

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-1-3-6

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПИКАМИЛОНА И ЭФИРОВ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ 5-ГИДРОКСИАДАМАНТАН-2-ОНА ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ И ИШЕМИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИЯХ МОЗГА

Т. С. Ганьшина, И. Н. Курдюмов, Е. В. Курза, Н. И. Авдюнина, Б. М. Пятин, Д. В. Масленников, А. И. Турилова, Р. С. Мирзоян¹

Сравнительное изучение влияния пикамилон, моно- и диэфиров янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она на мозговое кровообращение крыс в условиях геморрагического и ишемического поражений мозга выявило существенные различия в их цереброваскулярных эффектах. Показано, что пикамилон (50 мг/кг в вену) усиливает кровоснабжение мозга в большей степени, по сравнению с эфирами янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она при геморрагическом поражении, проявляя цереброваскулярную активность вне зависимости от модели сосудистой патологии мозга. Вместе с тем результаты изучения влияния моно- и диэфиров янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она в дозе 100 мг/кг на кровоснабжение мозга свидетельствуют о более высокой чувствительности сосудов мозга при моделировании ишемического поражения, по сравнению с геморрагическим. Активность пикамилон при различных цереброваскулярных патологических состояниях, по-видимому, обусловлена воздействием препарата на пикротоксин-чувствительные ГАМК_A-рецепторы сосудов мозга.

Ключевые слова: пикамилон; моноэфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она; диэфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она; мозговое кровообращение; модель геморрагического инсульта; глобальная преходящая ишемия; ГАМК_A-рецепторы.

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярные расстройства ишемической и геморрагической природы относятся к наиболее социально значимым заболеваниям, что обусловлено их высокой долей в структуре смертности и первичной инвалидности. В неврологической практике отмечается переход одной формы инсульта в другую или сочетанная форма ишемического и геморрагического поражений мозга. Так, при ишемическом инсульте часто наблюдается геморрагическая трансформация, когда область инфаркта мозга пропитывается компонентами крови [11]. Вместе с тем при геморрагическом инсульте возникает спазм сосудов мозга с характерными ишемическими проявлениями [12, 13]. Поэтому сведения о чувствительности сосудов мозга к фармакологическим веществам при указанных патологических состояниях весьма важны для направленного поиска препаратов и лечения больных с сосудистой патологией мозга. Ранее нами выявлены существенные различия в цереброваскулярных эффектах нимодипина, мексидола и ряда новых соединений при экспериментальной патологии геморрагической и ишемической

природы. Оказалось, что нимодипин, мексидол и 5-гидроксиадамantan-2-он, в отличие от S-амлодипина никотината и гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина, проявляют менее выраженное сосудорасширяющее действие при моделировании геморрагического инсульта по сравнению с ишемией мозга [4, 8].

Поэтому представляется целесообразным исследовать в этом аспекте широко применяемый для лечения хронической цереброваскулярной недостаточности препарат пикамилон [1]. Пикамилон обладает выраженной цереброваскулярной активностью [6, 7] и относится также к ноотропным средствам. Однако препарат не обладает способностью избирательного модулирования исследовательского дефицита и повышенной тревожности у мышей BALB/c, что существенно отличает его эффект от специфического ноотропного действия других препаратов — пирацетама, фенотропила, пантогама, нооглютила, ацефена и некоторых других. Следовательно, ноотропный эффект пикамилон является вторичным и обусловлен его цереброваскулярной активностью [3]. Важно также провести аналогичное сравнительное изучение цереброваскулярных свойств эфиров янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она, которые усиливают кровоснабжение мозга в условиях его ишемического поражения [5].

¹ ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», Россия, Москва.

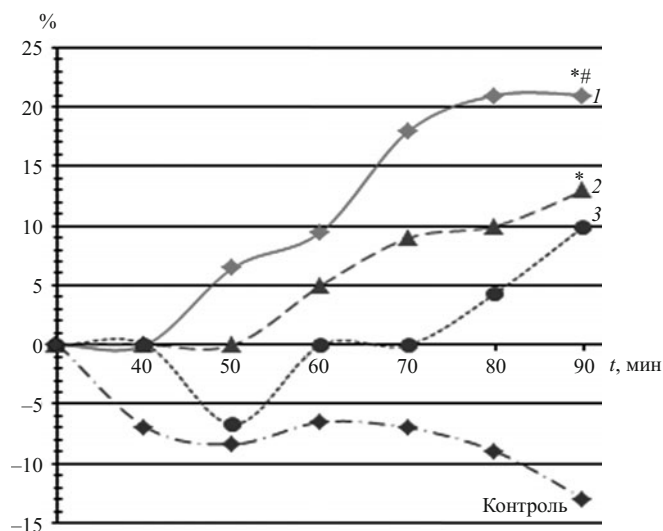


Рис. 1. Влияние пикамилона (1), диэфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она (2), моноэфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она (3) и геморрагического поражения на локальный кровоток (в %) в коре большого мозга крыс через 30 мин после моделирования геморрагического инсульта.

Примечания:

контроль — геморрагическое поражение;

* $p < 0,05$ — различие между пикамилоном, диэфиром янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она (2), моноэфиром янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она и контролем;

$p \leq 0,05$ — различие между пикамилоном и эфирами янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она.

Цель настоящего исследования — сравнительное изучение влияния пикамилона, моно- и диэфиров янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она на кровоснабжение мозга крыс в условиях модели геморрагического инсульта и глобальной преходящей ишемии мозга.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на наркотизированных (уретан 1,4 г/кг, внутривенно) нелинейных крысах-самцах ($n = 61$) массой 250–300 г (питомник “Столбовая”). Животных содержали в условиях лабораторного вивария при 12-часовом световом режиме со свободным доступом к воде и стандартному корму. Опыты проводили в соответствии с “Методическими рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени” [9]. Эксперименты выполнены с соблюдением этических правил гуманного обращения с животными, утвержденных Этической комиссией ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”. Животные были разделены на 2 экспериментальные группы: 1 — изучение влияния пикамилона ($n = 10$), моноэфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она ($n = 11$) и диэфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она ($n = 10$) на локальный мозговой кровоток крыс в условиях модели геморрагического инсульта [9]; 2 — изучение влияния

пикамилона ($n = 10$), моноэфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она ($n = 10$) и диэфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она ($n = 10$) на локальный мозговой кровоток крыс в условиях глобальной преходящей ишемии [9].

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 (“Transonic System Inc”, США). Игольчатый датчик флоуметра 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. Показатели кровотока и артериального давления записывали на полиграфе фирмы “БИОРАС” (США), соединенном с персональным компьютером.

Для моделирования геморрагического инсульта у наркотизированных крыс в стереотаксической установке при помощи специального устройства (мандрен-нож) производили деструкцию мозговой ткани в области внутренней капсулы с последующим (через 2–3 мин) введением в зону повреждения артериальной крови, взятой из бедренной артерии животного (0,1 мл). Локальный мозговой кровоток регистрировали в контралатеральном полушарии в симметричной поврежденной зоне с помощью лазерного доплеровского флоуметра ALF-21 [9].

Глобальную ишемию у крыс вызывали 10-минутной окклюзией обеих общих сонных артерий с одновременным снижением артериального давления до 40–50 мм рт. ст. посредством кровопускания и последующей реинфузией [9].

Исследуемые вещества: пикамилон (ООО Фармстандарт, Россия, 50 мг/кг); моноэфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она (100 мг/кг) и диэфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она (100 мг/кг), синтезированные в ОТО ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”, вводили через полиэтиленовый катетер в бедренную вену животных. Вещества применяли в эквивалентных дозах по влиянию на мозговое кровообращение [5, 7].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро — Уилка. В основном нормальное распределение отсутствовало, поэтому для дальнейшей обработки данных использовали непараметрический метод Вилкоксона для связанных выборок, для несвязанных — критерий Манна — Уитни. Данные представлены в виде медианы. Уровень достоверности $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимый.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее при моделировании геморрагического поражения мозга было выявлено значительное снижение уровня мозгового кровотока в коре большого мозга крыс в ипсилатеральном и контралатеральном полушариях. Исходный уровень локального мозгового кровотока снижался сразу же после моделирования геморрагического поражения и к 90-й мин наблюдения составлял 40 % от исходного уровня [4].

Опыты показали, что пикамилон в дозе 50 мг/кг при введении через 30 мин после геморрагического поражения мозга вызывает медленно нарастающее увеличение локального мозгового кровотока, которое к 50-й мин наблюдения составляет 21 % (рис. 1, 2). Артериальное давление в этих условиях не претерпевает существенных изменений. Пикамилон в указанной выше дозе, введенный после глобальной преходящей ишемии, вызывает постепенное увеличение локального мозгового кровотока, которое к 60-й мин достигает 32 % (рис. 2). В аналогичные интервалы времени под влиянием пикамилаона наблюдается некоторое понижение артериального давления. Статистически значимая разница между изменениями мозгового кровотока под влиянием пикамилаона при моделировании геморрагического или ишемического поражений мозга отсутствует.

Менее выраженные изменения мозгового кровообращения у животных в условиях модели геморрагического инсульта наблюдаются под влиянием эфиров янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она. Моноэфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она в дозе 100 мг/кг вызывает первоначальное (20 мин) снижение мозгового кровотока на 6,7 %, которое затем восстанавливается и возрастает, составляя к 60 – 90-й мин наблюдения 10 % от контрольного уровня (рис. 1, 2). Уровень артериального давления в указанные интервалы времени не претерпевает существенных изменений.

Диэфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она (100 мг/кг) у крыс на модели геморрагического инсульта вызывает медленно нарастающее увеличение мозгового кровотока с 30-й мин после введения, а к 90-й мин составляет 13 % (рис. 1, 2). Одновременно под влиянием эфира с 30-й мин происходит небольшое повышение уровня артериального давления, которое к 60-й мин составляет 10 %, а к 90-й мин — 8,5 %.

Цереброваскулярная активность эфиров янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она значительно возрастает у крыс, подвергнутых глобальной преходящей ишемии мозга. Так, уже через 10 мин после введения моноэфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она крысам при глобальной преходящей ишемии мозга увеличение локального кровотока в коре головного мозга составляет 25 %. Затем эффект соединения усиливается и к 80-й мин достигает максимума —

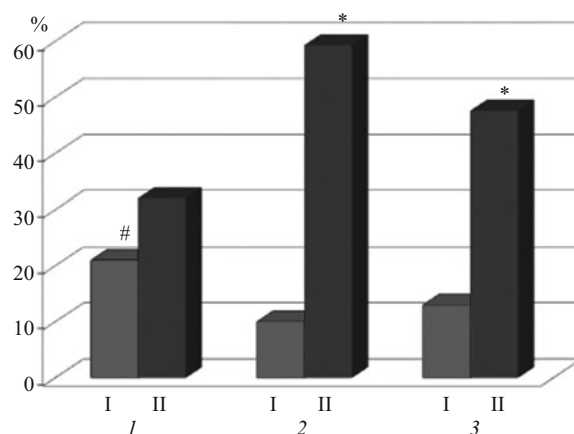


Рис. 2. Влияние пикамилаона (1), моноэфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она (2) и диэфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она (3) на изменения локального кровотока (в %) в коре большого мозга крыс на модели геморрагического инсульта и после глобальной преходящей ишемии.

Примечания:

I — модель геморрагического инсульта;

II — модель глобальной преходящей ишемии;

* $p < 0,05$ — различие между ишемическим и геморрагическим поражением мозга;

$p \leq 0,05$ — различие между пикамилоном и эфирами янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она на модели геморрагического инсульта.

59,3 % (рис. 2). В этих же опытах уровень артериального давления сразу после введения статистически значимо возрастает на 16,5 %. Далее наблюдается понижение давления в течение 30 – 40 мин до исходного уровня.

При изучении свойств диэфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она в условиях глобальной преходящей ишемии мозга оказалось, что соединение вызывает медленно нарастающее увеличение мозгового кровотока, которое возрастает к 70-й мин до 47,6 % (рис. 2). Уровень артериального давления под влиянием диэфира в этих опытах практически не изменяется.

Результаты сравнительного изучения влияния эфиров янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она на кровоснабжение мозга при различных патологических состояниях свидетельствуют о более высокой чувствительности сосудов мозга к веществам при моделировании ишемического поражения, по сравнению с геморрагическим. Характерно, что подобным действием обладает и 5-гидроксиадамantan-2-он [8].

Таким образом, результаты сравнительного изучения цереброваскулярных эффектов пикамилаона, моноэфира и диэфира янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она при геморрагическом поражении мозга показали, что пикамилон увеличивает кровоснабжение мозга в большей степени, чем исследованные эфиры янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она. Вместе с тем, если у пикамилаона цереброваскулярная активность проявляется вне зависимости от модели сосудистой патологии, то эфиры янтарной кислоты 5-гидроксиадамantan-2-она в большей степени улуч-

шают локальный мозговой кровоток при моделировании ишемии мозга по сравнению с геморрагическим поражением. Различие цереброваскулярного эффекта пикамилона и исследованных эфиров можно объяснить особенностью взаимодействия пикамилона с ГАМК_A-рецепторами сосудов мозга. Анализ механизма цереброваскулярного эффекта пикамилона показал, что на фоне антагониста ГАМК_A-рецепторов — биккуллина — отмечается лишь тенденция к ослаблению цереброваскулярного эффекта пикамилона. Вместе с тем блокатор хлорного канала ГАМК_A-рецепторов пикротоксин в значительной степени ослабляет сосудорасширяющий эффект пикамилона [10]. Можно допустить, что активность пикамилона при различных цереброваскулярных патологических состояниях, по-видимому, обусловлена действием препарата на пикротоксин-чувствительные ГАМК_A-рецепторы сосудов мозга. Это предположение подтверждается полученными нами ранее данными об одинаковой эффективности при различных цереброваскулярных патологических состояниях S-амлодипина никотината, который оказывает непосредственное влияние на ГАМК_A-рецепторы мозга [2, 8].

ВЫВОДЫ

1. В условиях геморрагического поражения мозга пикамилон увеличивает кровоснабжение мозга в большей степени, чем моно- и диэфиры янтарной кислоты 5-гидроксиадамантан-2-она.

2. Пикамилон усиливает кровоснабжение мозга крыс как в условиях модели геморрагического инсульта, так и при глобальной преходящей ишемии.

3. Моноэфир и диэфир янтарной кислоты 5-гидроксиадамантан-2-она, напротив, в большей степени увеличивают локальный мозговой кровоток у животных в условиях глобальной преходящей ишемии мозга по сравнению с моделью геморрагического инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. И. Гусев, Е. И. Чуканова, А. С. Чуканова, *Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение)*, ООО “АСТ 345”, Москва (2018), сс. 76 – 90.
2. Г. А. Ким, Т. С. Ганьшина, Е. В. Васильева и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **80**(5), 7 – 10 (2017).
3. Г. И. Ковалёв, Е. В. Васильева, Р. М. Салимов, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **80**(3), 3 – 9 (2017).
4. И. Н. Курдюмов, Т. С. Ганьшина, Д. В. Масленников и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **82**(2), 3 – 6 (2019); doi: 10.30906 / 0869-2092-2019-82-2-3-6.
5. Е. В. Курза, Н. И. Авдюнина, Т. С. Ганьшина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **52**(2), 3 – 7 (2018); doi: 10.30906/0023-1134-2018-52-2-3-7.ИФ 0,766.
6. Р. С. Мирзоян, Т. С. Ганьшина, *Фармакол. и токсикол.*, **52**(1), 23 – 26 (1989).
7. Р. С. Мирзоян, Т. С. Ганьшина, Г. А. Ким и др., *Анналы клин. и эксперим. неврол.*, **12**(1), 31 – 37 (2018); doi: 10.25692/ACEN.2018.1.5.
8. Р. С. Мирзоян, Т. С. Ганьшина, Г. А. Ким и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **81**(5), 3 – 6 (2018); doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-5-3-6.
9. Р. С. Мирзоян, М. Б. Плотников, Т. С. Ганьшина и др., *Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть первая, Гриф и К, Москва (2012), сс. 480 – 487.
10. И. В. Силкина, Т. С. Ганьшина, С. Б. Середенин, Р. С. Мирзоян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **68**(1), 20 – 24 (2005).
11. А. С. Суслин, Е. И. Кремнева, А. Н. Сергеева и др., *Мат. III Национального конгресса кардионеврология*, Москва (2018), с. 188.
12. E. Boccardi, M. Cenzato, F. Curto, et al., *Hemorrhagic Stroke*, Springer, 54 – 59 (2017); doi: 10.1007 / 978-3-319-32130-1 1.
13. S. Nishizawa, T. Kiris, J. H. Zhang (ed.), *Acta Neurochirurgica*, Springer (Supp. 104), 55 – 58 (2008).

Поступила 17.12.19

CEREBROVASCULAR EFFECTS OF PICAMILON AND SUCCINIC ACID ESTERS OF 5-HYDROXYADAMANTAN-2-ONE IN HEMORRHAGIC AND ISCHEMIC BRAIN DISORDERS

T. S. Gan'shina, I. N. Kurdyumov, E. V. Kurza, N. I. Avdyunina, B. M. Pyatin, D. V. Maslennikov, A. I. Turilova, and R. S. Mirzoian

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

A comparative study of the effect of picamilon, mono- and diesters of succinic acid 5-hydroxyadamantan-2-one on the cerebral circulation in rats under conditions of hemorrhagic and ischemic brain damage revealed significant differences in their cerebrovascular effects. It was found that picamilon (50 mg/kg, i.v.) enhances the blood supply to the brain to a greater extent as compared to the action of succinic esters of 5-hydroxyadamantan-2-one in animals with in hemorrhagic damage and shows cerebrovascular activity regardless of the model of cerebrovascular pathology. At the same time, the results of studying the effect of 5-hydroxyadamantan-2-one mono- and diesters of succinic acid in doses of 100 mg/kg on the blood supply to the brain indicate a higher sensitivity of the brain vessels in the case of model ischemia as compared to hemorrhagic lesion. The activity of picamilon in animals with various cerebrovascular pathologies is probably related to the drug effect on picrotoxin-sensitive GABA_A receptors in brain vessels.

Keywords: picamilon; 5-hydroxyadamantan-2-one succinic acid monoester; 5-hydroxyadamantan-2-one succinic acid diester; cerebral circulation; hemorrhagic stroke model; global transient ischemia; GABA_A receptors.