

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.3.015.11:616.831-005-092.9

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ВЕЩЕСТВ СИНТЕТИЧЕСКОГО И ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

А.В. АРЛЬТ
М.Н. ИВАШЕВ
Г.В. МАСЛИКОВА

*Пятигорская государственная
фармацевтическая академия*

e-mail: ivashev@bk.ru

Проведено сравнительное экспериментальное исследование церебропротекторной активности веществ синтетического и природного происхождения на моделях ишемии и гипоксии мозга с помощью метода водородного клиренса, гравитационных перегрузок. Выявлены соединения-"лидеры", восстанавливающие показатели нормального функционирования сердечно-сосудистой системы при ишемических нарушениях, вызванных различными моделями создания инсульта и гипоксических состояний, гравитационных перегрузок.

Ключевые слова: мозговой кровоток, белые крысы, ишемия мозга, вещества синтетического и природного происхождения.

Введение. Традиционные лекарственные препараты, которые используются для коррекции системы мозгового кровообращения, не могут в полном объеме восстановить уровень мозгового кровотока при таких грозных заболеваниях, как инсульт, хроническая сердечная недостаточность, тахикардия [7]. В настоящее время является актуальным поиск и изучение соединений синтетического и природного происхождения, которые обладают комплексным церебропротекторным действием.

Цель настоящего экспериментального исследования – выявление соединений синтетического и природного происхождения, влияющих позитивно на систему мозгового кровообращения при ишемических и гипоксических поражениях мозга.

Методы исследования. Эксперименты с моделированием ишемии и инсульта мозга проводились на наркотизированных хлоралгидратом (300 мг/кг, внутривенно) крысах (n=1247) обоего пола линии Wistar. Объёмную скорость мозгового кровотока (ОСМК) регистрировали с использованием метода водородного клиренса, катетерной технологии регистрации параметров центральной гемодинамики, методики регистрации параметров гемодинамики миокарда с помощью компьютерной программы «Bioshell» на бодрствующих животных.

В опытах на наркотизированных и бодрствующих крысах за период с 2002 по 2012гг. проведены исследования по изучению влияния веществ синтетического и природного происхождения [1, 2, 3, 2, 5, 6]. Исследованные синтетические соединения: производные 1,4-дигидро-4-оксопиримидина (PDMGAB, PDMPAMBA) на церебральную гемодинамику в сравнении с ГАМК, по прогнозу программы PASS (структура– активность), проявляющими ГАМК-ергические свойства, N-арилпроизводные изохинолона-3 (S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7), производные хиразолинона-4 (x-3, x-7a), производные имидазобензидазола (PY-353, PY-563), 2-меркаптобензидазола-брадизол; производные хромона и индола (β_1 , β_{21} , β_{23} , β_{35}), производные пиперазина – триметазидин, аминокислотатаурин; комбинация селенита



натрия с токоферола ацетатом, препараты природного происхождения –профеталь, кортексин, когитум; фенотропил, ингибиторы АПФ, ингибитор рецепторов AT_2 – валсартан, кислота аминакапроновая. Исследованы вещества растительного происхождения, а также экстракты и извлечения – форзиции промежуточной, суммы лактонов из полыни австрийской и сантониковой, эфирного масла полыни однолетней, субстанции дигидрохверцетина, извлечений из листьев черноголовки крупноцветковой.

Исследуемые препараты вводили внутрибрюшинно в дозах, составляющих 1/1000, 1/100 от среднесмертельной дозы (LD_{50}), через 5 мин минут после записи исходных значений. Контрольной группе животных внутрибрюшинно вводили изотонический раствор хлорида натрия в эквивалентных количествах через 5 минут после ишемии мозга (терапевтически) или за 60 мин до создания ишемии (профилактически). В контрольной группе животных хлорид натрия не вызывал существенных изменений ОСМК, артериального давления и сопротивления сосудов мозга при ишемических поражениях мозга. Исследуемые вещества выявляли различное влияние на объёмную скорость мозгового кровотока в норме и патологии [4,6].

Статистическая обработка опытов проведена с использованием t-критерия Стьюдента для независимых рядов в пакете компьютерной программы Microsoft Excel 2000, version 7.0 [8].

Результаты исследования. В результате экспериментальных исследований впервые выявлено, что производное 4-оксо-1,4-дигидропиримидина (PDMGAB) по механизму действия на системную гемодинамику является агонистом гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Впервые показано, что (PDMGAB):

- изменяет индексы сердца у бодрствующих нормотензивных крыс;
- снижает выраженность изменений системной гемодинамики у бодрствующих крыс, вызванных нагрузочными пробами;
- снижает артериальное давление у бодрствующих крыс в условиях экспериментальной гипертензии;
- изменяет индексы сердца бодрствующих крыс в условиях экспериментального инсульта мозга.

Получены оригинальные данные о влиянии производного 4-оксо-1,4-дигидропиримидина на сердечно-сосудистую систему при физиологической норме, а именно на показатели центральной гемодинамики.

Эти данные позволяют говорить об оптимизации деятельности ССС при введении 4-оксо-1,4-дигидропиримидина.

Изучено дозозависимое влияние веществ с лаб. шифром β_1 , β_{21} , β_{23} , β_{35} на динамику изменения объёмной скорости мозгового кровотока (ОСМК) и системного артериального давления (САД) при профилактическом введении (24 дня). Вещество с лаб. шифром β_{35} практически не оказывает влияния на динамику объёмной скорости мозгового кровотока с начала опыта по 30 мин, однако с 30 по 60 мин повышает ОСМК относительно исходных и контрольных значений. Незначительно уменьшается (в среднем на 10-15%) системное артериальное давление. Сопротивление сосудов мозга снижается в среднем на 15-20% относительно исходных и контрольных значений.

Аминокислота таурин в дозе 0,1 мг/кг восстанавливает нарушенный после ишемии кровотока в мозге. После введения снижает АД у гипертензивных крыс. Соединение обладает антигипоксическим свойством. Проведен анализ действия таурина с помощью фармакологических анализаторов (ацетилхолин, атропин; мезатон, празозин, анаприлин, дофамин и др.) на динамику изменений объёмной скорости мозгового кровотока.

Комбинация селенита натрия с токоферола ацетатом в дозе 50 мкг/кг восстанавливает мозговой кровотока после ишемии мозга.

Впервые установлено, что аминакапроновая кислота значительно увеличивает уровень мозгового кровотока при инсультах в дозе 0,8г/кг и достоверно понижает уровень мозгового кровотока в дозе 1,24г/кг. Впервые показано, что аминакапроновая кислота у бодрствующих животных оказывает кардиопротективное действие, достоверно повышая значения сократимости миокарда, понижает конечно-диастолическое давление при моделируемом поражении ткани мозга (ишемическом и геморрагическом инсультах).

Изучено и установлено положительное влияние извлечений и фракций из форзиции промежуточной, суммы лактонов из полыни австрийской, сантониковой, волжанки обыкновенной, черноголовки крупноцветковой на мозговой кровоток у крыс в условиях нормы и патологии (ишемия мозга).

Обсуждение. Исследование проводилось в 4 этапа. На первом определялась острая токсичность новых синтетических соединений производных ГАМК, а также растительных объектов исследования при внутрижелудочном и внутрибрюшинном пути введения и их способность влиять на поведенческие реакции животных. Второй этап был посвящен фармакологическому скринингу соединений синтетического и природного происхождения на предмет изучения изменений объемной скорости мозгового кровотока в норме у животных с выявлением соединений лидеров. На третьем этапе проводилось экспериментальное изучение влияния производных синтетического и природного происхождения (лидеров по фармакологическому скринингу) на мозговой кровоток, артериальное давление, сопротивление сосудов мозга в условиях экспериментальной патологии. На четвертом этапе изучено влияние производных синтетического и природного происхождения на устойчивость животных к различным видам гипоксии. Пятый этап исследования посвящен влиянию производных синтетического происхождения на неврологический статус в условиях экспериментальной нормы и патологии.

В условиях экспериментального ишемического инсульта ГАМК достоверно повышает ОСМК и оказывает благоприятное воздействие на кардиогемодинамику, ряд показателей которой ухудшается в результате данной экспериментальной патологии. В условиях экспериментальной гиперволюмической гипертензии ГАМК снижает конечное диастолическое давление, что можно считать положительным моментом при сердечной недостаточности. Недостатком можно считать незначительную продолжительность действия. Из изученных доз ГАМК оптимальной по влиянию на сердечно-сосудистую систему крыс является 50 мг/кг. ГАМК дозозависимо увеличивала выживаемость животных в условиях циркуляторной гипоксии мозга при введении в дозе 10 и 50 мг/кг. Достоверные отличия по сравнению с контролем отмечены для ГАМК в дозе 50 мг/кг на 72-м часу после создания циркуляторной гипоксии. При введении в дозе 1 мг/кг не наблюдали отличия в выживаемости крыс по сравнению с контролем.

Вещество PDMGAB (производное ГАМК) также дозозависимо увеличивала выживаемость в условиях циркуляторной гипоксии. Достоверные данные, по сравнению с контрольными показателями, отмечены для вещества PDMGAB, в дозе 50 мг/кг, через 24 и 48ч, после билатеральной окклюзии сонных артерий (повышение выживаемости на 83%), по сравнению с субстанцией ГАМК повышение составило 33%. Через 72 ч ГАМК показала выживаемость 50%, в то время как PDMGAB – в аналогичных условиях вызвал выживаемость 66% по отношению к контрольной серии животных. В условиях гипоксии мозга эффект вещества PDMGAB достоверно не отличался от антигипоксического эффекта ГАМК. Вещество PDMGAB также малотоксично, обладает антигипоксическим, анксиолитическим и антистрессорным действием.

Таурин и дибикор увеличивали выживаемость животных в условиях циркуляторной гипоксии мозга в сравнении с контролем. Выживаемость животных к 72-му часу в группе при терапевтическом ведении таурина и дибикора выше, чем при профилактическом введении в дозе 0,1мг/кг.

Результаты проведенных исследований позволяют утверждать, что селенит натрия, токоферола ацетат и комбинация (селенит натрия+токоферола ацетат) достоверно увеличивали выживаемость животных в условиях циркуляторной гипоксии мозга в сравнении с контролем. Так, при терапевтическом введении селенита натрия в дозе 100 мкг/кг средняя продолжительность жизни мышей увеличилась на 10,5% по отношению к контролю. Адекватные и несколько более высокие значения были получены при терапевтическом введении селенита цинка в аналогичных дозах. Таким образом, было установлено, что селенит натрия, токоферола ацетат и комбинация (натрия селенит+токоферола ацетат) увеличивают время жизни животных в дозе 100 мкг/кг.

Установлено, что при проведении модели гипоксической гипоксии наибольшую устойчивость показали экстракты из черноголовки крупноцветковой, приготовленные на 70% и 95% этаноле. Время выживаемости мышей в контрольной группе – 22,7 мин. Выживаемость мышей составила 34,7 и 42,8 мин (достоверное увеличение на 15,3% и 18,9% соответственно).



Этилацетатная фракция из листьев форзиции в постишемическом периоде неоднозначно влияла на скорость мозгового кровотока, системное артериальное давление. Наиболее выраженное снижение артериального давления наблюдали в дозе 10 и 50 мг/кг. Значимое снижение скорости мозгового кровотока наблюдали в дозе 50 мг/кг. В дозе 100 мг/кг наблюдали двухфазное влияние на мозговой кровоток – незначительное повышение на протяжении 30 мин и снижение к 60 мин эксперимента.

Субстанция дигидрохверцетина в дозе 10 мг/кг достоверно повышает объемную скорость мозгового кровотока на 30-35% достоверно относительно контрольной серии опытов.

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования показали, что среди соединений синтетического и растительного происхождения найдены эффективные вещества, которые могут быть приняты к углубленному экспериментальному и дальнейшему клиническому изучению при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности при патологии системы мозгового кровообращения.

Литература

1. Влияние дибикора и таурина на мозговой кровоток в постишемическом периоде / А.В. Арльт и др. // Фармация. – 2007. – № 2. – С 32-34.
2. Анализ действия таурина / А.В. Арльт и др. // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 152.
3. Арльт, А.В. Перспективы изучения органотропного действия извлечений (соединений) растительного происхождения в условиях экспериментальной нормы / А.В. Арльт, И.А. Савенко, А.В. Сергиенко // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – № 6. – С. 248-249.
4. Церебропротекторные эффекты фитоконцентрации из листьев форзиции промежуточной / А.В. Арльт и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – № 6. – С. 251-253.
5. Арльт, А.В. Влияние кислоты аминкапроновой на мозговой кровоток / А.В. Арльт // Фармация. – 2010. – № 1. – С. 45-47.
6. Влияние бутанольной фракции из листьев форзиции промежуточной на мозговое кровообращение / А.В. Арльт и др. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 5(128). – С. 10-12.
7. Исследование роли нейро-гуморальных систем в патогенезе экспериментальной хронической сердечной недостаточности / С.Ф. Дугин и др. // Информационный бюллетень РФФИ. – 1994. – Т. 2, № 4. – С. 292.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – С. 421-427.

REVIEW OF EXPERIMENTAL RESEARCH ACTIVITY CEREBROPROTECTIVE SUBSTANCES OF SYNTHETIC AND NATURAL ORIGIN

A.V. ARLT
M.N. IVASHEV
G.V. MASLIKOVA

Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy

e-mail: ivashev@bk.ru

An important task for operations and animal studies is the choice of the optimal method of anesthesia. Improper anesthesia agent causes can lead to complications of surgery until the animals death and the collapse of the experimental work. The study of cerebral blood flow velocity in the rat is necessary to use anesthetic means having a pronounced effect of the anesthetic, the duration of anesthetic action. It is also important to note that the funds are used as anesthetic should not have a significant effect in an experiment on the studied parameters.

Key words: anesthesia, chloral hydrate, the rate of cerebral blood flow, experiment.