

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ГАМК-ЕРГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОГО ЭФФЕКТА МЕКСИДОЛА

А. В. Гнездилова, Т. С. Ганьшина, Р. С. Мирзоян¹

В опытах на крысах установлено, что мексидол существенно увеличивает локальный мозговой кровоток у животных в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга, тогда как у интактных крыс препарат вызывает первоначальное снижение кровотока с последующим его восстановлением. Цереброваскулярный механизм действия мексидола обусловлен его воздействием на ГАМК_A-рецепторы сосудов мозга, так как этот эффект не проявляется на фоне действия бикикуллина.

Ключевые слова: мозговое кровообращение, мексидол, глобальная преходящая ишемия мозга, бикикуллин, ГАМК_A-рецепторы

ВВЕДЕНИЕ

Мексидол — отечественный препарат, механизм действия которого определяется антиоксидантными и мембранопротекторными свойствами, обладает ангиолитической, противогипоксической и ноотропной активностью [1]. Препарат восстанавливает нарушенное ишемией потребление кислорода и глюкозы мозгом и при этом понижает в крови уровень молочной кислоты [7]. Выявлены нейропротекторные эффекты препарата, которые выражаются в повышении выживаемости и улучшении неврологического статуса при моделировании ишемического [10] и геморрагического [3] поражений мозга крыс. Однако отсутствуют сведения о влиянии мексидола на кровоснабжение интактного и ишемизированного мозга, тогда как этот аспект действия препарата играет важную роль в реализации его нейропротекторной активности.

Целью настоящего исследования является изучение влияния мексидола на локальный кровоток в коре большого мозга интактных крыс и животных, перенесших глобальную преходящую ишемию, а также анализ механизма цереброваскулярного эффекта препарата.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты по изучению цереброваскулярной активности мексидола выполнены на 32 наркотизированных (уретан, 1,3 г/кг, внутривенно) беспородных 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 (“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. Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы ВЮРАК США, соединенном с персональным компьютером.

Глобальную 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. Исследуемые вещества: мексидол (200 мг/кг), синтезированный в опытно-технологическом отделе НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН, и бикикуллин (0,5 мг/кг) фирмы “Serva” вводили через полиэтиленовый катетер в бедренную вену животных.

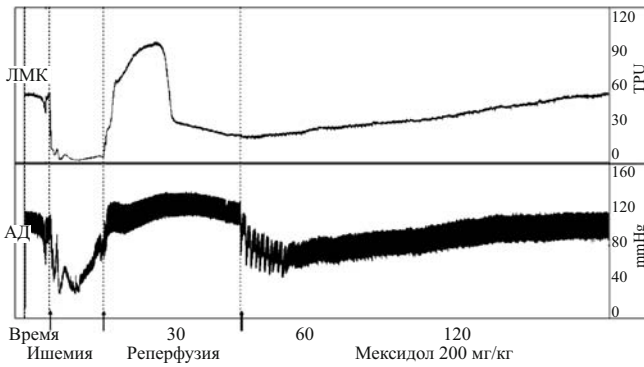
Результаты исследования обрабатывали методом вариационной статистики с помощью дисперсионного анализа для повторных измерений и критерия множественных сравнений по Даннету с использованием программы Biostat.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные опыты позволили установить, что мексидол в дозе 200 мг/кг сразу же после внутривенного введения вызывает снижение кровотока в коре большого мозга крыс в среднем на $16,2 \pm 3,1\%$ ($n = 9$). Через 60 мин наблюдения локальный кровоток в одних опытах восстанавливается до исходного уровня, а в других несколько превышает его. Уровень артериального давления при этом снижается в среднем на $22,2 \pm 3,6\%$ ($n = 9$).

Следующая серия опытов была посвящена изучению влияния препарата в той же дозе на состояние микроциркуляции в коре большого мозга после глобальной преходящей ишемии головного мозга. Оказа-

¹ Лаборатория фармакологии цереброваскулярных расстройств (зав. — проф. Р. С. Мирзоян) НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.



Влияние мексидола на локальный мозговой кровоток (ЛМК) и артериальное давление (АД) у наркотизированной крысы в условиях глобальной преходящей ишемии. Стрелки — отметка времени (мин) и введения препарата.

лось, что мексидол сразу же после введения у животных после глобальной преходящей ишемии вызывает увеличение локального мозгового кровотока, которое нарастает в течение эксперимента и к 90-й минуте достигает максимального значения $49,8 \pm 10,2\%$ (табл. 1, рисунок). Изменения артериального давления под влиянием мексидола в условиях ишемии мозга не отличались однородностью: артериальное давление в одних опытах понижалось в среднем на 16% ($n = 5$), в других — повышалось в среднем на 21% ($n = 6$).

Отсутствие однонаправленных изменений мозгового кровотока и артериального давления в условиях ишемии мозга свидетельствует о том, что цереброваскулярные эффекты мексидола обусловлены его непосредственным влиянием на тонус сосудов мозга. Следовательно, мексидол усиливает кровоснабжение ишемизированного мозга в отличие от кровоснабжения интактных животных, т.е. глобальная ишемия мозга повышает чувствительность сосудов мозга к мексидолу.

Далее следовало выяснить, что лежит в основе обнаруженного нами цереброваскулярного эффекта мексидола? Ранее мы установили, что неодинаковая реакция сосудов мозга на фармакологические воздействия в зависимости от исходного состояния организма может быть обусловлена их воздействием на ГАМК-рецепторный комплекс, так как таким свойством обладают препараты, в механизме действия которых присутствует ГАМК-ергический компонент. Таким действием обладают лекарственная комбинация, содержащая пироллидон и пироглутаминовую кислоту, [5], афобазол [9] и конъюгат ГАМК с докозагексаеноилдофамином [4].

Поэтому следующая серия опытов была посвящена изучению влияния мексидола в той же дозе на мозговое кровообращение в условиях глобальной преходящей ишемии и после действия специфического блокатора ГАМК_A-рецепторов бикикуллина ($0,5$ мг/кг). Эксперименты показали, что мексидол через 10 мин после введения в этих условиях в большинстве опытов понижает локальный мозговой кровоток на $10,2 \pm 2,7\%$. Далее на протяжении всего опыта уровень кровотока не претерпевает существенных изменений (табл. 2.). Артериальное давление под влиянием мексидола в этих условиях также снижается на $17,3 \pm 1,8\%$ и сохраняется на этом уровне до конца эксперимента. Следовательно, в условиях ишемического поражения мозга и на фоне действия бикикуллина цереброваскулярная активность мексидола не проявляется. Эти данные указывают на участие ГАМК_A-рецепторов в реализации сосудорасширяющего действия препарата в условиях данной экспериментальной патологии.

Таким образом, мексидол оказывает неодинаковое влияние на сосуды интактного и ишемизированного мозга. Сосудорасширяющая активность препарата проявляется лишь в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга. Анализ механизма действия

Таблица 1. Влияние мексидола (200 мг/кг, в вену) на локальный мозговой кровоток (ЛМК) у крыс после глобальной преходящей ишемии большого мозга

№ опыта	ЛМК, фон I	ЛМК, ишемия		ЛМК, реперфузия		ЛМК, 30 мин после ишемии, ф2		ЛМК, 20 мин после мексидола		ЛМК, 30 мин после мексидола		ЛМК, 40 мин после мексидола		ЛМК, 50 мин после мексидола		ЛМК, 60 мин после мексидола		ЛМК, 70 мин после мексидола		ЛМК, 80 мин после мексидола		ЛМК, 90 мин после мексидола	
		у. е.	% к ф1	у. е.	% к ф1	у. е.	% к ф1	у. е.	% к ф2	у. е.	% к ф2	у. е.	% к ф2	у. е.	% к ф2	у. е.	% к ф2	у. е.	% к ф2	у. е.	% к ф2	у. е.	% к ф2
1	46	5	-89	63	+37	26	-43	30	+15	31	+19	31	+19	29	+12	27	+4	28	+8	29	+12	30	+15
2	44	6	-86	52	+18	14	-68	27	+93	21	+50	20	+43	26	+86	24	+71	17	+21	18	+29	18	+29
3	35	15	-57	44	+26	30	-14	43	+43	46	+53	46	+53	46	+53	45	+50	44	+47	44	+47	43	+43
4	34	10	-71	50	+47	28	-18	45	+61	33	+18	30	+7	32	+14	35	+25	38	+36	40	+43	41	+46
5	57	30	-47	59	+4	52	-9	82	+58	78	+50	70	+35	62	+19	61	+17	58	+12	59	+13	62	+19
6	33	10	-70	60	+82	29	-12	32	+10	31	+7	32	+10	33	+14	32	+10	36	+24	39	+34	40	+38
7	44	7	-84	84	+91	25	-43	25	0	28	+12	32	+28	37	+48	45	+80	48	+92	50	+100	46	+84
8	44	6	-86	71	+61	33	-25	39	+18	37	+12	38	+15	36	+9	37	+12	39	+18	36	+9	40	+21
9	33	8	-76	60	+82	25	-24	29	+16	30	+20	33	+32	35	+40	37	+48	38	+52	39	+56	40	+60
10	52	4	-92	93	+79	23	-56	30	+30	33	+43	37	+61	43	+87	45	+96	48	+109	52	+126	53	+130
11	30	5	-83	86	+187	24	-20	29	+21	31	+29	35	+46	37	+54	39	+63	40	+67	38	+58	39	+63
	41,1 ± 2,6	9,6 ± 2,2 <i>p</i> < 0,05	-76,5 ± 4,3 <i>p</i> < 0,05	65,4 ± 4,9 <i>p</i> < 0,05	+57,7 ± 15,2 <i>p</i> < 0,05	28,1 ± 2,8 <i>p</i> < 0,05	-30,2 ± 5,9 <i>p</i> < 0,05	37,4 ± 4,9 <i>p</i> < 0,05	+36,5 ± 8,5 <i>n</i> = 10	36,3 ± 4,6 <i>p</i> < 0,05	+28,4 ± 5,4 <i>n</i> = 11	36,7 ± 3,8 <i>p</i> < 0,05	+31,7 ± 5,9 <i>n</i> = 11	37,8 ± 3,0 <i>p</i> < 0,05	+39,9 ± 9,6 <i>n</i> = 11	38,8 ± 3,1 <i>p</i> < 0,05	+43,3 ± 9,5 <i>n</i> = 11	39,5 ± 3,3 <i>p</i> < 0,05	+44,2 ± 10,1 <i>n</i> = 1	40,4 ± 3,4 <i>p</i> < 0,05	+47,9 ± 11,1 <i>n</i> = 11	41,1 ± 3,4 <i>p</i> < 0,05	+49,8 ± 10,2 <i>n</i> = 11

Таблица 2. Влияние мексидола (200 мг/кг, в вену) на фоне действия бикукуллина (БК) (0,5 мг/кг, в вену) на локальный мозговой кровоток (ЛМК) у крыс после глобальной преходящей ишемии большого мозга

№ опыта	ЛМК, фон 1		ЛМК, ишемия		ЛМК, реперфузия		ЛМК, 25 м после ишемии, фон 2		ЛМК, БК		ЛМК, 25 м после БК, фон 3		ЛМК, 20 м после мексидола		ЛМК, 30 м после мексидола		ЛМК, 40 м после мексидола		ЛМК, 50 м после мексидола		ЛМК, 60 м после мексидола		ЛМК, 90 м после мексидола	
	у. е.	%	у. е.	%	у. е.	%	у. е.	%	у. е.	% к ф2	у. е.	% к ф2	у. е.	% к ф3	у. е.	% к ф3	у. е.	% к ф3	у. е.	% к ф3	у. е.	% к ф3	у. е.	% к ф3
1	17	8	-52,9	28	+64,7	8	-52,9	15	+87,5	8	0,0	7	-12,5	7	-12,5	6	-12,5	6	-25,0	6	-25,0	4	-50,0	
2	92	13	-85,9	118	+28,3	62	-32,6	75	+21,0	65	+4,8	68	+4,6	67	+3,1	60	+3,1	58	-10,8	57	-12,3	44	-32,3	
3	27	5	-81,5	59	+119	21	-22,2	22	+4,8	23	+9,5	21	-8,7	22	-4,3	23	-4,3	24	+4,3	24	+4,3	22	-4,3	
4	44	10	-7,3	56	+27,3	27	-38,6	27	0,0	28	+3,7	27	-3,6	28	0,0	30	0,0	30	+7,1	30	+7,1	28	0,0	
5	36	4	-88,9	58	+61,1	22	-38,9	24	+9,1	26	+18,2	23	-11,5	24	-7,7	25	-7,7	24	-7,7	27	+3,8	27	+3,8	
6	45	14	-68,9	30	-33,3	20	-55,6	26	+30,0	26	+30,0	24	-7,7	23	-1,5	23	-11,5	22	-15,4	21	-19,2	20	-23,1	
7	34	19	-44,1	67	+97,1	32	-5,9	42	+31,3	37	+15,6	34	-8,1	35	-5,4	35	-5,4	33	-0,8	35	-5,4	33	-10,8	
8	29	8	-72,4	55	+89,7	25	-13,8	30	+20,0	25	0,0	25	0,0	27	+8,0	28	+8,0	27	+8,0	25	0,0	24	-4,0	
9	31	6	-80,6	62	+100	24	-22,6	31	+29,2	31	+29,2	32	+3,2	30	-3,2	31	-3,2	31	0,0	33	+6,5	33	+6,5	
10	56	5	-91,1	87	+55,4	63	+12,5	90	+42,9	50	-20,6	40	-20,0	40	-20,0	42	-20,0	42	-16,0	42	-16,0	39	-22,0	
	41,1 ± 6,6	9,2 ± 1,5 <i>p</i> < 0,05	-74,4 ± 4,9	62,0 ± 8,2 <i>p</i> < 0,05	+71,3 ± 10,7 <i>n</i> = 9	30,4 ± 5,7 <i>p</i> < 0,05	-31,5 ± 5,6 <i>n</i> = 9	38,2 ± 7,8	+30,6 ± 8,1 <i>n</i> = 9	31,9 ± 5,0	+15,9 ± 4,1 <i>n</i> = 7	30,1 ± 5,0	-10,3 ± 2,0 <i>n</i> = 7	30,3 ± 5,0	-9,3 ± 2,3 <i>n</i> = 7	30,3 ± 4,4	-9,3 ± 2,3 <i>n</i> = 7	29,7 ± 4,3	-14,3 ± 2,5 <i>n</i> = 6	30,0 ± 4,3	-7,8 ± 2,4 <i>n</i> = 5	27,4 ± 3,5	-20,9 ± 6,2 <i>n</i> = 7	

мексидола с помощью специфического блокатора ГАМК_A-рецепторов бикукуллина позволил установить, что в реализации цереброваскулярного эффекта мексидола в условиях ишемии принимают участие ГАМК-ергические механизмы. Полученные результаты согласуются с литературными данными, свидетельствующими о модулирующем влиянии мексидола на активность ГАМК-рецепторного комплекса [8], и указывающими на участие ГАМК_A-рецепторов в реализации антиконфликтного действия препарата [2]. Выявленная нами неодинаковая чувствительность сосудов интактного и ишемизированного мозга к мексидолу и участие в этом процессе ГАМК_A-рецепторов, подтверждает ранее отмеченную нами эту характерную особенность веществ с ГАМК-ергическим компонентом действия [4 – 6, 9].

ВЫВОДЫ

1. Мексидол увеличивает локальный мозговой кровоток у крыс в условиях глобальной преходящей ишемии, тогда как у интактных животных препарат вызывает первоначальное понижение уровня кровоснабжения мозга с последующим его восстановлением.
2. Выявлена роль ГАМК_A-рецепторов сосудов мозга в реализации цереброваскулярного эффекта мексидо-

ла, так как в условиях их блокады бикукуллином сосудорасширяющий эффект препарата не проявляется.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Воронина, *Психофармакол. и биол. наркол.*, **1**, 2 – 12 (2001).
2. Т. А. Воронина, Л. Н. Неробкова, Н. В. Маркина и др., *Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта*, С. Б. Середенин, (ред.), Москва (1990), сс. 54 – 62.
3. В. А. Крайнева, *Бюл. экспер. биол.*, Приложение 1, 40 – 44 (2006).
4. И. Н. Курдюмов, Т. С. Ганьшина, Т. М. Васильева и др., *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, *Труды I Национального Конгресса “Кардионеврология” М. А. Пирадов, А. В. Фоякин* (ред), Москва (2008), сс. 134 – 138.
7. В. Е. Погорельый, А. В. Альт, М. Д. Гаевый и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **62**(5), 15 – 17 (1999).
8. С. Б. Середенин, Ю. А. Бледнов, М. Л. Гордей, Т. А. Воронина и др., *Хим-фарм. журн.*, **2**, 134 – 137 (1987).
9. И. В. Силкина, Т. С. Ганьшина, С. Б. Середенин, Р. С. Мирзоян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **68**(1), 20 – 24 (2005).
10. Вик. В. Яснецов, Т. А. Воронина, *Экспер. и клин. фармакол.*, **72**(1), 68 – 70 (2009).

Поступила 12.04.10

GABAERGIC MECHANISM OF CEREBROVASCULAR EFFECT OF MEXIDOL

A. V. Gnezdilova, T. S. Gan'shina, and R. S. Mirzoyan

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

Experiments on rats showed that mexidol significantly increases local cerebral blood flow in animals under conditions of global transient brain ischemia, whereas in intact rats this drug initially causes a decrease in the blood flow, followed by its recovery. Mechanism of the cerebrovascular effect of mexidol is determined by its action on GABA receptors of cerebral vessels, which confirmed the fact that the cerebrovascular effect of mexidol is absent in the presence of bicuculline.

Key words: Cerebral blood flow, mexidol, global transient ischemia of brain, bicuculline, GABA receptors