

# ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

## ВЛИЯНИЕ ВИНПОЦЕТИНА НА МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ У КРЫС ПОСЛЕ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

В. К. Верещагин<sup>1</sup>

Изучено влияние винпоцетина (5 мг/кг) на мозговой кровоток, его ауторегуляцию, некоторые показатели углеводного и транскапиллярного обмена мозга крыс после однократного радиационного воздействия в дозе 2 Гр. Установлено, что у облученных животных винпоцетин вызывает увеличение скорости мозгового кровотока и сохраняет его ауторегуляцию. Показано положительное влияние препарата на углеводный и транскапиллярный обмен у облученных крыс.

**Ключевые слова:** винпоцетин, радиационные воздействия, мозговое кровообращение

### ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные исследования свидетельствуют об изменении под влиянием ионизирующего излучения чувствительности животных к лекарственным веществам [9, 12]. При этом реакция организма иногда изменяется не только в количественном, но и в качественном отношении, что может значительно изменить фармакодинамику лекарственных средств.

Мозговое кровообращение, в отличие от гемоциркуляции в других органах, обладает специфической системой ауторегуляции мозгового кровотока, которая может нарушаться при патологических состояниях, вызванных гипоксией мозга и радиационными воздействиями.

Широкое применение при нарушениях мозгового кровообращения получил винпоцетин (кавинтон, “Гедеон Рихтер”). К настоящему времени накоплен значительный экспериментальный материал, свидетельствующий о церебропротекторных, противогипоксических свойствах препарата [5, 13]. Винпоцетин улучшает микроциркуляцию головного мозга и его энергообмен. Отмечена эффективность винпоцетина при радиационных поражениях у людей [1, 5].

Целью настоящей работы явилось изучение влияния винпоцетина на мозговой кровоток и его ауторегуляцию, устойчивость животных к гипоксии и некоторые показатели углеводного и транскапиллярного обмена мозга крыс после радиационных воздействий.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на наркотизированных (этамил-натрий, 40 мг/кг) белых крысах массой  $165 \pm 5$  г. Кратковременное однократное облучение проводили на стандартном  $\gamma$ -терапевтическом аппарате “Агат-С” в дозе 2 Гр (мощность 0,0171 Гр, РИП

<sup>1</sup> Кафедра экстремальной медицины (зав. — В. К. Верещагин), Пятигорской государственной фармацевтической академии, Пятигорск, 357 533, пр. Калинина, 11.

75 мм, поле  $20 \times 20$ , источник  $Co^{60}$ ) [3]. Объемную скорость мозгового кровотока определяли полярографическим методом с регистрацией клиренса водорода в условиях искусственной вентиляции легких [2], системное артериальное давление (САД) определяли прямым манометрическим способом. Ауторегуляторные реакции сосудов мозга крыс изучали при остром снижении САД путем дозированной геморрагии и оценивали по изменениям мозгового кровотока (МК), сопротивления сосудов мозга (ССМ) и коэффициенту регуляции, рассчитанному по формуле [11]. Циркуляторную гипоксию головного мозга вызывали перевязкой обеих сонных артерий. Определение проницаемости капилляров мозга для жидкости и белка проводили по методу В. П. Казначеева [6]. Содержание глюкозы в артериальной и венозной крови определяли с помощью ферментативного биохимического набора “Lac-hema” (GLV 160 E), пировиноградную кислоту — модифицированным методом Умбрайт [7], содержание молочной кислоты в крови — по методике Балаховского-Наточина [8]. Артериальную кровь брали из сонной артерии, венозную — из стока венозных синусов. Винпоцетин вводили крысам внутривентриально однократно и внутривентриально в течение двух недель в дозе 5 мг/кг. Статистическую обработку результатов проводили в электронной таблице Microsoft Excel 2000 с использованием *t*-критерия Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительное изучение влияния винпоцетина на мозговой кровоток и его ауторегуляцию у облученных и необлученных животных позволило выявить различия в реактивности цереброваскулярной системы. В контрольных опытах у крыс на 14-е сутки после лучевого воздействия отмечалось увеличение скорости МК и САД в среднем на 8,3 и 19,1 % по сравнению с необлученными животными. В этих условиях после введения винпоцетина скорость МК увеличивалась, но была

Таблица 1. Влияние винпоцетина на мозговой кровоток и системное артериальное давление у необлученных и облученных крыс

Время после введения препарата, мин	Условия опыта			
	необлученные крысы		облученные крысы	
	МК, мл/100 г/мин	САД, мм рт. ст.	МК, мл/100 г/мин	САД, мм рт. ст.
Исходные показатели	92 ± 6,4	105 ± 7,9	123 ± 6,4	157,5 ± 4,4
	<i>Изменение показателей в % от исходных величин</i>			
15	43 ± 6,4*	-6,7 ± 1,7*	46 ± 3,9*	-5,2 ± 0,7*
30	50 ± 7,2*	-6,7 ± 1,7*	34,5 ± 3,1*	-6,7 ± 0,9*
45	53,3 ± 7,7*	-8,1 ± 1,1*	23,7 ± 3,2*	-6,3 ± 1,5
60	52,3 ± 7,6*	-8,7 ± 1,2*	15,4 ± 2,1*	-4,2 ± 1,9

**Примечание.** Здесь и в табл. 2 – 5: \* — изменение достоверны по отношению к исходным данным ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2. Изменения показателей ауторегуляторных реакций сосудов мозга у необлученных крыс

САД, мм рт. ст.	МК, мл/100 г/мин	ССМ, мм рт. ст./мл/100 г/мин	Кр
<i>Исходные показатели</i>			
134 ± 5,1	114 ± 11,4	1,22 ± 0,12	
<i>Изменение показателей в % от исходных величин</i>			
120	-3,1 ± 2,1	-7,2 ± 2,8	0,79 ± 0,16
100	-16,5 ± 3,2	-9,6 ± 4,9*	0,47 ± 0,16
80	-22,4 ± 6,2*	-20,2 ± 6,7	0,55 ± 0,13
60	-36,8 ± 5,8*	-26,4 ± 7*	0,56 ± 0,11
40	-64,5 ± 1,4*	-15,6 ± 2,11	0,32 ± 0,04

Таблица 3. Изменения показателей ауторегуляторных реакций сосудов мозга у облученных крыс

САД, мм рт. ст.	МК, мл/100 г/мин	ССМ, мм рт. ст./мл/100 г/мин	Кр
<i>Исходные показатели</i>			
147,5 ± 5,7	125,5 ± 6	1,19 ± 0,08	
<i>Изменение показателей в % от исходных величин</i>			
120	-3,0 ± 11,8	-9,1 ± 10,4*	0,64 ± 0,64
100	-13,8 ± 5,6	-19,3 ± 5,7*	0,64 ± 0,16
80	-17,7 ± 6,7*	-31,8 ± 5*	0,76 ± 0,07
60	-26,7 ± 8,1*	-41,1 ± 6,2*	0,76 ± 0,07
40	-42,9 ± 1,4*	-55,3 ± 4,7*	0,84 ± 0,04

Таблица 4. Влияние винпоцетина на показатели ауторегуляторных реакций сосудов мозга у необлученных крыс

САД, мм рт. ст.	МК, мл/100 г/мин	ССМ, мм рт. ст./мл/100 г/мин	Кр
<i>Исходные показатели</i>			
96 ± 8,5	140,6 ± 8,6	0,8 ± 0,04	
<i>Изменение показателей в % от исходных величин</i>			
80	-5,1 ± 2,6	-19,4 ± 3,2*	0,94 ± 0,03
70	-7,2 ± 3,7	-22 ± 3,3*	0,84 ± 0,03
60	-14,3 ± 3,6*	-27,8 ± 4,3*	0,76 ± 0,06
50	-23,3 ± 4*	-29,6 ± 4,1*	0,71 ± 0,06
40	-47 ± 6,2*	-29,4 ± 4,6*	0,56 ± 0,08

Таблица 5. Влияние винпоцетина на показатели ауторегуляторных реакций сосудов мозга у облученных крыс

САД, мм рт. ст.	МК, мл/100 г/мин	ССМ, мм рт. ст./мл/100 г/мин	Кр
<i>Исходные показатели</i>			
152,5 ± 4,8	133 ± 9,5	1,18 ± 0,1	
<i>Изменение показателей в % от исходных величин</i>			
100	-8,1 ± 3,5	-38,1 ± 2*	0,89 ± 0,08
80	-10,9 ± 6,2*	-45,8 ± 3,8*	0,83 ± 0,12
60	-21 ± 4,9*	-54,4 ± 2,7*	0,85 ± 0,06
40	-31,2 ± 5,8*	-64,1 ± 3,7*	0,87 ± 0,06

примерно в два раза ниже, чем у необлученных животных к концу периода наблюдения (табл. 1). При этом у облученных крыс САД снижалось в меньшей степени, чем у необлученных.

Результаты изучения ауторегуляторных реакций мозговых сосудов у облученных и необлученных крыс показали, что у необлученных животных в условиях ступенчатого снижения САД была установлена нижняя граница ауторегуляции — примерно 60 мм. рт. ст. (табл. 2). Ниже этой границы МК следовал за изменениями САД пассивно. Наступал “срыв” ауторегуляции. У облученных животных снижение САД до 40 мм рт. ст. не вызывало нарушение ауторегуляторных реакций мозговых сосудов (табл. 3). После внутрибрю-

шинного введения винпоцетина у облученных и необлученных животных скорость МК оставалась стабильной при снижении САД до 40 мм. рт. ст. за счет уменьшения ССМ. На фоне препарата ауторегуляторные реакции у облученных животных были более выражены, чем у необлученных (табл. 4, 5).

Известно, что винпоцетин оказывает выраженное церебропротекторное действие. В наших опытах у облученных животных после 2-недельного внутрижелудочного введения препарата и последующей окклюзии обеих сонных артерий выживаемость крыс составила 30 %, тогда как в контрольных опытах выжило только 9,1 % крыс.

Повышение функциональной устойчивости системы мозгового кровообращения к циркуляторной ги-

поксии мозга и радиационным воздействиям после применения винпоцетина связано с его влиянием на церебральную гемодинамику, метаболизм и транскапиллярный обмен [1, 5, 13]. Показатели углеводного обмена головного мозга крыс изучали после внутрижелудочного введения винпоцетина до и после облучения. Результаты контрольных опытов показали, что у крыс на 14-е сутки после лучевого воздействия наблюдалось увеличение концентрации глюкозы, молочной и пировиноградной кислот в оттекающей от мозга крови по отношению к показателям у необлученных крыс на 34,8, 76,6 и 72,2 % соответственно. Наблюдалось также увеличение артерио-венозной разницы глюкозы в 2,6 раза. В этих условиях после введения винпоцетина наблюдалось достоверное снижение концентрации глюкозы и молочной кислоты на 8,5 и 29,3 %. Одновременно отмечалось незначительное увеличение содержания пировиноградной кислоты.

В ответ на радиационное воздействие возникают изменения сосудистой проницаемости [4]. В контрольных опытах у облученных животных наблюдалось увеличение выхода жидкости из капиллярного русла на 18,4 %. При этом потеря белка тканями достоверно увеличивалась более чем в 6 раз по сравнению с показателями необлученных крыс. Внутрижелудочное введение винпоцетина как до, так и после облучения на 32,2 – 46,5 % снижало проницаемость капилляров мозга для белка по сравнению с контрольными опытами.

Результаты проведенных экспериментов показали, что радиационное облучение изменяет функциональную реактивность цереброваскулярной системы животных. В целом фармакодинамические свойства винпоцетина в условиях радиационного воздействия сохраняются. Однако в зависимости от пути введения препарата и времени после облучения животных есть количественные различия по сравнению с ответной реакцией организма необлученных крыс. На фоне винпоцетина у облученных животных по сравнению с необлученными был более высоким коэффициент ауторегуляции, что свидетельствует о сохранении ауторегуляторных реакций мозговых сосудов. Увеличение лактата после радиационного воздействия приводит к торможению гликолитической энергопродукции. По-видимому, винпоцетин способствует удалению молочной кислоты из тканей мозга облученных

животных, усиливая утилизацию лактата и за счет увеличения скорости мозгового кровотока. Подавление лактат-ацидоза и повышение утилизации глюкозы мозгом способствовало нормализации транскапиллярного обмена, нарушенного после облучения. Следовательно, внутрибрюшинное и внутрижелудочное введение винпоцетина сохраняет целостность сосудистого русла после радиационного воздействия.

## ВЫВОД

У облученных животных винпоцетин вызывает увеличение скорости мозгового кровотока и сохраняет его ауторегуляцию. При этом сохраняется церебропротекторное действие препарата, что, по-видимому, связано с положительным влиянием на метаболизм и транскапиллярный обмен мозга у животных после радиационного воздействия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. М. В. Васин, *Средства профилактики и лечения лучевых поражений*, Москва (2001).
2. М. Д. Гаевый, Абдуль Вадуд Хизза Джазем, Р. Р. Мигруев, В. К. Верещагин, *Физиол. ж. СССР*, **71**(9), 1173 – 1175 (1985).
3. Е. Н. Гончаренко, Ю. В. Кудряшов, *Химическая защита от лучевого поражения*, Изд-во МГУ, Москва (1985).
4. Ю. А. Зозуля, В. А. Барабой, Д. А. Сутковой, *Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга*, Знание, Москва (2000).
5. *Кавинтон в эксперименте и клинической практике: Метод. Рекомендации*, Е. И. Гусев (ред.), РГМУ, Москва (1998).
6. В. П. Казначеев, А. А. Дзизинский, *Клиническая патология транскапиллярного обмена*, Москва (1975).
7. В. Г. Колб, В. С. Камышников, *Справочник по клинической химии*, Беларусь, Минск (1982).
8. *Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник*, В. В. Меньшиков (ред.), Медицина, Москва (1987).
9. Д. Н. Лазарева, *Действие лекарственных средств при патологических состояниях*, Медицина, Москва (1990).
10. Ю. И. Мойсеев, *Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений*, Медицина, Москва (1991).
11. Е. Ю. Москаленко, *Физиол. ж. СССР*, **64**(5), 589 – 597 (1978).
12. П. П. Саксонов, В. С. Шашков, П. В. Сергеев, *Радиационная фармакология*, Медицина, Москва (1976).
13. *Фармакологическая коррекция тонуса сосудов*, П. А. Галенко-Ярошевский (ред.), Изд-во РАМН, Москва (1999).

Поступила 22.08.02

## THE EFFECT OF VINPOCETINE ON THE CEREBRAL CIRCULATION UPON IRRADIATION IN RATS

V. K. Vereshchagin

Department of Extremal Medicine, State Pharmaceutical Academy, pr. Kalinina 11, Pyatigorsk, 357533 Russia

Vinpocetine (5 mg/kg) increases the cerebral blood flow rate, retains autoregulation, and positively influences carbohydrate and transcapillary metabolism in rats upon single irradiation to a dose of 2 Gy.