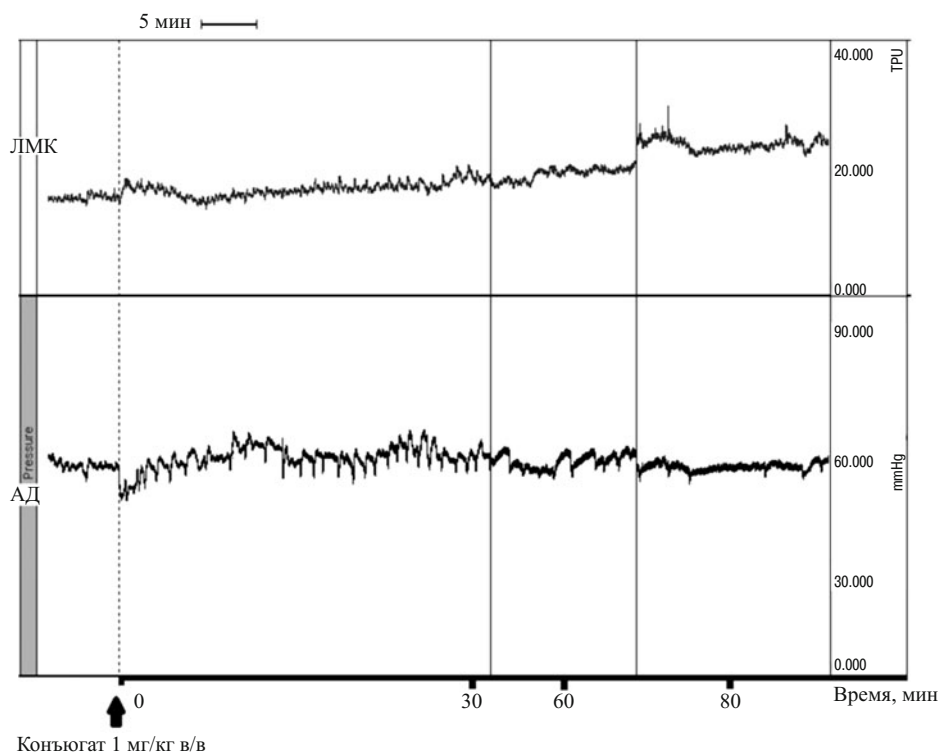
Опыты выполнены на 50 наркотизированных (уретан, 1,3 г/кг, внутривенно) нелинейных крысах-самцах массой 180–400 г.

Состояние мозгового кровообращения у животных оценивали с помощью методики лазерной доплеровской флоуметрии. Для регистрации локального мозгового кровотока в теменной области коры большого мозга крыс использовали флоуметр ALF-21 фирмы “Transonic System Inc.” (США), игольчатый датчик которого диаметром 0,8 мм устанавливали на теменной области коры с помощью микроманипулятора и коромысла. Одновременно регистрировали изменения артериального давления через предварительно введенный в бедренную артерию полиэтиленовый катетер. Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы ВЮРАК (США), соединенном с персональным компьютером.

Глобальную преходящую ишемию у крыс вызывали 10-минутной окклюзией обеих общих сонных артерий с одновременным снижением артериального давления до 40–50 мм рт. ст. методом кровопускания с последующей реинфузией. Исследуемое вещество — конъюгат ГАМК с докозагексаеноилдофамином, синтезированный в лаборатории оксипиринов (зав. — В. В. Безуглов) Института биорганической химии

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение “Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова” РАМН, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8.

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Институт биорганической химии имени Ю. А. Овчинникова и М. М. Шемякина РАН” Москва.



**Рис. 1.** Влияние конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином (1 мг/кг внутривенно) на локальный мозговой кровоток (ЛМК) в коре большого мозга и артериальное давление (АД) у крысы с инфарктом миокарда.

Сверху вниз: отметка времени — 5 мин, локальный мозговой кровоток (усл. ед.), артериальное давление в бедренной артерии (в мм рт. ст.), отметка введения вещества и время (в мин).

имени Ю. А. Овчинникова и М. М. Шемякина РАН вводили через полиэтиленовый катетер в бедренную вену животных.

Экспериментальный инфаркт миокарда вызывали у крыс по [14]. Через трое суток после операции животных наркотизировали (уретан, 1,3 г/кг, внутривенно), с помощью компьютерного электрокардиографа “Полиспектр-8/В” регистрировали ЭКГ. В эксперименты по изучению влияния препарата на мозговое кровообращение брали только тех крыс, у которых во II стандартном отведении ЭКГ наблюдался глубокий зубец Q или комплекс QS. После проведения экспериментов проводили вскрытие животных и констатировали структурные изменения сердечной мышцы, характерные для инфаркта миокарда. Ложнооперированным животным проводили такую же операцию без окклюзии коронарной артерии.

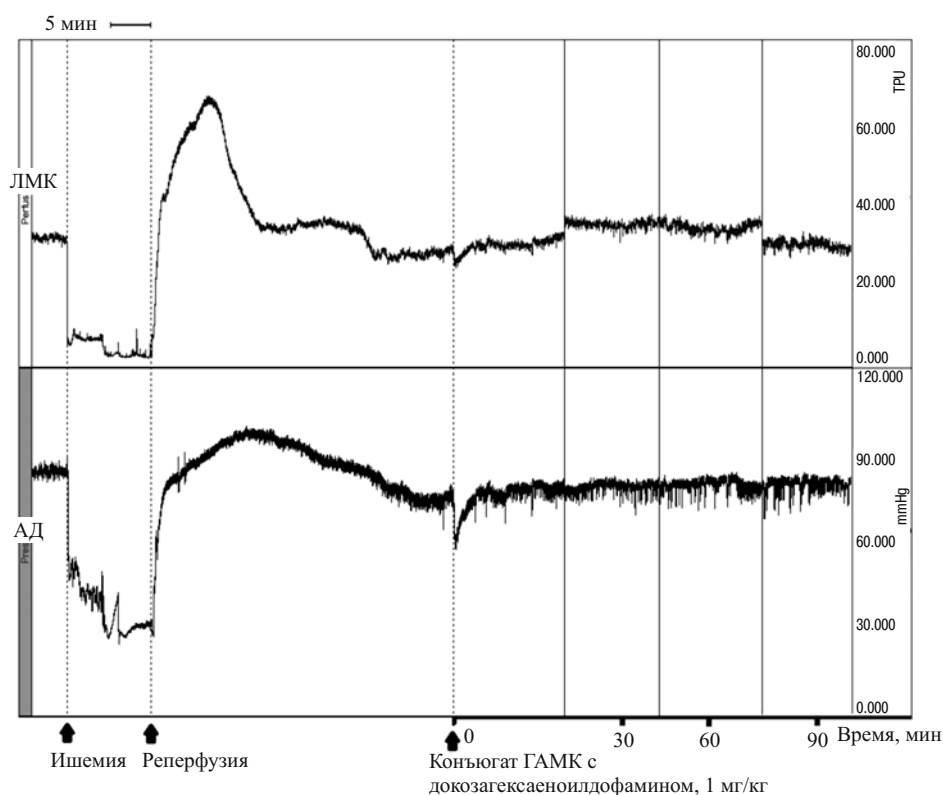
Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistika 8,0 (Statistika Inc., США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. В основном нормальное распределение отсутствовало, поэтому для дальнейшей обработки данных использовали непараметрический метод Уилкоксона для связанных выборок, для несвязанных выборок — критерий Манна-Уитни. Результаты рассматривали как значимые при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Влияние конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином на локальный мозговой кровоток в коре большого мозга у крыс после глобальной преходящей ишемии в сравнении с интактными животными

Ранее нами показано, что конъюгат ГАМК с докозагексаеноилдофамином (ГАМК ДНА-ДА) в дозе 1 мг/кг при внутривенном введении в 5 опытах из 7 вызывает снижение локального мозгового кровотока в коре большого мозга крыс в среднем на 10 % (рис. 3), в 2-х опытах изменений кровотока не наблюдали. Уровень артериального давления у интактных животных под влиянием соединения в 3-х опытах из 7 снижался на 22 %, в 2-х — повышался на 28 % и в 2-х — не претерпевал изменений.

Проведенные опыты на крысах в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга позволили установить, что ГАМК ДНА-ДА в той же дозе сразу после введения вызывает увеличение локального мозгового кровотока в коре мозга крыс. Через 30 мин после введения соединения кровотока в коре увеличивается в среднем на 20 % ( $p < 0,05$ ), а к 60-й минуте — на 31 % ( $n = 10$ ,  $p < 0,05$ ). Цереброваскулярный эффект ГАМК ДНА-ДА продолжается в течение 80–90 мин (рис. 3). На уровень артериального давления соединения практически не оказывает влияния [3].



**Рис. 2.** Влияние конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином (1 мг/кг внутривенно) на локальный мозговой кровоток (ЛМК) в коре большого мозга и артериальное давление (АД) в условиях глобальной преходящей ишемии мозга крысы с инфарктом миокарда. Сверху вниз: отметка времени — 5 мин, локальный мозговой кровоток (в усл. ед.), артериальное давление в бедренной артерии (в мм рт. ст.), отметки процедур, введения вещества и время (в мин).

## 2. Влияние конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином на мозговое кровообращение крыс после инфаркта миокарда, вызванного перевязкой коронарной артерии, и у ложнооперированных животных

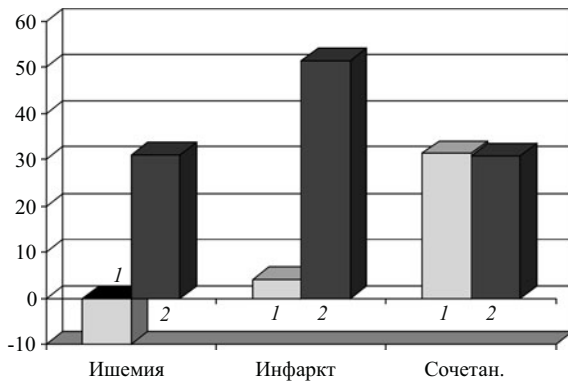
В следующей серии экспериментов изучено влияние ГАМК ДНА-ДА на локальный мозговой кровоток у крыс с экспериментальным инфарктом миокарда. Опыты показали, что ГАМК ДНА-ДА (1 мг/кг) через 10 мин после внутривенного введения вызывает увеличение локального мозгового кровотока, которое через 40 мин достигает максимального значения и составляет в среднем 51,4 % ( $n = 12$ ) по отношению к исходному уровню ( $p < 0,05$ ) (рис. 1 и 3). Кровоток в коре мозга крыс остается повышенным до конца эксперимента (90 мин). Уровень артериального давления у животных с экспериментальным инфарктом миокарда под влиянием соединения несколько снижается (в среднем на 3 %) на протяжении всего времени наблюдения.

У ложнооперированных крыс (без перевязки коронарной артерии) соединение в дозе 1 мг/кг при внутривенном введении увеличивает локальный мозговой кровоток только к 60-й минуте в среднем на 4,1 % (рис. 3) и вызывает незначимое снижение уровня артериального давления.

## 3. Влияние конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином на мозговое кровообращение крыс при сочетанных нарушениях мозгового и коронарного кровообращения

Далее исследовали влияние ГАМК ДНА-ДА на локальный мозговой кровоток у крыс в условиях сочетанных нарушений коронарного и мозгового кровообращения. У крыс через трое суток после перевязки коронарной артерии, у которых согласно данным ЭКГ развился инфаркт миокарда, в условиях наркоза проводили глобальную преходящую ишемию. Через 40 мин после ишемического поражения мозга и реперфузии животным вводили ГАМК ДНА-ДА (1 мг/кг внутривенно). Во всех опытах при вышеназванной патологии соединение вызывает увеличение локального мозгового кровотока в коре, начиная с 10-й минуты после введения. К 30-й минуте это увеличение достигает статистически значимой величины, которое к 60-й минуте составляет в среднем 30,7 % ( $n = 11$ ) и сохраняется до конца опыта (рис. 2 и 3). У животных при сочетанных нарушениях коронарного и мозгового кровообращения ГАМК ДНА-ДА вызывает незначимое постепенное снижение уровня артериального давления.

В результате проведенного исследования на ложнооперированных крысах (без окклюзии коронарной артерии) в условиях глобальной преходящей ишемии по-



**Рис. 3.** Влияние конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином (1 мг/кг) на локальный мозговой кровоток (ЛМК) у крыс в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга (контроль — интактные) экспериментального инфаркта миокарда (контроль — ложнооперированные) и сочетанной сосудистой патологии сердца и мозга (контроль — ложнооперированные с ишемией мозга). 1 — контроль, 2 — с раздельной или сочетанной сосудистой патологией.

По оси ординат изменения ЛМК в % к исходному уровню.

казано, что соединение во всех опытах в дозе 1 мг/кг вызывает усиление локального мозгового кровотока в коре большого мозга крыс, которое развивается с 20-й минуты после введения, достигает достоверных значений к 40-й минуте, к 80-й минуте составляет в среднем 31,3 % ( $n = 11$ ,  $p < 0,05$ , рис. 3) и остается повышенным до конца эксперимента (90 мин). Почти во всех опытах под влиянием соединения наблюдалось постепенное незначимое понижение уровня артериального давления.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили установить, что ГАМК ДНА-ДА проявляет цереброваскулярные свойства в условиях как раздельной, так и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца (рис. 3).

#### 4. Анализ цереброваскулярного эффекта конъюгата ГАМК с докозагексаеноилдофамином у крыс при сочетанных нарушениях мозгового и коронарного кровообращения

Ранее в нашей лаборатории показано, что цереброваскулярная активность ГАМК ДНА-ДА на фоне действия конкурентного антагониста ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов биккуллина при глобальной преходящей ишемии головного мозга существенно ослабляется [3]. Поэтому представляло интерес выяснить, сохраняется ли этот эффект в условиях сочетанной кардиоцеребральной сосудистой патологии.

В экспериментах на крысах после экспериментального инфаркта миокарда и в условиях глобальной преходящей ишемии спустя 40 мин после ишемии вводили биккуллин (0,5 мг/кг внутривенно). Затем через 15 мин после блокатора ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов на фоне стабилизации кровотока вводили ГАМК ДНА-ДА. Эксперименты показали, что на фоне действия биккуллина увеличение локального мозгового кровотока у

крыс под влиянием изучаемого соединения отсутствует. При этом у всех животных наблюдается понижение уровня артериального давления, которое сохраняется до конца опыта.

Полученные данные свидетельствуют о том, что цереброваскулярный эффект ГАМК ДНА-ДА у крыс в условиях сосудистой патологии мозга и сердца реализуется через ГАМК-ергические механизмы сосудов мозга.

Таким образом, ГАМК ДНА-ДА вызывает увеличение мозгового кровотока только у животных в условиях экспериментальной сосудистой патологии, оказывая непосредственное влияние на тонус сосудов мозга. Эта особенность соединения обусловлена его воздействием на ГАМК-ергические процессы, принимающие участие в регуляции тонуса сосудов мозга. Полученные данные подтверждают высказанное ранее положение, что соединения с ГАМК-ергическим компонентом действия проявляют выраженную цереброваскулярную активность именно в условиях экспериментальной сосудистой патологии мозга. Об этом свидетельствуют данные, полученные в исследованиях по изучению цереброваскулярной активности комбинации пиrolлидона с пироглутаминовой кислотой [4], афобазола [7], мексидола [2] и конъюгата ГАМК с арахидоновой кислотой [1].

## ВЫВОДЫ

1. Конъюгат ГАМК с докозагексаеноилдофамином у крыс в условиях глобальной преходящей ишемии, экспериментального инфаркта миокарда и сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца, в отличие от интактных животных, вызывает увеличение локального мозгового кровотока, обусловленное понижением тонуса церебральных сосудов.
2. В реализацию цереброваскулярного эффекта ГАМК ДНА-ДА при сочетанной сосудистой патологии мозга и сердца вовлекаются ГАМК-ергические механизмы регуляции тонуса сосудов мозга.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Гнездилова, Т. С. Ганьшина, Д. В. Масленников и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **74**(6), 28 – 31 (2011).
2. А. В. Гнездилова, М. А. Лебедева, Т. С. Ганьшина, Р. С. Мирзоян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **74**(6), 20 – 23 (2011).
3. И. Н. Курдюмов, Т. С. Ганьшина, Н. Р. Мирзоян и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **71**(4), 26 – 29 (2008).
4. Е. В. Луньшина, Т. С. Ганьшина, Л. М. Макарова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(1), 20 – 22 (2003).
5. Р. С. Мирзоян, Н. А. Хайлов, Т. С. Ганьшина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **73**(5), 2 – 7 (2010).
6. Р. С. Мирзоян, Н. А. Хайлов, И. Б. Цорин, Т. С. Ганьшина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **72**(2), 24 – 28 (2009).
7. И. В. Силкина, Т. С. Ганьшина, С. Б. Середенин, Р. С. Мирзоян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **68**(1), 20 – 24 (2005).
8. З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин, Н. В. Верещагин, *Сосудистые заболевания мозга. Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика*, МЕДпресс-информ., (2009).

9. З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин, *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, **1**(2), 22 – 28 (2007).
10. W. Feng, R. M. Hendry, R. J. Adams, *Neurology*, **74**, 588 – 593 (2010).
11. J. Liao, M. J. O'Donnell, F. L. Silver, D. Thiruchelvam, G. Saposnik, J. Fang, L. Gould, N. Mohamed, M. K. Kapral, *Eur. J. Neurol.*, September 1, **16**(9), 1035 – 1040, (2009).
12. M. Mehdiratta, C. Murphy, A. Al-Harhi, P.A. Teal, *Can. J. Neurol. Sci.*, November 1, **34**(4), 417 – 420 (2007).
13. J. S. Saczynski, F. A. Spencer, J. M. Gore, J. H. Gurwitz, J. Yarzebski, D. Lessard, R. J. Goldberg, *Arch. Intern. Med.*, **168**, 2104 – 211 (2008).
14. I. M. Seropian, G. E. Gonzales, *Experimental surgical models in the laboratory rat*, A. Rigalli, V. E. Loreto (ed.), CRC Press, Boca Raton, 201 – 204 (2009).
15. D. Tanne, S. Yaari, U. Goldbourt, *Circulation*, **98**, 1365 – 1371 (1998).

Поступила 16.04.12

## PECULIARITIES OF CEREBROVASCULAR EFFECTS OF GABA CONJUGATE WITH DOCOSAHEXAENOYL DOPAMINE UNDER CONDITIONS OF SEPARATE AND COMBINED VASCULAR PATHOLOGY OF BRAIN AND HEART

R. S. Mirzoyan<sup>1</sup>, T. S. Ganshina<sup>1</sup>, N. A. Khailov<sup>1</sup>, I. N. Kurdyumov<sup>1</sup>, M. A. Lebedeva<sup>1</sup>, N. M. Gretskeya<sup>2</sup>, and V. V. Bezuglov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315, Russia

<sup>2</sup> Shemyakin – Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, ul. Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow, 117997, Russia

A GABA conjugate with docosahexaenoyl dopamine (DHED) enhanced local cerebral blood flow in rats under conditions of global transient cerebral ischemia, experimental myocardial infarction, and combined vascular pathology of brain and heart. At the same time, the GABA – DHED conjugate did not influence brain hemoperfusion in intact animals. The cerebrovascular effect of this conjugate is determined by its direct action on the vascular tone, since no changes in blood pressure have been observed. Under conditions of the combined vascular pathology of brain and heart, the cerebrovascular effect of GABA – DHED conjugate is inhibited by bicuculline, which is evidence for the involvement of GABAergic mechanisms in the drug action upon cerebrovascular tone.

**Key words:** GABA conjugate with docosahexaenoyl dopamine, cerebral blood flow, global transient cerebral ischemia, experimental myocardial infarction, combined vascular pathology of brain and heart