

DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-4-9-13

## ВЛИЯНИЕ ТАУРИНА НА АУТОРЕГУЛЯТОРНЫЕ РЕАКЦИИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ СОСУДОВ В ПОСТИШЕМИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Л. М. Макарова<sup>1,\*</sup>, М. В. Черников<sup>1</sup>, В. Е. Погорелый<sup>1</sup>,  
О. Н. Олейникова<sup>1</sup>, Н. Е. Косянок<sup>2</sup>, Т. Е. Онбыш<sup>3</sup>

Проведено изучение влияния применения таурина сразу после моделирования ишемии головного мозга в дозах 1, 10, 50 и 100 мг/кг на ауторегуляторные реакции церебральных сосудов у крыс-самцов линии Вистар (200 – 220 г) в течение 60 мин. Для определения ауторегуляторных реакций сосудов головного мозга моделировали ступенчатую гипотензию со 100 до 40 мм рт. ст. методом кровопускания. Экспериментально установлено, что применение таурина в исследуемых дозах поддерживает ауторегуляторные реакции сосудов головного мозга в постишемическом периоде. Наиболее выраженное влияние таурина на церебральный кровоток (увеличение в среднем на 60,2 %,  $p \leq 0,05$ ) в условиях дозированной гипотензии отмечено в дозе 50 мг/кг. В дозе 10 мг/кг исследуемая нейроактивная кислота ограничивает на 30 – 70 % ( $p \leq 0,05$ ) постишемическое снижение мозгового кровотока при ступенчатой гипотензии от 100 до 40 мм рт. ст. Проведенное исследование свидетельствует о перспективности применения таурина в качестве нейропротектора при проведении реперфузионной терапии. Проведено обсуждение полученных данных с учетом современных представлений о влиянии таурина на ЦНС и механизмах поддержания ауторегуляторных реакций церебральных сосудов.

**Ключевые слова:** таурин; ауторегуляция; мозг; ишемия; реперфузия; крысы.

### ВВЕДЕНИЕ

В головном мозге таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) — одна из 5 количественно преобладающих аминокислот. В Российской Федерации препараты таурина нашли широкое применение в клинической практике. Таурин рассматривают как потенциальное лекарственное средство при нарушениях деятельности ЦНС [4]. Таурин проявляет терапевтическое действие при нескольких состояниях, включая нейровоспаление, эксцитотоксичность, окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулула. Благодаря этому таурин может быть потенциальным “защитным” средством при инсульте. Цитопротекторная роль таурина обусловлена его способностью ограничивать поступление ионов кальция в цитоплазму клетки [11]. Несмотря на то, что таурин достаточно хорошо изучен в качестве нейропротекторного средства в эксперименте, его влияние на сохранность ауторегуляции мозгового кровотока в условиях ишемии головного мозга не рассмотрено. Ауторегуляцию мозгового кровотока считают интегративным показателем, так как функционирование такого приспособительного механизма,

как ауторегуляция зависит от уровня церебрального перфузионного давления, кислотно-щелочного равновесия и газового состава крови. Церебральную ауторегуляцию рассматривают как предиктор клинического исхода и ответа на терапию при остром ишемическом инсульте [12]. В связи с этим целью данного исследования явилось изучение влияния таурина в дозах 1, 10, 50 и 100 мг/кг на сохранность феномена мозгового кровотока в раннем постишемическом периоде у крыс-самцов линии Вистар.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на крысах-самцах линии Вистар массой 330 – 350 г (питомник лабораторных животных “Рапполово”, г. Санкт-Петербург). Ишемию мозга моделировали под наркозом уретан-хлоралоза (в массовом соотношении 1:10) в дозе 500 мг/кг путем билатеральной окклюзии сонных артерий со снижением САД до 40 мм рт. ст. в течение 12 мин [5]. Таурин вводили животным внутривентриально в дозах 1, 10, 50 и 100 мг/кг через 15 мин после моделирования патологии.

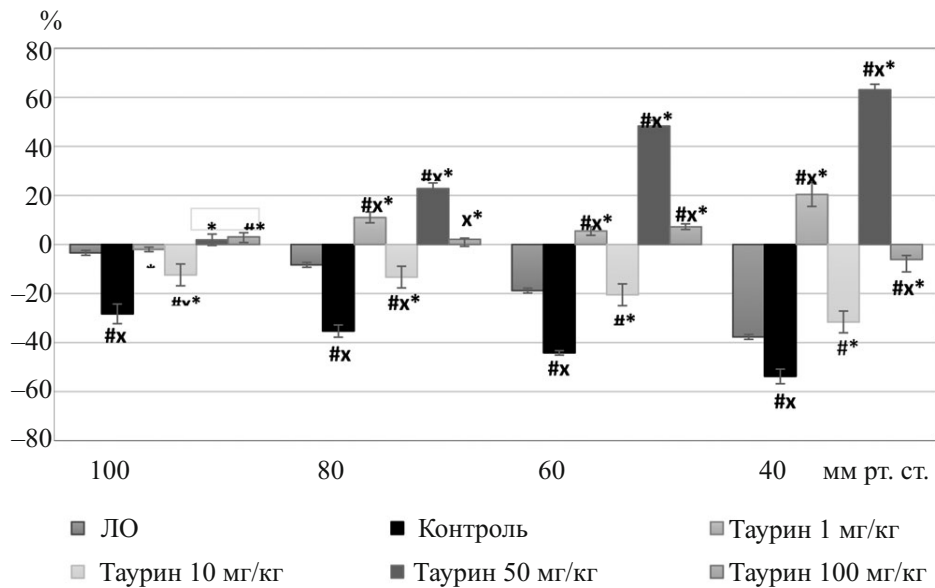
Объемную скорость мозгового кровотока (МК) регистрировали методом водородного клиренса с помощью платинового электрода, расположенного на поверхности сагиттального синуса в области стока синусов [6]. Электродом сравнения служил хлорсеребряный электрод. Оценку МК проводили по кривой изменения напряжения водорода на электроде полярографическим способом. МК рассчитывали по формуле в расчете на 100 г мозга. Системное артериальное дав-

<sup>1</sup> Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Россия, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

<sup>2</sup> Кубанский государственный аграрный университет, Россия, 350044, г. Краснодар, ул. Калинина, 13.

<sup>3</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Россия, 350006, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

\* makarova.lm@mail.ru



**Рис. 1.** Изменения общей скорости мозгового кровотока (%) в постшемическом периоде при моделировании дозированной гипотензии.

По оси абсцисс — показатели САД, по оси ординат — изменения МК (%) относительно исходных значений.

Примечание: обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) сдвиги параметров по сравнению: # — с исходными данными; x — с ЛО животными; \* — с животными контрольной группы.

ление (САД) регистрировали ртутным манометром в сонной артерии животных. Сопротивление сосудов мозга (ССМ) определяли расчетным путем [6]. Для определения ауторегуляторных реакций сосудов мозга использовали кровопускание, позволяющее снизить САД до необходимого уровня (100, 80, 60 и 40 мм рт. ст.). О характере цереброваскулярных реакций судили по показаниям МК и ССМ при различных уровнях перфузионного давления.

Эксперименты проведены на 6 группах животных: группа ложнооперированных животных; контрольная группа — животные, с ишемией мозга, которым вводили физиологический раствор, и опытные группы — животные, которым внутрибрюшинно вводили таурин в дозах 1, 10, 50 и 100 мг/кг через 15 мин после моделирования ишемии в объеме 10 мл/кг. В каждой группе находилось по 10 животных. Животным ложнооперированной (ЛО) и контрольной групп вводили эквивалентный объем физиологического раствора.

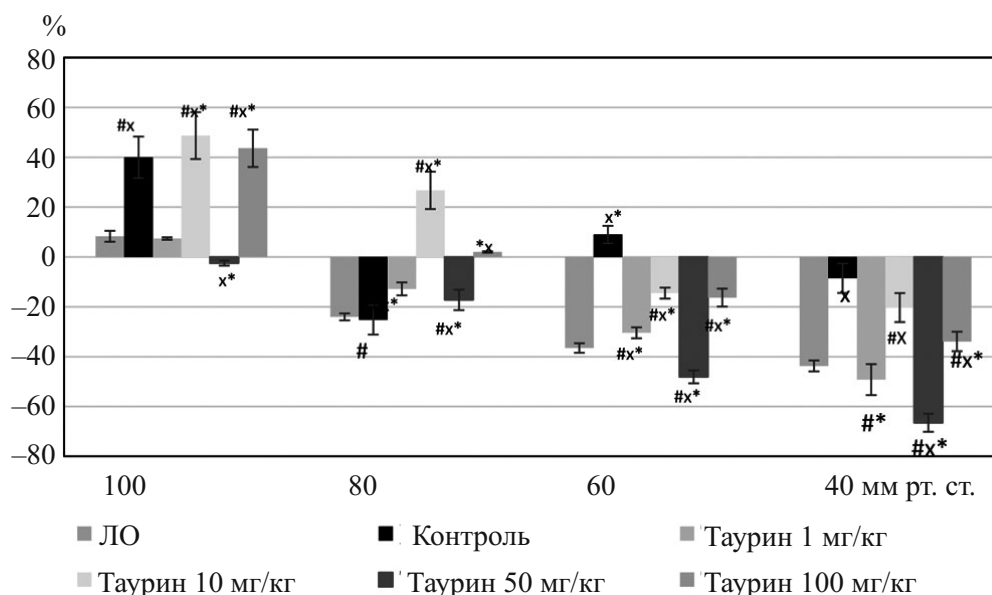
Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета программ Biostat. Для доказательства значимости различий средних арифметических между двумя эмпирическими совокупностями для выборок, имеющих распределение, не отличающееся от нормального, использовали критерий Стьюдента и Фишера. При сравнении выборок с попарно связанными вариантами использовали парный критерий Стьюдента. Значимость различий между несколькими исследуемыми группами оценивали по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони [7].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя влияние наркоза на сохранность феномена ауторегуляции сосудов головного мозга при ступенчатой гипотензии установлено, что срыв ауторегуляторных реакций мозговых сосудов у наркотизированных животных без ишемии (ЛО) происходит при САД ниже 60 мм рт. ст. (рис. 1, 2).

В контрольной группе животных в постшемическом периоде снижение САД до 100 мм рт. ст. приводило к снижению мозгового кровотока на  $26,6 \pm 2,3$  % (рис. 1) и увеличению сопротивления сосудов мозга на  $18,8 \pm 3,6$  % (рис. 2) относительно исходного уровня. Таким образом, у животных данной группы уже при снижении САД до 100 мм рт. ст. происходит извращение ауторегуляторных реакций сосудов мозга. При дальнейшем снижении САД мозговой кровоток продолжал уменьшаться и при 40 мм рт. ст. составлял менее 50 % от исходного уровня (рис. 1).

В отличие от контрольной группы животных, в которой сосудистые реакции не способствовали сохранению мозгового кровотока, в группе животных, которым вводили таурин в дозах 1, 50 и 100 мг/кг, наблюдали предупреждение снижения церебрального кровотока при САД до 100 мм рт. ст. Введение таурина в дозе 10 мг/кг приводило к снижению кровотока в мозге лишь на  $12,4 \pm 1,2$  % (рис. 1). Анализ ауторегуляторных реакций в постшемическом периоде при САД до 80 мм рт. ст. свидетельствует, что при введении таурина в дозах 1 и 50 мг/кг наблюдается повышение церебрального кровотока соответственно на  $11,0 \pm 2,2$  % и  $22,8 \pm 2,9$  %, в дозе 100 мг/кг отсутствуют измене-



**Рис. 2.** Изменения сопротивления сосудов головного мозга (ССМ) в постшемическом периоде при моделировании дозированной гипотензии.

По оси абсцисс обозначены показатели САД (мм рт. ст.), по оси ординат — изменения ССМ (%) относительно исходных значений.

Примечание. Обозначены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) сдвиги параметров по сравнению: # — с исходными показателями; x — с ЛО животными; \* — с животными контрольной группы.

ния изучаемого показателя, а в дозе 10 мг/кг он снижается на  $13,3 \pm 2,3$  % (рис. 1).

Гипотензия до 60 мм рт. ст. у животных опытных групп вызвала следующие изменения мозгового кровотока: в дозе 50 мг/кг повышала на  $48,3 \pm 1,1$  %, а в дозе 10 мг/кг снижала на  $20,5 \pm 2,8$  % (рис. 1).

Уменьшение САД до 40 мм рт. ст. в опытах с таурином (рис. 1) в дозах 1 и 50 мг/кг вызывало увеличение церебрального кровотока соответственно на  $20,4 \pm 4,9$  % и  $63,1 \pm 5,1$  %, а в дозе 10 мг/кг — снижение на  $30,6 \pm 2,6$  %.

Эффективное сохранение церебрального кровотока таурином в исследуемых дозах, по-видимому, обусловлено его выраженным вазодилаторным влиянием на тонус церебральных сосудов при снижении САД (рис. 2).

Как известно, сохранение ауторегуляции церебрального кровотока обеспечивает снабжение клеток мозга кислородом и глюкозой, а также поддерживает определенный диапазон давления в капиллярах мозга. Таким образом, ауторегуляторным реакциям головного мозга принадлежит первостепенное значение в поддержании как физического, так и химического гомеостаза ткани.

При ишемии-реперфузии наблюдается потеря таурина на клеточном уровне [11], который играет важную роль в функционировании головного мозга [4]. В связи с этим является целесообразным рассмотреть потенциал данной нейроактивной кислоты как корректора нарушений ауторегуляторных реакций церебральных сосудов в условиях постшемического повреждения головного мозга.

Анализируя влияние на сохранность феномена ауторегуляции сосудов головного мозга при ступенчатой гипотензии у животных контрольной группы, установлено, что мозговой кровоток пассивно зависит от системного АД уже при 100 мм рт. ст., т.е. наблюдается срыв ауторегуляции. Данное состояние опасно как развитием синдрома “роскошной перфузии” (“luxury perfusion syndrome”, реактивной гиперемии), ассоциированного с высоким риском вторичных ишемических или геморрагических осложнений [1].

Экспериментальное изучение влияния таурина на ауторегуляторные реакции сосудов головного мозга свидетельствует, что использование данной кислоты в дозах 1, 10, 50 и 100 мг/кг значительно ограничивает выраженность постшемических нарушений рассматриваемого процесса.

Наиболее выраженное влияние применения таурина на стабильность МК в условиях дозированной гипотензии у животных, перенесших острую ишемию головного мозга, отмечено в дозе 50 мг/кг, менее выраженное в дозе 10 мг/кг (рис. 1, 2).

Анализируя изменения церебрального кровотока при снижении САД в опытах с таурином, особо следует отметить тот факт, что использование объекта исследования в дозе 100 мг/кг препятствует “срыву” ауторегуляторных реакций сосудов головного мозга при моделировании гипотензии со 100 до 40 мм рт. ст. Введение таурина в дозах 1 и 50 мг/кг повышает объемную скорость МК даже при снижении САД до 40 мм рт. ст. на  $20,4$  и  $63,1$  % соответственно относительно исходных значений (рис. 1). В дозе 10 мг/кг таурин ог-

раничивает постишемические нарушения церебрального кровотока, обусловленное гипотензией.

Выявленная способность таурина сохранять феномен ауторегуляции мозгового кровотока можно объяснить его многообразным влиянием на ЦНС. Так, согласно литературным данным, одним из важнейших свойств таурина является его цитопротекторное действие путем уменьшения кальциевой перегрузки. Таурин способен регулировать индуцированный глутаматом приток  $\text{Ca}^{2+}$  через L-, P/Q- и N-образные каналы, косвенно контролировать действие саркоплазматической ретикулярной  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы, а также вызывать изменение содержания кальретинина, кальбиндина D28k и парвальбумина. В присутствии таурина наблюдается повышение функциональной активности митохондрий. Считают, что роль таурина в модуляции митохондриального кальциевого гомеостаза может иметь особое значение при ишемическом инсульте [10]. Также необходимо особо отметить связь таурина с ГАМК-ергической системой головного мозга. Установлено, что таурин усиливает выработку изоформ декарбоксилазы глутаминовой кислоты, таких как GAD 65 и 67, которые связаны с синтезом ГАМК [11]. Кроме того, синтез ГАМК из глутаминовой кислоты приводит к образованию углекислого газа — важного регулятора тонуса церебральных сосудов [13]. Возможно, определенный вклад в нейропротекторное действие таурина вносит его способность индуцировать гипотермию, которая обусловлена его агонистическим связыванием с ГАМК<sub>A</sub>- и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторами [8]. Кроме того, известно, что таурин защищает нейроны при инсульте от индуцированных глутаматом повреждений. Предполагают, что защитный эффект таурина против активных форм кислорода во время NMDA-индуцированной травмы нейронов связан с угнетением фермента НАДФН-оксидазы [9].

В данной работе показано, что таурин в дозах 1, 10, 50 и 100 мг/кг при введении, активируя компенсаторные реакции сосудов мозга к повреждающему воздействию ишемии, способствует сохранению ауторегуляторных реакций церебральных сосудов. Известно, что ауторегуляция кровоснабжения головного мозга реализуется комплексно взаимодействующими регуляторными механизмами: миогенным (эффект Остроумова — Бейлиса — реакция со стороны гладкомышечного слоя артерий в виде сокращения при повышении АД и расслабления при его снижении), метаболическим (рН крови, баланс растворенных в крови  $\text{CO}_2/\text{O}_2$ , оксид азота, аденозин, продукты функционирования астроцитов и нейронов), нейрогенным (сосудодвигательный центр, центры регуляции активности симпатической системы и, возможно, ряд других структур мозга) и периферическим (или системным) (активность симпатoadrenalовой системы, каротидных клубочков, температура, эндотелиальные факторы). Миогенный механизм проявляет себя в ранней, динамической фазе резких изменений системного артериального давления.

Как правило, остальные механизмы включаются в процесс регуляции, если возмущение выводит мозговой кровоток за пределы гомеостатического диапазона [3].

Данное исследование выявило, что особенностью действия таурина является отсутствие прямого дозозависимого влияния на изменения церебрального кровотока в постишемическом периоде. Влияние на процесс образования комплекса “вещество — рецептор” оказывают такие явления, как изменение конформации рецептора, корпоративности его отдельных субъединиц, различные аллостерические эффекты. Волнообразное изменение фармакологического эффекта, которое было установлено в данной работе, согласно современным представлениям, можно объяснить взаимным влиянием соседних участков связывания таурина с макромолекулой (например, образование комплекса с одной субъединицей рецептора приводит к изменению его сродства к другим, свободным субъединицам). По-видимому, сложные взаимодействия таурина с системой ГАМК, а также с рецепторами глицина и NMDA [14] в значительной степени определяют особенность дозозависимого влияния данного соединения на сохранность ауторегуляторных реакций церебральных сосудов в постишемическом периоде.

Учитывая современные представления о патогенезе ишемии-реперфузии головного мозга и участии таурина в разнообразных функциях ЦНС [11], можно предположить, что его эффективность как корректора нарушений ауторегуляторных реакций головного мозга связана с его влиянием на основные патогенетические звенья ишемии-реперфузии головного мозга. Данное исследование подтверждает многочисленные экспериментальные данные о значительном потенциале таурина как нейропротекторного лекарственного средства. Выявленный факт о позитивном влиянии таурина на феномен ауторегуляции в постишемический период свидетельствует о целесообразности его глубокого изучения в качестве нейропротектора при проведении реперфузионной терапии.

## ВЫВОДЫ

1. Влияние таурина при применении у животных с острой ишемией головного мозга на сохранность ауторегуляторных реакций имеет дозозависимый эффект.
2. При снижении САД до 40 мм рт. ст. в постишемическом периоде применение таурина в дозах 1 и 50 мг/кг способствует увеличению церебрального кровотока соответственно на  $20,4 \pm 4,9\%$  и  $63,1 \pm 5,1\%$ , а в дозе 10 мг/кг — снижению на  $30,6 \pm 2,6\%$ .
3. Наиболее выраженное влияние на ауторегуляторные реакции оказывает таурин в дозе 50 мг/кг.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Е. В. Александрова, А. В. Ошоров, А. А. Сычев и др., *Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко*, **82**(3), 5 – 14 (2018); doi: 10.17116 / neuro20188235.



2. И. Т. Демченко, *Физиол. журн. СССР*, **67**(1), 178 – 183 (1981).
3. *Диагностика и лечение хронических форм недостаточности мозгового кровообращения у больных Д с гипертонической болезнью*, В. Ф. Мордовина, Р. С. Карпова (ред.), СГТТ, Москва (2011).
4. А. С. Змитрукевич, А. Е. Копать, *Терапия*, № 3, 128 – 126 (2020); doi: 10.18565 / therapy.2020.3.128-136
5. 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.
6. *Фармакологическая регуляция тонуса сосудов*, П. А. Галенко-Ярошевский (ред.), Москва (1999).
7. Р. Х. Хафизьянова, И. М. Бурькин, Г. Н. Алеева, *Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии*, Медицина, Казань (2006).
8. M. C. Chung, P. Malatesta, P. L. Bosquesi, et al., *Pharmaceuticals (Basel)*, **5**(10), 1128 – 1146 (2012); doi: 10.3390 / ph5101128
9. Z. Han, L. Y. Gao, Y. H. Lin, *Eur. J. Pharmacol.*, **777**, 129 – 135 (2016); doi: 10.1016 / j.ejphar.2016.03.006
10. El Idrissi, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1155**, 977 – 985 (2019); doi: 10.1007 / 978-981-13-8023-5 81
11. M. Jakaria, S. Azam, M. E. Haque, et al., *Redox Biology*, **24** (2019); doi: 10.1016 / j.redox.2019.101223
12. R. C. Nogueira, M. Y. Lam, O. Llwyd, et al., *Sci. Rep.*, **10**, 10554 (2020); doi: 10.1038 / s41598-020-67404-9
13. A. Salinet, J. Minhas, R. Panerai, et al., *J. Neurol. Sci.*, **402**, 30 – 39 (2019); doi: 10.1016 / j.jns.2019.04.038
14. S. Schaffer, H. W. Kim, *Biomol. Ther. (Seoul)*, **26**(3), 225 – 241 (2018); doi: 10.4062 / biomolther.2017.251
15. Z. Zhang, Y. Wang, F. Li, et al., *Sci. Rep.*, **10**, 7012 (2020); doi: 10.1038 / s41598-020-63686

Поступила 12.10.21

## INFLUENCE OF TAURINE ON THE AUTOREGULATORY REACTIONS OF CEREBRAL VESSELS DURING POSTISCHEMIC PERIOD IN EXPERIMENT

L. M. Makarova<sup>1,\*</sup>, M. V. Chernikov<sup>1</sup>, V. E. Pogorelyi<sup>1</sup>, O. N. Oleinikova<sup>1</sup>, N. E. Kosyanok<sup>2</sup>, and T. E. Onbysh<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University, prosp. Kalinina 11, Pyatigorsk, 357532 Russia

<sup>2</sup> I. T. Trubilin Kuban State Agrarian University, ul. Kalinina 13, Krasnodar, 350044 Russia

<sup>3</sup> Kuban State Medical University, ul. Sedina 4, Krasnodar, 350063 Russia

\* makarova.lm@mail.ru

The effect of taurine administration in various doses (1, 10, 50, and 100 mg/kg b.w.) on the autoregulatory reactions of cerebral vessels was studied in male Wistar rats (b.w. 200 – 220 g) for 60 min immediately after modeling cerebral ischemia. To determine the autoregulatory reactions of cerebral vessels, stepwise hypotension from 100 to 40 mmHg was modeled by the bleeding method. It was experimentally established that the use of taurine supported the autoregulatory reactions of cerebral vessels in the postischemic period. The most pronounced effect of taurine on the cerebral blood flow (increase on the average by 60.2%,  $\delta \leq 0.05$ ) under conditions of stepwise dosed hypotension was observed at a dose of 50 mg/kg. At a dose of 10 mg/kg, the neuroactive acid limited by 30 – 70% ( $\delta \leq 0.05$ ) the postischemic decrease in cerebral blood flow during gradual hypotension from 100 to 40 mmHg. The obtained results indicate good prospects for the use of taurine as a neuroprotector during reperfusion therapy. Experimental data are discussed taking into account modern ideas about the effect of taurine on the central nervous system and the possible mechanisms of maintaining autoregulatory reactions of cerebral vessels.

**Keywords:** taurine; autoregulation; brain; ischemia; reperfusion; rats.