

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО АПОВИНКАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ РЕПЕРFUЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Л. М. Макарова¹, М. А. Приходько¹, В. Е. Погорелый¹,
С. Я. Скачилова², Л. Н. Сернов², Г. А. Ермакова²

Нейропротекторное действие производного аповинкаминаовой кислоты ЛХТ 2-02 изучено в опытах на кошках на модели острой ишемии мозга. Установлено, что ЛХТ 2-02 более эффективно, чем нейропротекторы глицин и винпоцетин ограничивает развитие гипергликемии и лактат-ацидоза в постишемическом периоде.

Ключевые слова: ЛХТ 2-02, глицин, винпоцетин, реперфузия

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярные нарушения занимают одно из ведущих мест в мировой статистике по заболеваниям и смертности, поэтому терапия и предупреждение нарушений мозгового кровообращения представляют важнейшую проблему медицины [1, 5 – 7]. Среди современных нейропротекторных препаратов особое место в лечении ишемических поражений мозга занимают винпоцетин и глицин. Достоинством винпоцетина является увеличение кровоснабжения прежде всего пораженной области головного мозга, а глицина — эффективная коррекция метаболических нарушений в ЦНС [1, 4].

Учитывая высокую эффективность глицина и винпоцетина при ишемии мозга, а также то, что их производство не влечет за собой больших экономических затрат, в ВНИЦ БАН синтезировано соединение ЛХТ 2-02 (этиловый эфир аповинкаминаовой кислоты). Целью нашей работы явилось изучение влияния ЛХТ 2-02 на метаболизм мозга в постишемическом периоде в сравнении с винпоцетином и глицином.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на 24 кошках массой 3,5 – 4 кг в условиях аутогемоперфузии мозга стабильным объемом крови. Для наркоза использовали уретан (500 мг/кг) и хлоралозу (50 мг/кг). Коагуляцию крови предотвращали гепарином (500 ЕД/кг). Стабильную вентиляцию легких поддерживали аппаратом искусственного дыхания ВИТА-1. Оптимальный режим вентиляции устанавливали под контролем рН, рО₂ и рСО₂

артериальной крови, определяемых на микроанализаторе Radelkis.

Ишемию мозга моделировали путем билатеральной окклюзии сонных артерий в течение 15 мин на фоне снижения системного артериального давления до 40 мм рт. ст [8]. Забор артериальной крови осуществляли из сонной артерии, венозной — из стока венозных синусов. В микропробах крови до моделирования патологии и через 15, 60 и 120 мин после острой ишемии головного мозга определяли показатели кислородного и углеводного обмена. Парциальное давление кислорода крови (рО₂) определяли на микроанализаторе фирмы Radelkis, а насыщение крови кислородом (SO₂) — по номограмме. По артерио-венозной разнице с учетом объемной скорости мозгового кровотока рассчитывали потребление кислорода мозгом. Концентрацию глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом (реактив ФОТОГЛЮКОЗА ООО “Импакт”), содержание пировиноградной кислоты и молочной кислоты — общепринятыми методами [2].

Эксперименты проводили на 4 группах животных (в каждой группе по 6 кошек) — контрольной (вводили физиологический раствор) и 3 опытных. Опытным группам вводили ЛХТ 2-02 в дозе 20 мг/кг (1/100 от LD₅₀); винпоцетин (5 мг/кг) и глицин (50 мг/кг). Выбор дозы для винпоцетина и глицина обусловлен ранее проведенными исследованиями в нашей лаборатории [4], в которых были установлены эффективные нейропротекторные дозы данных препаратов [3]. Объекты исследования вводили внутрибрюшинно сразу после ишемии. Оценку эффективности ЛХТ 2-02 при острой ишемии мозга проводили в сравнении с раствором винпоцетина (кавинтон), выпускаемым фирмой “Geodeon Richter”, и субстанцией глицина (“Sigma”).

Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики, достоверность отличий определяли с использованием *t*-критерия Стью-

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. М. Н. Ивашев) Пятигорской государственной фармацевтической академии, Пятигорск, 357532, пр. Калинина, 11.

² Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, Московская область, Старая Купавна, 142450, ул. Кирова, 23.

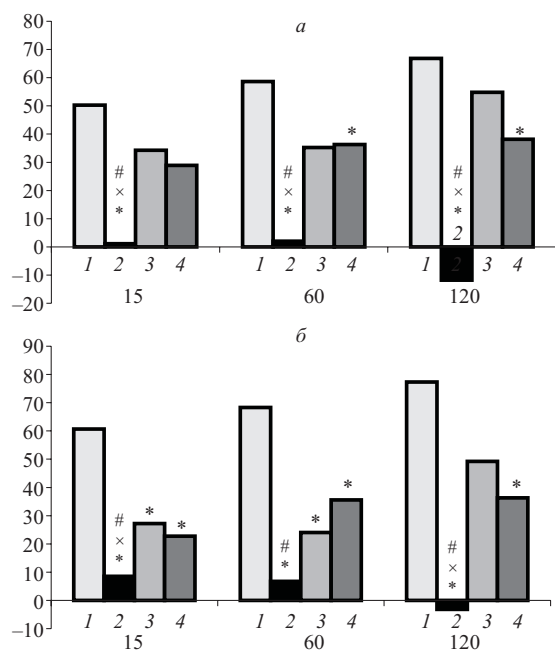


Рис. 1. Изменение содержания глюкозы (в %) в артериальной (а) и венозной (б) крови в постишемическом периоде относительно исходных показателей.

Здесь и на рис. 2 и 3: по оси абсцисс — время постишемического периода; по оси ординат — изменение показателей относительно исходных величин, %. 1 — контроль, 2 — ЛХТ 2-02, 3 — винпоцетин, 4 — глицин. Изменения статистически значимы ($p < 0,05$) относительно: * — контроля; # — ЛХТ 2-02 глицина; × — ЛХТ 2-02 винпоцетина.

дента (внутри серий) и критерия инверсий Вилкоксона — Манна — Уитни (между сериями) [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У животных контрольной группы в постишемическом периоде зафиксированы существенные нарушения кислородного и углеводного обмена. В период реперфузии у нелеченых животных наблюдалось повышение содержания кислорода в венозной крови (таблица) и существенное уменьшение его потребления мозгом (рис. 3). Снижение поступления в клетки кислорода сопровождалось выраженной постишемической гипергликемией (рис. 1) и значительным повышением содержания пирувата (рис. 2, а) и лактата (рис. 2, б) в венозной крови.

ЛХТ 2-02 подавляет постишемическую гипергликемию на протяжении всего периода наблюдения (рис. 1). Винпоцетин и глицин менее эффективно, чем исследуемое соединение ограничивают гипергликемическую реакцию в период реперфузии (рис. 1).

При изучении влияния исследуемого соединения на изменение в постишемическом периоде концентрации метаболита глюкозы пирувата установлено, что ЛХТ 2-02 существенным образом препятствует его накоплению в венозной крови в течение всего периода наблюдения (рис. 2, а). Противоположное влияние на концентрацию пировиноградной кислоты оказывают

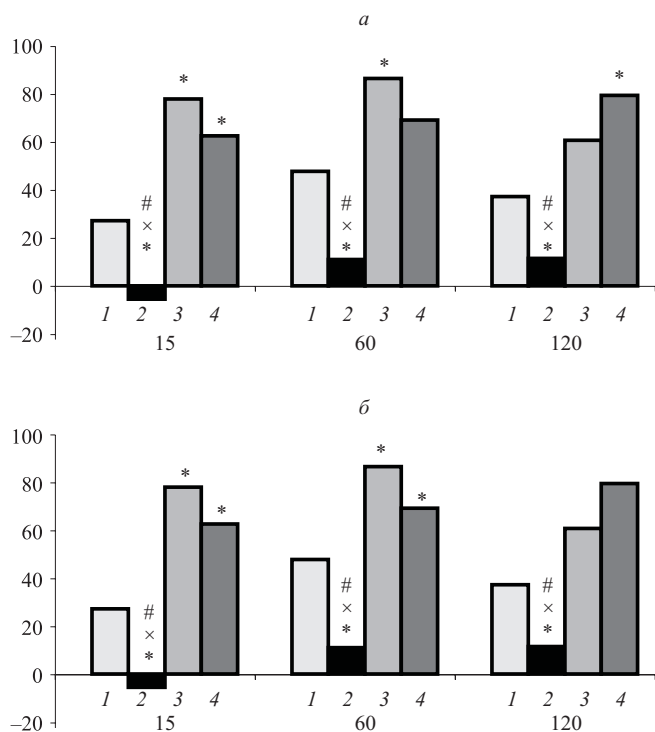


Рис. 2. Изменение содержания пировиноградной (а) и молочной (б) кислот (в %) в отекающей от мозга крови в постишемическом периоде относительно исходных показателей.

Обозначения те же, что на рис. 1.

нейропротекторы глицин и винпоцетин: их применение приводит к повышению ее содержание относительно контрольных животных — на 15-й и 60-й минутах эксперимента в опытах с винпоцетином и на 15-й и 120-й минутах — в опытах с глицином (рис. 2, а).

Установлено, что ЛХТ 2-02 препятствует развитию постишемического лактат-ацидоза на протяжении всего эксперимента, в то время как в контрольных опытах концентрация данного метаболита была на 190 – 316 % выше, чем до ишемии (рис. 2, б). Введение препаратов сравнения лишь в течение первых 60 мин реперфузии препятствует накоплению лактата в венозной крови в сравнении с группой нелеченых животных (рис. 2, б).

Таким образом, ЛХТ 2-02 уменьшает накопление пировиноградной кислоты в венозной крови и блокирует развитие лактат-ацидоза в постишемическом периоде. Винпоцетин и глицин после ишемии мозга менее эффективно, чем производное аповинкаминовой кислоты ограничивают нарушения углеводного обмена в постишемическом периоде.

При анализе влияния ЛХТ 2-02 на напряжение кислорода в крови в период реперфузии установлено, что данное соединение как и глицин препятствует увеличению напряжения кислорода (таблица). Следует отметить, что влияние ЛХТ 2-02 на показатель pO_2 было более выраженным, чем у исследуемой аминокислоты (таблица). При введении винпоцетина лишь на 120-й

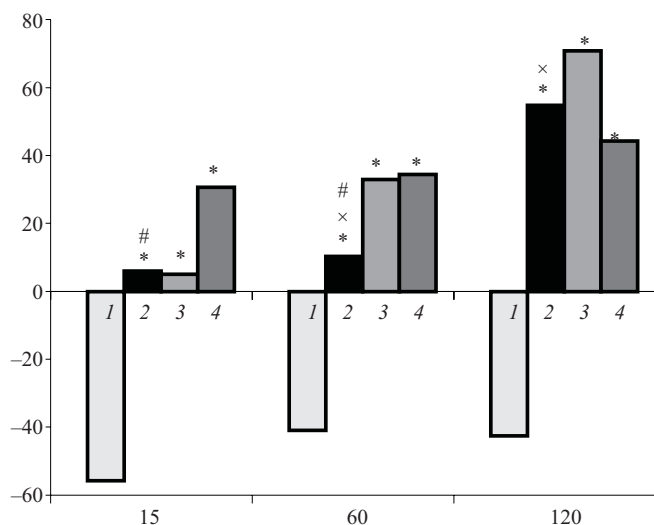


Рис. 3. Изменение показателя “потребление кислорода мозгом” (в %) в постиншемическом периоде относительно исходных величин.

Обозначения те же, что на рис. 1.

минуте эксперимента было зафиксировано значимое в сравнении с контрольной группой животных снижение напряжения кислорода в венозной крови (таблица).

Для оценки влияния исследуемого соединения на кислородный обмен в головном мозге рассмотрели его влияние на показатель “насыщение кислородом” крови. Установлено, что при использовании ЛХТ 2-02 на-

сыщаемость кислородом артериальной крови повышается относительно контроля на протяжении всего периода наблюдения (таблица). Винпоцетин не оказывает значимого влияния на данный показатель в артериальной крови, а применение глицина приводит к уменьшению насыщения крови на 60-й и 120-й минутах опыта (таблица).

При изучении влияния объектов исследования на показатель “насыщение кислородом” венозной крови установлено, что ЛХТ 2-02 и глицин уменьшают данный показатель в сравнении с нелечеными животными в течение всего эксперимента, а винпоцетин — лишь спустя 60 мин после начала реперфузии (таблица). Полученные данные позволяют предположить, что объекты исследования способствуют повышению утилизации кислорода тканью мозга в постиншемическом периоде. Поэтому следующим этапом работы явилось изучение влияния ЛХТ 2-02 в сравнении с винпоцетином и глицином на показатель “потребление кислорода мозгом”. Установлено, что ЛХТ 2-02 и препараты сравнения существенно препятствуют постиншемическому нарушению утилизации кислорода тканью мозга (рис. 3). Следует также отметить, что ЛХТ 2-02 на 15-й минуте реперфузии оказывает на изучаемый показатель действие, сопоставимое с действием винпоцетина, а на 120-й минуте — с действием глицина (рис. 3).

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует, что ЛХТ 2-02 более эффективно, чем препараты сравнения винпоцетин и глицин ограничивает

Влияние ЛХТ 2-02, винпоцетина и глицина на изменение показателей “напряжение кислорода” (pO_2) и “насыщение кислородом” (SO_2) в крови в постиншемическом периоде

Препарат	15 мин	60 мин	120 мин
<i>pO_2 в артериальной крови</i>			
Контроль	+ 7,7 ± 8,2	+ 4,8 ± 7,5	+ 8,2 ± 12,1
ЛХТ 2-02	- 1,3 ± 0,7 [#]	- 2,0 ± 0,9 ^{×#}	- 3,5 ± 2,0 ^{×#}
Винпоцетин	+ 3,7 ± 4,7	+ 11,5 ± 6,6	+ 10,4 ± 5,4
Глицин	- 6,2 ± 2,6	- 11,1 ± 5,2 [*]	- 15,1 ± 5,5 [*]
<i>pO_2 в венозной крови</i>			
Контроль	+ 35,0 ± 9,0	+ 20,0 ± 4,3	+ 24,2 ± 4,5
ЛХТ 2-02	- 13,0 ± 0,5 ^{×#}	- 16,0 ± 2,7 ^{×*}	- 3,6 ± 3,2 [*]
Винпоцетин	+ 11,4 ± 5,6	+ 12,3 ± 11,5	+ 6,5 ± 7,5 [*]
Глицин	- 4,6 ± 3,8 [*]	- 7,9 ± 4,1 [*]	- 8,4 ± 8,8 [*]
<i>SO_2 в артериальной крови</i>			
Контроль	- 1,3 ± 0,6	- 1,2 ± 0,7	- 1,3 ± 0,9
ЛХТ 2-02	+ 4,2 ± 1,6 ^{×#}	+ 4,3 ± 1,7 ^{×#}	+ 10,7 ± 0,5 ^{×*#}
Винпоцетин	- 3,4 ± 1,3	- 2,3 ± 0,7	- 2,7 ± 0,8
Глицин	- 6,2 ± 2,6	- 11,1 ± 5,2 [*]	- 15,1 ± 5,5 [*]
<i>SO_2 в венозной крови</i>			
Контроль	+ 7,5 ± 2,0	+ 5,5 ± 1,9	+ 5,5 ± 1,8
ЛХТ 2-02	- 32,0 ± 8,8 ^{×#}	- 34,0 ± 4,7 ^{×*}	- 32,0 ± 12,0 [*]
Винпоцетин	- 4,3 ± 5,1	- 5,8 ± 5,2 [*]	- 12,4 ± 3,3 [*]
Глицин	- 13,1 ± 3,4 [*]	- 24,3 ± 6,9 [*]	- 26,0 ± 7,5 [*]

Примечание. Отличия статистически значимы ($p < 0,05$) относительно: * — контроля; # — ЛХТ 2-02 глицина; × — ЛХТ 2-02 винпоцетина.

развитие реперфузионных нарушений — гипергликемии, лактат-ацидоза, гипероксии, что позволяет рассматривать данное соединение как потенциальный нейропротектор.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что ЛХТ 2-02 более эффективно, чем нейропротекторы винпоцетин и глицин ограничивает нарушения кислородного и углеводного обмена, вызванные реперфузионным повреждением головного мозга.

2. Нейропротекторное действие ЛХТ 2-02 обусловлено сохранением утилизации кислорода мозговой тканью, подавлением гипергликемии и лактат-ацидоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, *Ишемия головного мозга*, Медицина, Москва (2001).
2. В. С. Камышников, *Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике*, Т. 1 – 2, Беларусь, Минск (2000).
3. Л. М. Макарова, В. Е. Погорельый, *Экспер. и клин. фармакол.*, **67**(5), 13 – 16 (2004).
4. Л. М. Макарова, *Автореф. дис. канд. фарм. наук*, Пятигорск (2002).
5. *Методические рекомендации*, Е. И. Гусев (ред.), РГМУ, Москва (1998).
6. Р. С. Мирзоян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **58**(4), 3 – 7 (1995).
7. В. Е. Погорельый, *Автореф. дис. д-ра биол. наук*, ст. Купавна (2001).
8. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000).

Поступила 14.11.05

EXPERIMENTAL STUDY OF THE EFFICACY OF APOVINCAMINIC ACID DERIVATIVE ON THE MODEL OF REPERFUSIVE CEREBRAL DAMAGE

L. M. Makarova¹, M. A. Prihodko¹, V. E. Pogorelyi¹, S. Ya. Skachilova²,
L. N. Sernov², and G. A. Ermakova²

¹ Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy, Pyatigorsk, pr. Kalinina 11, 357532 Russia;

² All-Russia Center for Safety of Biologically Active Substances, ul. Kirova 23, Staraya Kupavna, Moscow oblast, 142450 Russia

Neuroprotector properties of a new apovincaminic acid derivative (LHT 2 – 02) were studied on a model of acute brain ischemia in cats. LHT 2 – 02 has proved to be more effective than the reference drugs vinpocetin and glycine in preventing the reperfusion damage, which was manifested by decreased postischemic hyperglycemia and suppressed postischemic metabolic lactate acidosis.