

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ (НЕЙРОЛЕПТИКОВ) ПРИ ГЛОБАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В. И. Кулинский, С. С. Гаврилов¹

Большинство типичных и атипичных нейролептиков различных химических групп значительно увеличивают толерантность головного мозга к глобальной ишемии. Эффекты дозозависимы. Активность нейролептиков связана с химической структурой и не коррелирует с антипсихотической активностью. Следовательно, увеличение толерантности мозга к ишемии является самостоятельным свойством нейролептиков. Нейропротекторный эффект не коррелирует со сродством нейролептиков к серотониновым 5-HT_{2A} и дофаминовым D₂-рецепторам, но тесно коррелирует с развивающейся глубокой гипотермией. Термонеutralные условия (34 °С) предупреждают оба эффекта. Толерантная стратегия играет основную роль в развитии нейропротекторного эффекта нейролептиков.

Ключевые слова: нейропротекторный эффект, ишемия головного мозга, гипотермия, нейролептики

ВВЕДЕНИЕ

Ранее был установлен высокий нейропротекторный эффект (НПЭ) агонистов рецепторов ингибиторных нейротрансмиттеров — аденозиновых A₁, ГАМК_A, ГАМК_B и α₂-адреноцепторов при глобальной ишемии мозга. Это одно из проявлений толерантной стратегии организма с характерной для нее гипотермией [3, 10]. Дофамин оказывает разнообразное влияние на функции головного мозга. Однако неселективные агонисты дофаминовых D₂-рецепторов лишь умеренно увеличивают толерантность к ишемии мозга [9, 12], данных о влиянии селективных D-лигандов мы не обнаружили. Возникла гипотеза о перспективности веществ более комплексного действия — нейролептиков. В базе PubMed за 40 лет мы нашли только одно сообщение, что нейролептики (хлорпромазин и трифлуоперазин) снижают неврологический дефицит, вызванный ишемией [15]. Задачей работы была проверка нашей гипотезы.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проведена на 713 белых беспородных мышах обоего пола в возрасте 2,5 – 4 месяцев, содержащихся при свободном доступе к воде и пище. Использованы клозапин (“Novartis Pharmaceutical”, Англия), рисперидон, пимозид и спиперон (“Janssen Pharmaceutica”, Бельгия), зуклопентиксол и флупентиксол (“H. Lundbeck”, Дания), перициазин (“Rhone-Poulenc Rorer”, Франция), хлорпромазин (Московский эндокринный завод), галоперидол и дроперидол (“Gedeon Richter”, Венгрия), хлорпромаксен (“Leciva”, Чехия), тиоридазин (“Jelfa”, Польша), перфеназин (Татхимфармпрепараты), трифлуоперазин (Дальхимфарм),

флуфеназин (KRKA, Словения), сульпирид (“Sano-fi-Sinthelabo”, Франция), тиаприд (ICN Полифарм). Клозапин и рисперидон применяли в 0,1 н. HCl (растворы доводили 1 н. Na₂CO₃ до pH 5,5 – 6,0), зуклопентиксол, тиоридазин, перфеназин, флуфеназин, флупентиксол, пимозид и спиперон — в 2,5 % суспензии твин 80, остальные — в водных растворах. Все вещества вводили в объеме 10 мл/кг. Контрольным животным вводили соответствующие растворители, различий между группами контроля не выявлено. Оптимальные условия уточняли по дозовым кривым и динамике эффектов. Нейролептики обладают выраженным антиноцицептивным эффектом [5, 8, 14]. Дополнительное обезболивание фторотаном немного увеличивает толерантность к ишемии как в контроле (на 20 %), так и в опыте (на 35 %). Использовали модель глобальной ишемии по Н. Lowту в модификации Н. Araki [7]. Показателем НПЭ было увеличение продолжительности гаспинга (судорожного дыхания). В контроле этот показатель высоко стабилен и воспроизводим, не зависел от времени инъекции. Адекватность модели подтверждена высоким НПЭ ингибиторных нейротрансмиттеров и их агонистов [3, 10], аналогичным данным при других вариантах ишемии [11]. Температуру ядра тела измеряли электротермометром ТПЭМ-1 в кишечнике на глубине 3,5 см. Термонеutralные условия (34° С) создавали проведением всего опыта в термостате. Ввиду выраженных отклонений от нормального распределения данные по гаспингу анализировали по критерию U Манна – Уитни, температуры по *t*-критерию Стьюдента. Рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена r_s , показатель силы связи (r^2) и уравнение регрессии [1]. Описаны только значимые различия ($p < 0,05$). Детали указаны в тексте, таблице и на рисунках.

¹ Кафедра биохимии Иркутского государственного медицинского университета, Иркутск, 664003, ул. Красного восстания, 1; e-mail: kulinsky@pp.irkutsk.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 17 исследованных нейролептиков НПЭ обнаружен у 14 (82 %), у 12 из них он был высоким — увеличение толерантности в 1,7–6,2 раза (таблица). Последнее включает ряд типичных нейролептиков — алифатический (хлорпромазин), пиперидиновые (перициазин, тиоридазин) и пиперазиновые фенотиазины (перфеназин, трифлуоперазин, флуфеназин), тиоксантены (зуклопентиксол, хлорпротиксен, флупентиксол) и атипичные нейролептики — клозапин и рисперидон. Несмотря на широкое варьирование условий НПЭ не обнаружен у бензамидов (сульпирид, тиаприд) и спиперона. Очевидно, химическая структура в значительной мере определяет наличие и выраженность НПЭ, но есть исключение: среди бутирофенонов галоперидол намного превосходит дроперидол.

Дифенилбутилпиперидин пимозид слабо защищает мозг. НПЭ всех активных нейролептиков дозозависим и обычно выходит на насыщение (рис. 1). Пик обычно достигается через 2–6 ч.

Мы провели корреляционный анализ НПЭ нейролептиков с их антипсихотической активностью, используя в качестве меры последней среднесуточную дозу для лечения шизофрении [5]. Корреляция отсутствовала: $r_s = -0,09$, $p > 0,5$. Это означает, что НПЭ нейролептиков не удается объяснить близостью его механизма к антипсихотической активности. Следовательно, НПЭ — самостоятельное свойство большинства нейролептиков, заслуживающее внимания.

Поскольку антипсихотическое действие нейролептиков в основном связывают с тем, что они блокируют

(как антагонисты) или прямо ингибируют (как обратные агонисты) дофаминовые D_2 - и серотониновые 5-HT_{2A} -рецепторы [6, 13], мы сопоставили средство к этим рецепторам с НПЭ. На нашем материале есть примеры противоположной направленности: у бензамидов нет средства к 5-HT_{2A} -рецепторам и они не защищают мозг, но средство спиперона к обоим рецепторам максимально, а НПЭ отсутствует. Однако известно, что примеры лишь иллюстрируют, но ничего не доказывают и не опровергают. Поэтому мы применили корреляционный анализ, при этом как показатели средства к рецепторам использовали константы ингибирования K_i , определенные в работе [13]. НПЭ не коррелировал ни со средством к обоим типам рецепторов ($r_s = -0,03$ и $-0,25$, $p > 0,2$), ни с отношением средства к этим рецепторам ($5\text{-HT}_{2A}/D_2$ — $r_s = +0,38$, $p > 0,1$). Показатель силы связи (r^2) средства к этим рецепторам на НПЭ очень мал — от 0,1 до 14 %. Следовательно, не выявлено прямой связи НПЭ нейролептиков с их средством к D_2 - и 5-HT_{2A} -рецепторам. Однако это не исключает более сложных взаимодействий с разными рецепторами.

Очевидно, НПЭ нейролептиков является суммой разных видов их активности, как это признано сейчас для их антипсихотического действия. Вероятно, в защиту от ишемии включаются и другие нейротрансмиттеры. Это свидетельствует о том, что селективность “фармакологических инструментов”, необходимая для анализа механизмов действия веществ, включая нейропротекторы, не всегда нужна для выраженного увеличения толерантности головного мозга.

Нейропротекторный и гипотермический эффекты нейролептиков

Вещество	Доза, мг/кг (мкмоль/кг)	Часы до ишемии	<i>n</i>	Снижение <i>t</i> , °C	Продолжительность гаспинга, с
Контроль	—	0,5 ÷ 10	108	-0,5 ± 0,1	17,0 (14 ÷ 20)
Хлорпромазин	5,0 (12,6)	3	15	-9,1 ± 0,8 ^b	43,0 ^b (26 ÷ 61)
Перициазин	10,0 (27,4)	8	14	-12,9 ± 0,6 ^b	62,5 ^b (40 ÷ 88)
Тиоридазин	20,0 (44,7)	6	10	-8,7 ± 1,8 ^b	59,0 ^b (23 ÷ 87)
Перфеназин	20,0 (49,5)	7	11	-15,6 ± 1,3 ^b	105,0 ^b (42 ÷ 130)
Трифлуоперазин	20,0 (35,3)	6	11	-12,1 ± 1,6 ^b	62,0 ^b (27 ÷ 86)
Флуфеназин	10,0 (11,8)	10	10	-9,7 ± 1,8 ^b	37,0 ^b (18 ÷ 85)
Зуклопентиксол	7,5 (8,8)	3	16	-10,2 ± 0,9 ^b	53,5 ^b (25 ÷ 72)
Хлорпротиксен	5,0 (12,7)	4	13	-10,1 ± 0,9 ^b	55,0 ^b (21 ÷ 69)
Флупентиксол	5,0 (5,9)	6	10	-9,9 ± 1,2 ^b	58,0 ^b (36 ÷ 88)
Галоперидол	7,5 (19,9)	2	29	-8,3 ± 0,6 ^b	46,0 ^b (25 ÷ 72)
Дроперидол	5,0 (13,2)	0,5	10	-2,9 ± 0,6 ^b	21,5 ^b (19 ÷ 30)
Пимозид	10,0 (21,7)	1,5	18	-2,1 ± 0,3 ^b	20,0 ^b (16 ÷ 22)
Клозапин	10,0 (30,6)	2	25	-9,5 ± 0,5 ^b	45,0 ^b (27 ÷ 66)
Рисперидон	5,0 (12,2)	4	10	-7,2 ± 0,8 ^b	30,5 ^b (24 ÷ 39)
Сульпирид	3,0 ÷ 100 (8,6 ÷ 285)	0,5 ÷ 3	57	-0,7 ± 0,1	16,0 (14 ÷ 22)
Тиаприд	1,0 ÷ 100 (2,5 ÷ 247)	1 ÷ 2	24	-1,0 ± 0,2 ^a	16,0 (14 ÷ 19)
Спиперон	1,0 ÷ 10,0 (2,1 ÷ 21)	1 ÷ 2	12	-2,1 ± 0,4 ^b	18,0 (16 ÷ 22)

Примечание. Приведены медианы и децили (D_1 — D_9) продолжительности гаспинга (в с). Значимость различий с контролем: ^a — $p < 0,05$, ^b — $p < 0,01$, ^c — $p < 0,001$. *n* — количество животных.

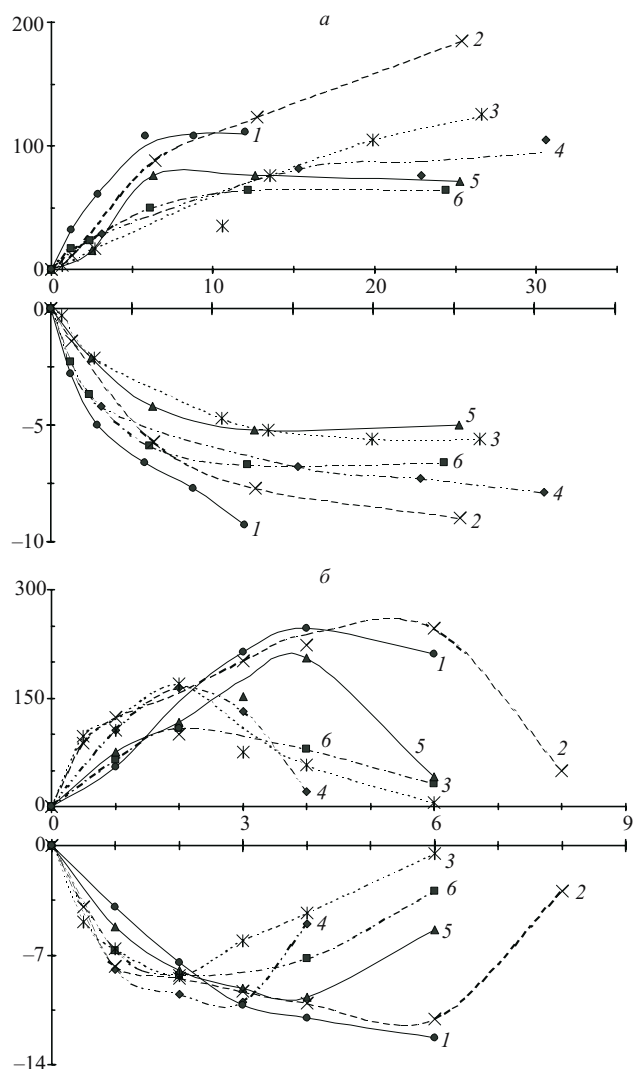


Рис. 1. Дозовые кривые нейропротекторного эффекта и гипотермического действия нейролептиков (а) и динамика нейропротекторного эффекта и гипотермического действия нейролептиков (б).

а — по оси абсцисс — доза, мкмоль/кг. По оси ординат: вверх — нейропротекторный эффект, % к контролю, вниз — гипотермия, °С. 1 — зуклопентиксол за 2 ч до ишемии, 2 — хлорпротиксен за 1 ч, 3 — галоперидол за 1 ч, 4 — клозапин за 1 ч, 5 — хлорпромазин за 1 ч, 6 — рисперидон за 1 ч.

б — по оси абсцисс — время, ч. По оси ординат: вверх — нейропротекторный эффект, % к контролю, вниз — гипотермия, °С. 1 — зуклопентиксол, 8,8 мкмоль/кг; 2 — хлорпротиксен, 12,7 мкмоль/кг; 3 — галоперидол, 19,9 мкмоль/кг; 4 — клозапин, 30,6 мкмоль/кг; 5 — хлорпромазин, 12,6 мкмоль/кг; 6 — рисперидон, 12,2 мкмоль/кг.

Неселективное вещество может скорее обеспечить комплексное действие на мозг.

Известно, что гипотермия значительно увеличивает толерантность к различным формам ишемии мозга [11]. Все 14 нейролептиков, обладающих НПЭ, вызывают выраженную или глубокую гипотермию (таблица). Это видно не только по средним данным всех серий ($r_s = -0,949, p << 0,001$), но и по близости дозовых кривых и динамики (рис. 1). Более того, установлена тесная отрицательная корреляция НПЭ и

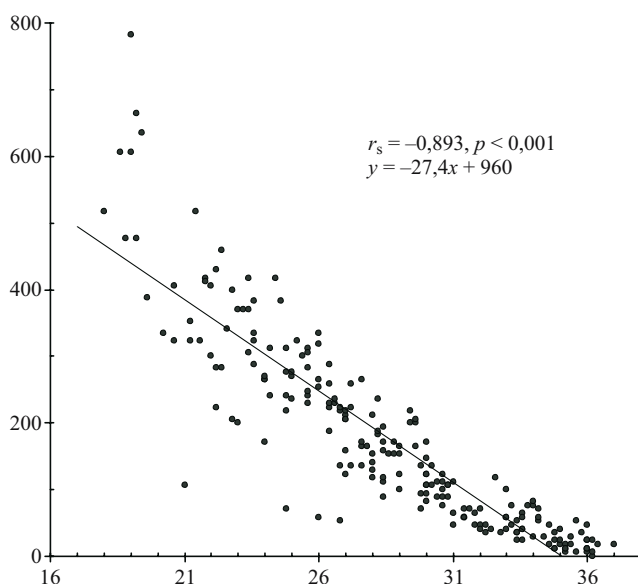


Рис. 2. Корреляция нейропротекторного эффекта и гипотермического действия нейролептиков.

По оси абсцисс — температура тела, °С; по оси ординат — нейропротекторный эффект, % к контролю.

температуры тела как для 12 из 14 серий ($r_s = -0,64 \div 0,99$), так и для мышей всех серий: $r_s = -0,893, p << 0,001$) (рис. 2). Показатель силы связи (r^2) гипотермии на НПЭ равен 0,8. Это означает, что НПЭ на 80 % сопряжен с развитием гипотермии, а на 20 % связан с другими, влияющими или случайными факторами. К первым, очевидно, относится влияние отношения сродства нейролептиков к 5-НТ_{2A}/D₂-рецепторам — 14 % (см. выше). Другой независимый подход — проведение всего опыта при термонеutralных условиях (34° С). Это почти полностью или полностью (на 87–100 %) предупреждало развитие как гипотермии, так и НПЭ (рис. 3). Совокупность этих независимых подходов свидетельствует о большом значении гипотермии в развитии НПЭ нейролептиков.

Однако гипотермия — важный, но не единственный механизм увеличения толерантности мозга. Соответственно толерантная стратегия включает развитие гипотермии, но не ограничивается ею. Очевидно, нейролептики, как и другие лиганды рецепторов ингибирующих нейротрансмиттеров, снижают освобождение вторичных посредников (цАМФ, Ca²⁺) [4], что вызывает гиперполяризацию нейронов, ингибирует освобождение возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамат, катехоламины), уменьшает функциональную активность головного мозга [3]. Снижаются потребление O₂, метаболизм и энергопродукция [2]. Очевидно, комплекс этих явлений определяет развитие толерантной стратегии и в результате — нейропротекторный эффект.

Мы полагаем, что нейролептики можно рассматривать как потенциальные лекарственные средства при ишемии головного мозга.

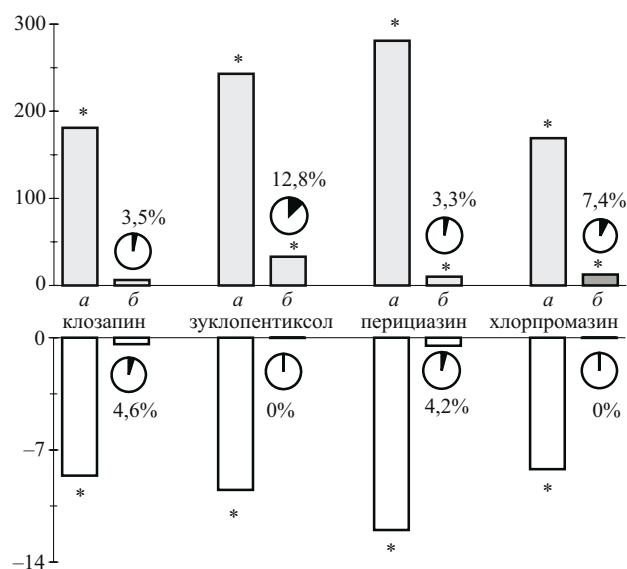


Рис. 3. Изменения нейропротекторного эффекта и гипотермического действия при термонеutralных условиях (34 °C).

По оси ординат: вверх — нейропротекторный эффект, % к контролю), вниз — гипотермия, °C; а — при 21 °C, б — при 34 °C. Темный сектор в круге — доля эффектов, сохранившихся в термонеutralных условиях, %. Звездочка — $p < 0,05$ в сравнении с соответствующим контролем.

ВЫВОДЫ

1. Большинство нейролептиков обладает самостоятельным и высоким нейропротекторным эффектом при глобальной ишемии головного мозга, не связанным с антипсихотической активностью.

2. Этот эффект зависит от химической структуры, но не коррелирует со средством нейролептиков к серотониновым 5-HT₂- и дофаминовым D₂-рецепторам.

NEUROPROTECTIVE EFFECT OF ANTIPSYCHOTIC DRUGS (NEUROLEPTICS) IN CASES OF GLOBAL BRAIN ISCHEMIA

V. I. Kulinskii and S. S. Gavrilov

Biochemistry Department, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, 664003 Russia

Most of typical and atypical neuroleptics belonging to various chemical groups produce a significant, dose-dependent increase in the brain tolerance to global ischemia. This activity of neuroleptics is related to their structure and exhibits no correlation with their antipsychotic properties. Therefore, the ability to increase the brain tolerance to global ischemia is an independent property of neuroleptics. The neuroprotective effect is also not correlated with their affinity to serotonin 5-HT_{2A} and dopamine D₂ receptors, but is closely related to the development of deep hypothermia. Thermoneutral conditions prevent both effects. Tolerant strategy plays the main role in the development of the neuroprotective effect of neuroleptics.

3. Увеличение нейролептиками толерантности головного мозга к ишемии тесно коррелирует со степенью гипотермии и предупреждается в термонеutralных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. Закс, *Статистическое оценивание*, Статистика, Москва (1976).
2. В. И. Кулинский, И. А. Ольховский, *Усп. соврем. биол.*, **112** (5–6), 697–714 (1992).
3. В. И. Кулинский, *Вестн. РАМН*, № 9, 39–43 (2000).
4. В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко, *Биохимия*, **70**(1), 33–50 (2005).
5. С. Н. Мосолов, *Клин. фармакол.*, В. Г. Кукес (ред.), ГЭОТАР Медицина, Москва (1999), сс. 425–441.
6. К. С. Раевский, *Экспер. клин. фармакол.*, **66**(2), 6–9 (2003).
7. H. Araki, I. Korasawa, M. Nojiri, and H. Aihara, *Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **10**(6), 349–356 (1988).
8. L. G. Fick, A. Fuller, and D. Mitchell, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **83**(6), 517–527 (2005).
9. S. S. Gavrilov and V. I. Kulinsky, *XI Int. Symposium of Japan Russian medical exchange*, Niigata (2004), p. 56.
10. V. I. Kulinsky, L. N. Minakina, T. V. Gavrilina, S. S. Gavrilov, et al., *Hypothermia for acute brain damage. Pathomechanism and practical aspects*. N. Hayashi N., R. Bullock, D. W. Dietrich, et al. (ed.), Springer Verlag, Tokyo (2004), pp. 41–46.
11. *Neuroprotective agents and cerebral ischemia* (A. R. Green, A. J. Gross, eds.) Acad. Press, Int. Rev. Neurobiol., vol. 40 (1997).
12. M. J. O'Neil, C. A. Hicks, M. A. Ward, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **352**(1), 36–46 (1998).
13. D. M. Weiner, E. S. Burstein, N. Nash, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **299**(1), 269–276 (2001).
14. T. Weizman, C. G. Pick, M. M. Backer, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **478**(2–3), 155–159 (2003).
15. J. A. Zivin., A. Kochhar, and T. Saitoh, *Brain Res.*, **482**(1), 189–193 (1989).

Поступила 10.02.06