

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МЕКСИДОЛА, ТИКТОВОЙ КИСЛОТЫ И СОЕДИНЕНИЯ АТАСЛ (4-ГИДРОКСИ-3,5-ДИТРЕТБУТИЛ КОРИЧНАЯ КИСЛОТА) НА ВАЗОДИЛАТИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС НА ФОНЕ ЕГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

А. В. Воронков, Д. И. Поздняков¹

Установлено, что в результате окклюзии правой средней мозговой артерии крыс наблюдается ухудшение вазодилатационной функции эндотелия мозговых сосудов, выражаемое в сниженном сосудистом ответе на внутривенное введение ацетилхолина в 2,9 раза и на введение L-NAME — в 2,02 ($p < 0,05$) раза (относительно ложнопериорированных крыс) и развитием феномена “L-аргининового парадокса”. Профилактическое пероральное применение мексидола и тиктовой кислоты восстанавливало изучаемую функцию эндотелия, в то время как пероральное введение АТАСЛ оказало еще более выраженный эндотелиопротекторный эффект, что нашло отражение в увеличении скорости локального мозгового кровотока на фоне введения ацетилхолина на 32,9 % ($p < 0,01$) от ее исходного уровня, на фоне L-аргинина — на 13,8 %. Результаты проведенного исследования показали, что все изучаемые соединения способствуют сохранению вазодилатирующей функции эндотелия на фоне фокальной ишемии головного мозга. При этом по величине возрастания данного вида фармакологической активности, изучаемые соединения можно расположить в следующем порядке: АТАСЛ > тиктовая кислота > мексидол.

Ключевые слова: эндотелий; ишемия головного мозга; эндотелиопротекторы; мексидол; тиктовая кислота; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

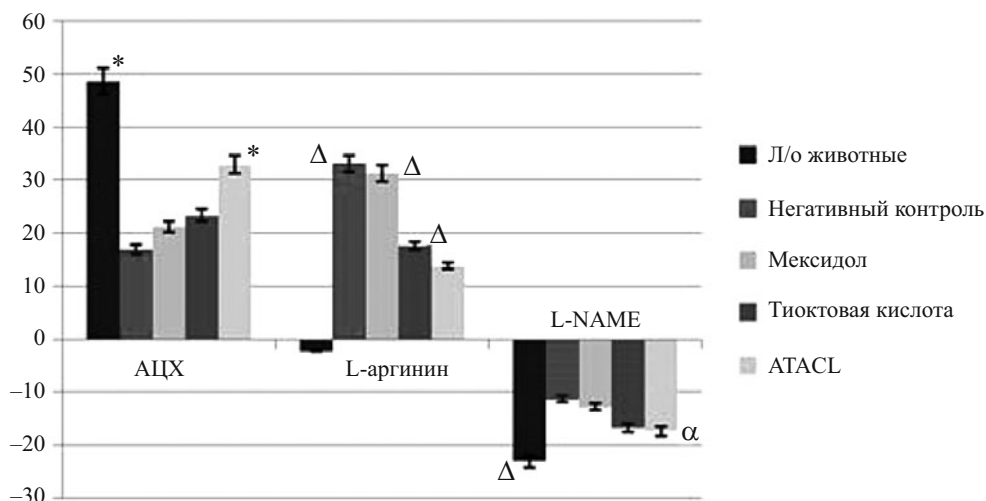
В настоящее время остается актуальной проблема медикаментозной терапии и коррекции осложнений ишемического инсульта [3, 5]. Как правило, поражение головного мозга при данной нозологии носит многофакторный характер. Одними из важнейших патогенетических звеньев данного процесса являются оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция [1, 2]. Это открывает новое, перспективное направление в профилактике осложнений и лечении нарушений мозгового кровообращения ишемического генеза, а именно – применение препаратов, обладающих антиоксидантной и эндотелиопротекторной активностью. К данным препаратам можно отнести этилметилгидроксипиридина сукцинат (мексидол) и тиктовую (α -липоевую) кислоту. Кроме того, приводятся данные о положительном влиянии коричных кислот на состояние эндотелия сосудов [4, 6, 9]. Таким образом, целью данного исследования явилась сравнительная оценка

влияния мексидола, тиктовой кислоты и производного коричной кислоты (АТАСЛ) на вазодилатирующую функцию эндотелия мозговых сосудов экспериментальных животных в условиях ишемии головного мозга.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 50 крысах-самцах линии Вистар массой 220 – 240 г, полученных из вивария ПМФИ — филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ (Пятигорск), разделенных на 5 равных экспериментальных групп по 10 особей в каждой. Первую группу составили ложнопериорированные крысы (л/о). У 4 оставшихся групп животных в условиях хлоралгидратного наркоза (350 мг/кг, внутривенно) моделировали ишемическое повреждение головного мозга окклюзией правой средней мозговой артерии под местом ее пересечения с обонятельным трактом [7]. Исследуемые соединения вводили внутрь непосредственно после оперативного вмешательства и на протяжении 3 дней ишемического периода в дозах: мексидол (ФАРМАСОФТ, Россия) — 30 мг/кг, тиктовая кислота (Октолипен, Фармстандарт-Лексредства, Россия) — 50 мг/кг, АТАСЛ — 100 мг/кг. Соединение АТАСЛ было получено на кафедре органической химии

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет, Пятигорск, Россия, 357532, Пятигорск, пр. Калинина, 11.



Относительное изменение скорости локального мозгового кровотока в ответ на введение эндотелий специфичных анализаторов.

Достоверно относительно исходного значения: * ($p < 0,01$); Δ ($p < 0,02$); α ($p < 0,05$).

ПМФИ — филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ под руководством проф., д.ф.н. Э. Т. Оганесяна. Крысы группы негативного контроля (НК) получали 0,9 % раствор хлористого натрия в эквивалентном количестве (из расчета 1 мл на 100 г массы животного). По истечении указанного времени (на 4 сут) проводили оценку эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) мозговых сосудов.

ЭЗВД оценивали по изменению средней систолической скорости (СК) локального мозгового кровотока методом доплерографии с помощью ультразвукового доплерографа, датчика УЗОП-010-01 с рабочей частотой 25 МГц и компьютерной программы ММ-Д-К-Minimax Doppler v.1.7. (Санкт-Петербург, Россия), на фоне введения (в левую бедренную вену) эндотелий специфичных анализаторов: ацетилхолин (АЦХ) 0,1 мг/кг (Sigma-Aldrich), L-аргинин 150 мг/кг (Panreac), нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) 15 мг/кг (Sigma-Aldrich) [8]. СК регистрировали в проекции правой средней мозговой артерии, для чего в теменной области головного мозга крыс в условиях хлоралгидратного наркоза (350 мг/кг, внутривенно) бором проделывали трепанационное отверстие диаметром 2 мм, удаляли твердую мозговую оболочку, наносили контактный гель (“УНИАГЕЛЬ”) и устанавливали датчик доплерографа.

Результаты опытов обрабатывали методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США для операционной системы Windows). Вычисляли среднее значение и стандартную ошибку среднего значения. Полученные данные проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро — Уилка. В случае нормального распределения данных для сравнения средних использовали t-критерий Стьюдента. При отличном от нормального распределения результатов эксперимента дальнейшую статисти-

ческую обработку данных проводили с использованием U-критерия Манна — Уитни

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У л/о крыс исходная скорость локального мозгового кровотока составляла $3,867 \pm 0,203$ см/с. В ответ на введение ацетилхолина (стимулятора синтеза NO) у животных данной группы наблюдали увеличение скорости мозгового кровотока на 48,7 % ($p < 0,01$), в то же время блокада ферментных систем синтеза NO посредством внутривенного введения метилового эфира нитро-L-аргинина вызвало снижение скорости кровотока на 23,1 % ($p < 0,02$). На фоне введения L-аргинина СК (субстрата для синтеза NO) у л/о крыс не претерпела существенных изменений (рисунок). Полученные результаты согласуются с данными ранее проведенных исследований [8].

В результате правосторонней окклюзии средней мозговой артерии у крыс группы негативного контроля скорость мозгового кровотока по сравнению с л/о крысами снижается в 2,1 раза ($p < 0,001$). Относительно группы л/о у данных животных при введении ацетилхолина наблюдается менее выраженный сосудистый ответ (скорость церебрального кровотока увеличилась всего на 16,9 % vs 48 % ($p < 0,01$)) тогда как на фоне L-аргинина скорость мозгового кровотока увеличилась на 33,2 % vs снижения на 4,3 % ($p < 0,02$) от ее первоначальных значений. Внутривенное введение метилового эфира нитро-L-аргинин у животных группы НК привело к падению скорости мозгового кровотока на 11,4 %, что меньше аналогичной сосудистой реакции у л/о крыс в 2,02 раза ($p < 0,05$). Анализируя полученные данные, можно предположить, что у крыс группы НК на фоне ишемии головного мозга, вызванной правосторонней окклюзией средней мозговой артерии, по сравнению с л/о животными, наблюдается

ухудшение эндотелий-зависимой вазодилатации, что отражает формирование эндотелиальной дисфункции.

У животных, получавших мексидол, исходная скорость церебрального кровотока составляла $(1,693 \pm 0,17)$ см/с, то есть у данной группы крыс относительно л/о животных скорость кровотока снижена в 2,28 ($p < 0,001$) раза. Применение мексидола повышало эндотелий-зависимую вазодилатацию, что нашло свое отражение в большем, чем у крыс группы НК, сосудистом ответе на введение ацетилхолина (скорость кровотока увеличилась на 21,1 % vs 16,9 %). Однако реакция сосудов головного мозга крыс в ответ на введение L-аргинина и метилового эфира нитро-L-аргинина практически не отличалась от таковой для животных НК (рисунок).

Пероральное введение тиоктовой кислоты способствовало восстановлению реактивности эндотелия сосудов головного мозга крыс к действию эндотелий-специфичных анализаторов. При этом скорость кровотока в ответ на введение ацетилхолина увеличилась на 23,3 % с исходных $(2,019 \pm 0,310)$ см/с до $(2,527 \pm 0,450)$ см/с, в то же время при введении L-аргинина СК увеличилась на 17,6 % ($p < 0,02$), что меньше аналогичного показателя группы НК в 1,88 раза ($p < 0,02$). Введение метилового эфира нитро-L-аргинина крысам данной группы привело к падению СК на 16,8 % (рисунок).

Начальная скорость кровотока у животных, получавших АТАСЛ, составляла $(2,012 \pm 0,123)$ см/с, таким образом скорость локального церебрального кровотока у данной группы крыс была ниже, чем у л/о животных, в 1,92 ($p < 0,001$) раза. Применение АТАСЛ оказало благоприятное влияние на эндотелий-зависимую вазодилатацию сосудов головного мозга экспериментальных животных. Так скорость церебрального кровотока при введении ацетилхолина увеличилась на 32,9 % ($p < 0,01$), что было выше аналогичного значения групп крыс, получавших мексидол и тиоктовую кислоту на 55,9 % ($p < 0,05$) и 41,2 % ($p < 0,05$) соответственно. В ответ на внутривенное введение L-аргинина скорость локального мозгового кровотока у крыс, получавших АТАСЛ, увеличилась лишь на 13,8 %, что меньше, чем реакция сосудов головного мозга группы крыс НК и животных, которым вводили мексидол, в 2,4 раза ($p < 0,05$), и 2,3 раза ($p < 0,05$), соответственно. На фоне введения метилового эфира нитро-L-аргинина СК у данных животных снизилась на 17,4 % ($p < 0,05$), что свидетельствует о более стабильной работе NO-синтазной системы [8].

Полученные результаты, вероятно, связаны с тем, что проявляя антиоксидантную активность, изучаемые соединения, способны снижать образование активных форм кислорода, нарушая, тем самым, их взаимодействие с оксидом азота. В результате этого, вероятно, снижается биодegradация NO, индуцируемая активными формами кислорода, также, по всей видимости, мо-

жет уменьшаться образование токсического продукта — пероксонитрита (ONOO^-). Кроме этого, изучаемые соединения, вероятно, способны восстанавливать активность ферментных систем (в частности eNOS), обеспечивающих адекватный синтез вазоактивных соединений, продуцируемых эндотелием. Выше изложенные факты позволяют предполагать наличие у изучаемых соединений эндотелиопротекторной активности [4, 6, 9].

Таким образом, соединение АТАСЛ может являться перспективным объектом для дальнейшего изучения с целью создания на его основе эндотелиопротекторного средства для профилактики нарушений мозгового кровообращения.

ВЫВОДЫ

1. Мексидол (30 мг/кг, перорально, 4-кратное введение), тиоктовая кислота (50 мг/кг, перорально, 4-кратное введение) и АТАСЛ (100 мг/кг, перорально, 4-кратное введение) способствовали улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации, что нашло свое отражение в значительно меньшей, чем у животных группы негативного контроля, сосудистой реакции на введение L-аргинина (скорость мозгового кровотока увеличилась на 31,2; 17,6 и 13,8 % соответственно, в то время как у крыс группы негативного контроля данный показатель составлял 33,1 % ($p < 0,02$), и сохранении сосудистого ответа на введение метилового эфира нитро-L-аргинина и ацетилхолина, что предполагает наличие у изучаемых соединений эндотелиопротекторной активности.

2. По степени возрастания данного вида фармакологической активности изучаемые соединения можно расположить в следующем порядке: АТАСЛ > тиоктовая кислота > мексидол.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Ю. Казаков, Г. С. Сальникова, Н. А. Михайлова, *Трудный пациент*, **10**(4), 28 – 32, (2012).
2. В. И. Горбачев, В. В. Ковалев, *Нарушения нитроксидергической системы при травматическом повреждении головного мозга*, РИО ИГИУВа, Иркутск (2006).
3. Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, М. Ю. Мартынов, *Вестник РАМН*, № 11, 44 – 48 (2003).
4. В. И. Кочкаров, О. В. Молчанова, Т. Г. Покровская и др., *Научные ведомости. Сер. Медицина. Фармация*, № 11(182), Выпуск 26 / 1, 192 – 193 (2014).
5. *Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения*, № 310, Окт. (2014), сс. 1 – 2.
6. М. В. Корокин, Е. Н. Пашин, К. Е. Бобраков и др., *Кубанский научный медицинский вестник*, № 4(109), 104 – 109 (2009).
7. Л. Е. Назарова, И. Н. Дьякова, *Мед. вестник Башкортостана*, № 3, 133 – 135 (2011).
8. И. Н. Тюренков, А. В. Воронков, *Эксперим. и клин. фармакол.*, № 1, 49 – 51 (2008).
9. Y. Hю Kang, J. S Kang, H. M. Shin, *Phytother Res.*, Feb, **27**(2), 205 – 211 (2013).

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF MEXIDOL, THIOCTIC ACID, AND ATACL COMPOUND (4-HYDROXY-3,5-DITRETIBUTIL CINNAMIC ACID) ON VASODILATING ENDOTHELIAL FUNCTION OF CEREBRAL VESSELS IN RAT BRAIN ON THE BACKGROUND OF ISCHEMIC INJURY

A. V. Voronkov and D. I. Pozdnyakov

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University, prosp. Kalinina 11, Pyatigorsk, 357532 Russia

Experimental results showed that occlusion of the right middle cerebral artery led to worsened vasodilatory function of brain vascular endothelium, manifested by a 2.9- and 2.2-fold reduction in the vascular response to intravenous injection of acetylcholine and L-NAME, respectively ($p \leq 0.05$), in comparison to sham-operated rats) and the development of the phenomenon of "L-arginine paradox". Prophylactic peroral administration of mexidol and thioctic acid normalized the endothelial function, whereas the oral administration of ATACL produced still more pronounced endothelium-protective effect, as reflected by 32.9% increase in the local cerebral blood flow velocity (SC) ($p \leq 0.01$), from its initial level on the background of acetylcholine, whereas SC on the background of L-arginine increased only by 13.8% (in negative control group animals, the SC rate was 33.2 %, $p \leq 0,02$). Thus, the obtained results showed that all studied compounds contribute to the preservation of endothelial vasodilator function on the background of focal cerebral ischemia. With respect to increase in this type of pharmacological activity, the compounds studied can be arranged in the following order: ATACL thioctic acid mexidol.

Keywords: endothelium; brain ischemia; endothelium protectors; mexidol; thioctic acid, rats.

