

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ПРОИЗВОДНОЕ АДАМАНТАНА УСИЛИВАЕТ КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ ИШЕМИЗИРОВАННОГО МОЗГА

Р. С. Мирзоян, Т. С. Ганьшина, Д. В. Масленников, А. И. Турилова,
Н. И. Авдюнина, Б. М. Пятин¹

Показано, что производное адамантана (5-гидроксиадамантан-2-он) в дозе 100 мг/кг при внутривенном введении вызывает увеличение локального кровотока в коре большого мозга крыс в условиях глобальной преходящей ишемии, не оказывая влияния на кровоснабжение мозга интактных животных. В этой же дозе препарат существенно повышает выживаемость животных в условиях гравитационных перегрузок. На фоне блокады ГАМК_A-рецепторов бикикуллином цереброваскулярный эффект производного адамантана не проявляется, что свидетельствует о ГАМК-ергическом компоненте в механизме его цереброваскулярного действия.

Ключевые слова: производные адамантана, 5-гидроксиадамантан-2-он, мозговое кровообращение, глобальная преходящая ишемия мозга, гравитационная ишемия, бикикуллин, ГАМК_A-рецепторы

ВВЕДЕНИЕ

Производные адамантана, обладающие способностью блокировать NMDA-рецепторы, получили широкое распространение в неврологической практике. При лечении болезни Паркинсона применяется препарат амантадин [9, 10]. Мемантин, который улучшает когнитивные функции и обладает антигипоксической активностью [8], назначают при нейродегенеративных расстройствах [9, 11], включая ишемические поражения мозга. Показано, что производное адамантана (5-гидроксиадамантан-2-он) обладает иммуномодулирующим действием [1] и улучшает кровоснабжение нижних конечностей, оказывая антиагрегационное действие и улучшая реологические свойства крови у больных с хроническим окклюзивным (облитерирующим) заболеванием артерий нижних конечностей [3].

В соответствии с изложенным, целью настоящего исследования явилось изучение влияния производного адамантана (5-гидроксиадамантан-2-он) на мозговое кровообращение крыс интактных, перенесших глобальную преходящую ишемию мозга с анализом механизма этого эффекта и выживаемость крыс при гравитационных перегрузках.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 76 наркотизированных (уретан 1,2 г/кг внутривенно) нелинейных крыс-самцах массой 180 – 400 г.

Состояние мозгового кровообращения у животных оценивали с помощью методики лазерной доплеров-

ской флоуметрии. Для регистрации локального мозгового кровотока в теменной области коры большого мозга крыс использовали флоуметр ALF-21 фирмы “Transonic System Inc.” (США). Игольчатый датчик флоуметра диаметром 0,8 мм устанавливали на теменной области коры большого мозга крысы с помощью микроманипулятора и коромысла. Одновременно регистрировали изменения артериального давления через предварительно введенный в бедренную артерию полиэтиленовый катетер. На основании данных датчиков кровотока и давления в реальном времени рассчитывается сопротивление сосудов. Запись показателей кровотока, артериального давления и сопротивления сосудов производили на полиграфе фирмы ВЮРАК (США), соединенном с персональным компьютером. Исследуемые вещества вводили через полиэтиленовый катетер в бедренную вену животных.

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.

В работе также изучали влияние производного адамантана (5-гидроксиадамантан-2-он) на выживаемость животных в условиях гравитационных перегрузок [2]. Для этого бодрствующих крыс помещали в специальные контейнеры центрифуги в краниокаудальном направлении относительно вектора ускорений. Скорость нарастания перегрузок составляла 40 – 50 с. При краниокаудальном векторе ускорений (9 g в течение 12 мин) происходит перемещение крови в каудальном направлении. В результате резкого снижения перфузионного давления во всех сосудах головы до нулевого уровня развивается ишемия мозга. Произ-

¹ НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8.

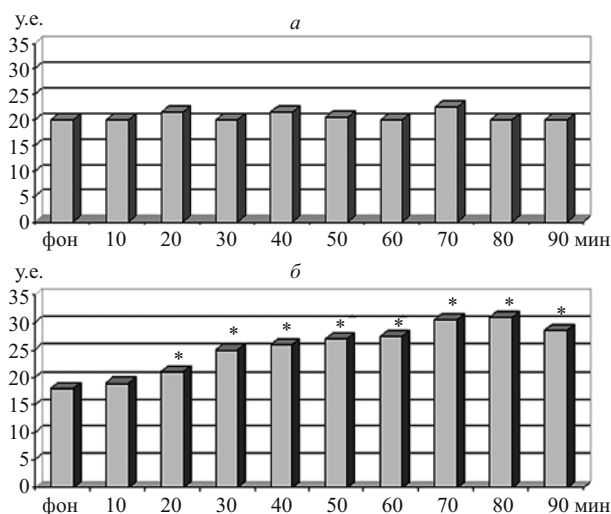


Рис. 1. Влияние производного адамантана (100 мг/кг, в вену) на локальный мозговой кровоток в условных единицах (у. е.) у интактных крыс (*а*) и крыс после глобальной преходящей ишемии мозга (*б*).

водное адамантана синтезировано в опытно-технологическом отделе НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН.

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. Данные по выживаемости животных в условиях циркуляторной ишемии обрабатывали с помощью критерия Фишера. Результаты рассматривали как значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние производного адамантана на локальный кровоток в коре большого мозга у интактных крыс и животных перенесших глобальную преходящую ишемию

Вначале было изучено влияние производного адамантана на локальный мозговой кровоток в коре большого мозга крыс у интактных животных. опыты показали, что препарат не вызывает значимых изменений кровотока в коре (рис. 1). У интактных крыс производное адамантана вызывает понижение уровня артери-

ального давления с 30-ой по 90-ую минуту в среднем на 11 – 14 %.

Далее было изучено влияние производного адамантана на кровоснабжение мозга крыс после глобальной преходящей ишемии. опыты показали, что производное адамантана в дозе 100 мг/кг при внутривенном введении вызывает медленно развивающееся увеличение локального мозгового кровотока, которое к 60-й минуте достигает максимального значения (76,5 %). Кровоток сохраняется выше исходного уровня до конца эксперимента (90 мин), рис. 1, б и 2, а. Уровень артериального давления под влиянием производного адамантана у крыс в условиях ишемического поражения мозга снижается в среднем на 11 %.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что цереброваскулярный эффект производного адамантана проявляется в условиях ишемического поражения мозга и отсутствует у интактных животных. Следует отметить, что увеличение кровотока под влиянием препарата обусловлено понижением тонуса сосудов мозга, о чем свидетельствуют результаты расчетного сопротивления (рис. 2, а), так как производное адамантана наряду с увеличением мозгового кровотока понижает уровень артериального давления.

Влияние производного адамантана на выживаемость животных в условиях гравитационных перегрузок

Противоишемические свойства производного адамантана были изучены в опытах на бодрствующих крысах 50 – 100 – 150 – 200 мг/кг при внутрибрюшинном введении в условиях гравитационных перегрузок. опыты показали, что в контроле от гравитационных перегрузок погибает 80 % животных, т.е. выживает 20 %. После введения производного адамантана в дозе 100 мг/кг выживаемость возрастает до 80 % (таблица). В дозах 150 – 200 мг/кг выживаемость крыс составляет 60 %. В этих случаях отсутствует статистическая значимость. Следовательно, производное адамантана и при ишемическом поражении мозга вследствие гравитационных перегрузок проявляет противоишемические свойства в дозе 100 мг/кг, как и при глобальной преходящей ишемии.

Анализ цереброваскулярного эффекта производного адамантана с помощью блокатора ГАМК_A-рецепторов бикакуллина

Представляло интерес изучить механизм цереброваскулярного эффекта производного адамантана. Ранее в лаборатории фармакологии цереброваскулярных

Влияние производного адамантана на выживаемость крыс в условиях гравитационных перегрузок

Животные	Контроль		50 мг/кг		100 мг/кг		150 мг/кг		200 мг/мл	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Выжившие	2	20	2	20	8*	80	6	60	6	60
Погибшие	8	80	8	80	2	20	4	40	4	40

* — $p \leq 0,05$.

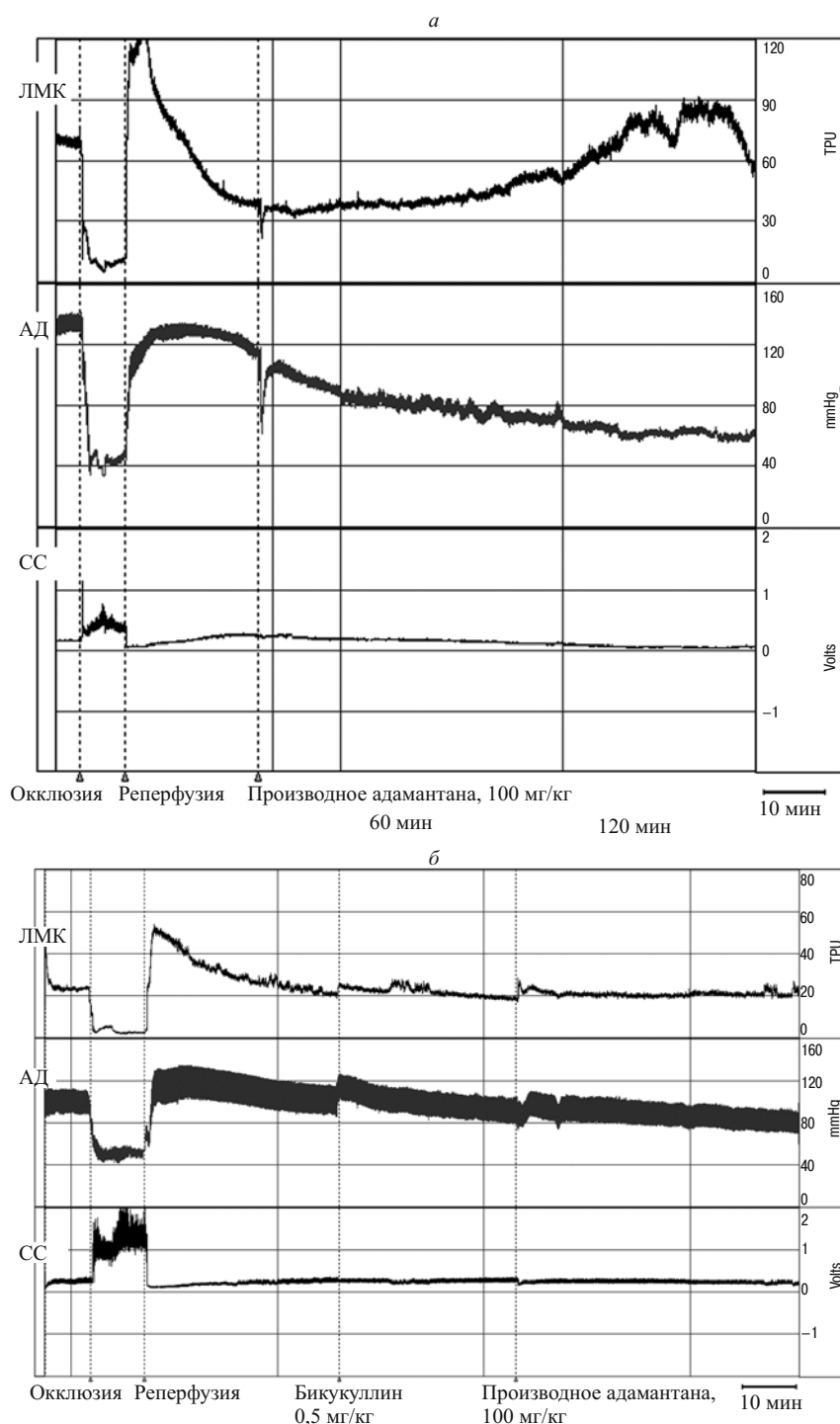


Рис. 2. Влияние производного адамантана (100 мг/кг, в вену) на локальный мозговой кровоток (ЛМК, у. е.), артериальное давление (АД, мм рт. ст.) и расчетное сопротивление сосудов (СС) у крыс после глобальной переходящей ишемии мозга (*а*) и после ишемии и действия бикикуллина (0,5 мг/кг, в вену) (*б*).

расстройств было показано, что сосудорасширяющий эффект в условиях ишемии мозга проявляют препараты с ГАМК-ергическим механизмом действия [4 – 7]. Поэтому в работе было изучено влияние производного адамантана на локальный мозговой кровоток в условиях блокады ГАМК_A-рецепторов бикикуллином. Бикикуллин (0,5 мг/кг) вводили после ишемического поражения мозга, а через 30 мин вводили производное ада-

мантана. Оказалось, что в условиях блокады ГАМК_A-рецепторов под влиянием производного адамантана локальный мозговой кровоток не повышается, а даже несколько снижается (рис. 2, *б*). Полученные данные указывают на роль ГАМК-ергических механизмов в реализации при ишемии мозга цереброваскулярного эффекта производного адамантана.

Таким образом, производное адамантана оказывает неодинаковое влияние на сосуды интактного и ишемизированного мозга. Сосудорасширяющая активность препарата проявляется лишь в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга. Анализ механизма действия производного адамантана с помощью специфического блокатора ГАМК_A-рецепторов биккуллина позволил установить, что в реализации его цереброваскулярного эффекта принимают участие ГАМК-ергические механизмы.

ВЫВОДЫ

1. Производное адамантана (5-гидроксиадамантан-2-он) в дозе 100 мг/кг усиливает кровоснабжение мозга крыс, понижая тонус сосудов мозга, в условиях глобальной преходящей ишемии и не оказывает влияния на мозговое кровообращение интактных животных.

2. Препарат в той же дозе повышает выживаемость крыс при гравитационных перегрузках.

3. Цереброваскулярный эффект производного адамантана обусловлен его влиянием на ГАМК-ергические механизмы сосудов мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Г. Арцимович, Т. А. Фадеева, Т. С. Галушина и др., *Иммунология*, **6**, 21 – 23 (1990).
2. М. Д. Гаевый, Л. М. Аджиенко, Л. М. Макарова, А. А. Абдулсалам, *Экспер. и клин. фармакол.*, **63**(3), 63 – 64 (2000).
3. И. Е. Ковалев, В. М. Кошкин, Н. В. Шипулина, Е. И. Румянцева, *Хим.-фарм. журн.*, **38**(3), 3 – 5 (2004).
4. И. Н. Курдюмов, Т. С. Ганьшина, Р. С. Мирзоян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **71**(4), 26 – 29 (2008).
5. Е. В. Луньшина, Т. С. Ганьшина, Л. М. Макарова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(1), 20 – 22 (2003).
6. Р. С. Мирзоян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(2), 53 – 56 (2003).
7. И. В. Силкина, Т. С. Ганьшина, С. Б. Середенин, Р. С. Мирзоян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **68**(1), 20 – 24 (2005).
8. C. Heim, K. H. Sontag, *J. Neural trans*, **46**, 117 – 130 (1995).
9. L. V. Kalia, S. K. Kalia, M. W. Salter, *Lancet Neurol*, **7**, 742 – 55 (2008).
10. M. F. Kraus, P. M. Maki, *Journal of Neuropsychiatry*, **9**(2), 222 – 230 (1997).
11. C. G. Parsons, A. Stoffler, W. Danysz, *Neuropharmacology*, **53**, 699 – 723 (2007).

Поступила 21.02.12

ADAMANTANE DERIVATE ENHANCES CEREBRAL BLOOD FLOW UNDER CONDITIONS OF ISCHEMIC BRAIN DAMAGE

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

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

Experiments have shown that adamantane derivate – 5-hydroxyadamantan-2-on (100 mg/kg, i.v.) enhances the local blood flow in the cerebral cortex of rats under global transient brain ischemia conditions, while not influencing the brain blood flow in intact rats. In the same dose, adamantane derivate significantly decreases mortality in rats under conditions of hypergravity ischemia. The cerebrovascular effect of adamantane derivate is abolished by bicuculline (GABA-A receptor blocker), which is evidence for a GABAergic component in the mechanism of the cerebrovascular action of adamantane derivate.

Key words: Adamantane derivatives, 5-hydroxyadamantan-2-on, cerebral blood flow, global transient ischemia, bicuculline, GABA-A receptors, hypergravity ischemia