

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ПИРОГЛУТАМИНОВУЮ КИСЛОТУ И ПИРРОЛИДОН, НА МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Е. В. Луньшина, Т. С. Ганьшина, Р. С. Мирзоян¹

В опытах на крысах и кошках установлено, что лекарственная композиция, содержащая пироглутаминовую кислоту и пирролидон, оказывает существенное влияние на кровоснабжение мозга. Улучшение микроциркуляции мозга не носит дозозависимый характер. Цереброваскулярные эффекты композиции наблюдаются у крыс и кошек, что указывает на отсутствие зависимости эффекта композиции от вида животного. Исследованная композиция не обладает антисеротониновой активностью. Полученные данные свидетельствуют о вкладе цереброваскулярного компонента в нейропротекторную активность лекарственной композиции.

Ключевые слова: пироглутаминовая кислота, пирролидон, мозговое кровообращение

ВВЕДЕНИЕ

В патогенезе ишемических поражений мозга важное значение придается возбуждающим аминокислотам, в особенности, глутамату [1, 5–8]. В соответствии с этим, а также учитывая, что тормозный нейромедиатор ГАМК, обладающий выраженными цереброваскулярными свойствами [3], является физиологическим антагонистом возбуждающих аминокислот, в нашей лаборатории предпринята попытка изучить противоишемические и нейропротекторные свойства циклических форм указанных аминокислот — пироглутаминовой и пирролидона. Эти соединения являются структурными аналогами глутаминовой кислоты и ГАМК, участвуют в обмене указанных аминокислот и в их взаимодействии с одноименными рецепторными комплексами.

Проведенные опыты показали, что сочетанное применение пироглутаминовой кислоты и пирролидона устраняет неврологический дефицит, предупреждает развитие структурных изменений мозга и препятствует повышению продуктов перекисного окисления липидов, вызванных окклюзией средней мозговой артерии у крыс [4, 9].

Полученные данные явились основанием для разработки в НИИ фармакологии РАМН под руководством проф. Б. М. Пятина лекарственной формы, содержащей пироглутаминовую кислоту и пирролидон [2].

Целью настоящего исследования явилось систематическое изучение влияния указанной композиции на мозговое кровообращение.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили под общей анестезией на 24 крысах массой 250–350 г (хлоралгидрат, 400 мг/кг внутривенно) и 6 кошках (хлоралоза, 50 мг/кг и уретан, 500 мг/кг внутривенно) в условиях искусственной вентиляции легких.

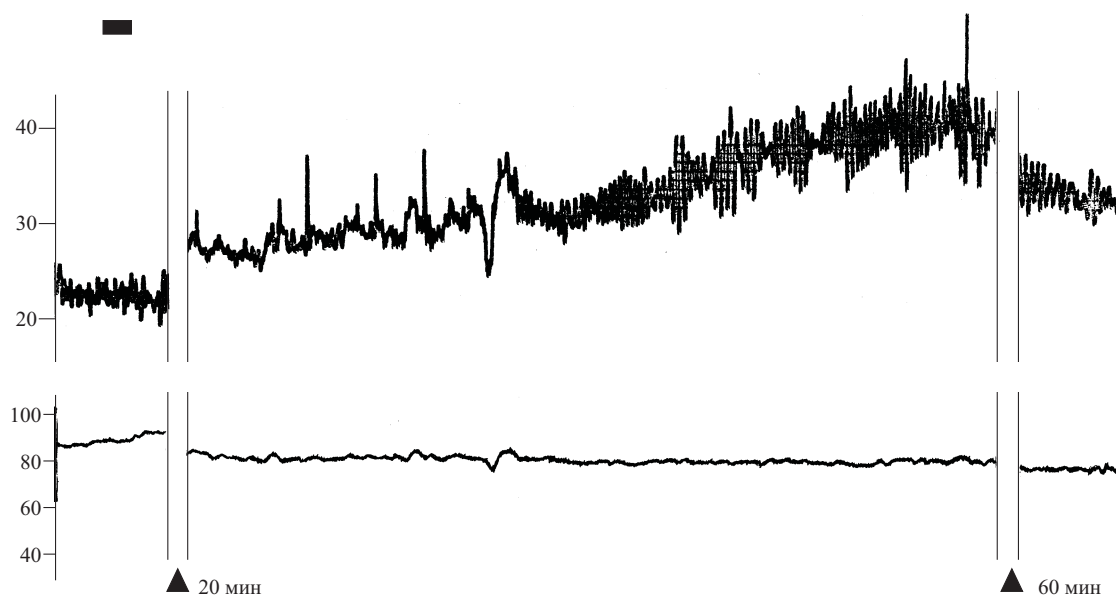
Локальный кровоток регистрировали в теменной области головного мозга крыс с помощью лазерного доплеровского флоуметра ALF-21 фирмы “Transonic Systems Inc.” (США). Для этой цели игольчатый датчик флоуметра диаметром 0,8 мм устанавливали на теменной области коры большого мозга с помощью микроманипулятора и коромысла. Одновременно проводили регистрацию артериального давления в бедренной артерии электроманометром BPR-01 Experimentia (Венгрия). Для регистрации притока крови в мозг использовали ультразвуковой флоуметр фирмы “Transonic Systems Inc.”: датчик флоуметра диаметром 2 мм устанавливали на общей сонной артерии. При этом перевязывали все артерии, питающие кровью экстракраниальные ткани головы, а именно, каудальную и краниальную артерии, мышечные ветви, затылочную, язычную, челюстную, большую ушную, поверхностную височную и нижнюю зубную артерии. Для регистрации артериального давления полиэтиленовый катетер вставляли в бедренную артерию и соединяли с электроманометром.

Лекарственную композицию вводили внутривенно в дозах 20 и 80 мг/кг. Данные обрабатывали статистически с помощью *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что лекарственная композиция, содержащая пироглутаминовую кислоту и пирролидон (1:1)

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



Влияние лекарственной композиции пироглутаминовой кислоты и пирролидона (80 мг/кг внутривенно) на кровоток в коре головного мозга и артериальное давление у крысы.

Сверху вниз: отметка времени 1 мин, кровоток в усл. ед., артериальное давление в бедренной артерии в мм рт. ст., отметка введения препарата.

в дозе 20 мг/кг (внутривенно) увеличивает локальный кровоток в коре большого мозга в среднем на $22 \pm 6,9\%$ (табл. 1). В большинстве опытов усиление кровоснабжения мозга наблюдается через 30 – 60 мин после введения композиции и продолжается в течение всего опыта (120 мин). В некоторых опытах цереброваскулярный эффект композиции проявлялся на 5 – 7-й минутах после введения и не отличался продолжительностью (10 – 20 мин). В двух опытах сразу после введения композиции отмечалось кратковременное снижение мозгового кровотока, которое затем сменялось его восстановлением, затем через 10 – 20 мин мозговой кровоток также увеличивался.

После введения композиции в дозе 20 мг/кг отмечается снижение артериального давления в среднем на $21 \pm 4,2\%$ (см. табл. 1). Эффект наступает сразу же после введения композиции, затем в течение 5 мин уро-

вень давления частично восстанавливается, а в дальнейшем постепенно снижается.

Для выявления зависимости цереброваскулярного эффекта от используемой дозы композиции во второй серии экспериментов композицию вводили в дозе 80 мг/кг внутривенно. Опыты показали, что в дозе 80 мг/кг композиция усиливает локальный мозговой кровоток в среднем на $26 \pm 6,3\%$ (табл. 2). Максимальное увеличение мозгового кровообращения в данных условиях отмечается на 30 – 50-й минутах после введения композиции. В двух опытах из 11 отмечалось снижение мозгового кровотока, который быстро восстанавливался и в дальнейшем также увеличивался. Лекарственная композиция в дозе 80 мг/кг в большин-

Таблица 1. Влияние композиции (20 мг/кг внутривенно) на локальный мозговой кровоток (ЛМК) и артериальное давление (АД)

№ опыта	ЛМК, в усл.ед.			АД, мм рт.ст.		
	конт- роль	после вве- дения пре- парата	% изме- нения	конт- роль	после вве- дения пре- парата	% изме- нения
1	40	55	+37	90	60	-33
2	53	65	+23	88	60	-32
3	38	50	+32	98	80	-18
4	25	28	+12	100	80	-20
5	55	59	+7	96	80	-17
6				105	80	-24
Среднее			$22 \pm 6,9$			$22 \pm 4,2$

Таблица 2. Влияние композиции в дозе 80 мг/кг в/в на локальный мозговой кровоток (ЛМК) и артериальное давление (АД)

№ опыта	ЛМК, усл.ед.			АД, мм рт.ст		
	конт- роль	после вве- дения препарата	% изме- нения	конт- роль	после вве- дения препарата	% изме- нения
1	55	58	+5	64	55	-14
2	37	40	+8	110	80	-27
3	33	40	+39	85	68	-20
4	58	69	+19	60	55	-8
5	33	48	+45	80	78	-2
6	24	42	+75	98	80	-18
7	63	70	+11	80	68	-15
8	64	70	+9			
9	25	33	+32			
10	47	54	+15			
11	19	25	+31			
Среднее			$26 \pm 6,3$			$15 \pm 3,2$

стве опытов вызывает снижение артериального давления в среднем на $15 \pm 3,2\%$ (табл. 2, рисунок). Однако в двух опытах в отличие от первой серии опытов артериальное давление увеличивалось.

В отдельной серии опытов было изучено влияние лекарственной композиции у кошек на региональный мозговой кровоток с использованием ультразвукового флоуметра. В этой серии опытов лекарственная композиция в дозе 20 мг/кг внутривенно также вызывает усиление кровоснабжения мозга. Приток крови в мозг возрастал в среднем на $47 \pm 8,2\%$ ($29 \div 65$) ($n = 10$). Под влиянием композиции в большинстве опытов артериальное давление увеличивалось в среднем на $19 \pm 2,8\%$ ($14 \div 23$) ($n = 8$). В двух опытах из 8 композиция понижала уровень артериального давления в среднем на 27%.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что лекарственная композиция, содержащая пироглутаминовую кислоту и пирролидон, оказывает существенное влияние на кровоснабжение мозга. Улучшение состояния микроциркуляции не носит дозозависимый характер. Цереброваскулярные эффекты лекарственной композиции отмечаются как у крыс, так и у кошек, что указывает на отсутствие зависимости эффекта композиции от вида животных. Полученные данные свидетельствуют о существенном вкладе цереброваскулярного компонента в нейропротекторную активность лекарственной композиции.

Специальная серия опытов была посвящена изучению механизма цереброваскулярного эффекта лекарственной композиции. Учитывая значительную роль серотонина в реализации констрикторных реакций мозговых сосудов, исследовали влияние композиции на изменения локального кровотока в коре мозга крыс, вызванные серотонином. Эксперименты показали, что серотонин при внутривенном введении в дозе 20 мкг/кг вызывает у крыс понижение кровотока в среднем на 20 – 30% при одновременном снижении уровня

артериального давления. Лекарственная композиция в дозе 80 мг/кг не оказывала влияния на изменения мозгового кровотока и артериального давления, вызванные серотонином. Следовательно, композиция не обладает антисеротониновой цереброваскулярной активностью.

ВЫВОДЫ

1. Лекарственная композиция, содержащая пироглутаминовую кислоту и пирролидон, увеличивает локальный и региональный мозговой кровоток.

2. Усиление кровоснабжение мозга под влиянием указанной композиции наблюдается как у кошек, так и у крыс и не носит дозозависимый характер.

3. Исследованная лекарственная композиция не обладает антисеротониновой цереброваскулярной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Ю. Беспалов, Э. Э. Звартау, *Нейропсихофармакология антагонистов NMDA — рецепторов*, Невский диалект, Санкт-Петербург (2000).
2. Р. С. Мирзоян, С. Б. Середенин, В. П. Акопян и др., Заявка на выдачу патента РФ № 2001106526, приоритет от 14.03.2001.
3. С. А. Мирзоян, А. В. Топчян, М. Г. Баласанян, *Итоги науки и техники. Фармакология. Химиотерапевтические средства (ВИНИТИ)*, **26**, 33 – 46 (1991).
4. А. В. Топчян, *Автореф. док. дисс.*, Москва (1998).
5. J. Castillo, A. Davalos, and M. Noya, *Lancet*, **349**, 79 – 83 (1997).
6. M. Y. Globus, R. Busto, E. Martinez, et al., *J. Neurochem.*, **57**, 470 – 478 (1991).
7. K. Matsumoto, E. Lo, A. R. Pierce, et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **16**, 114 – 124 (1996).
8. A. M. Palmer, D. W. Marion, M. L. Botscheller, et al., *Neuroreport*, **6**, 153 – 156 (1994).
9. A. B. Thopchyan, R. S. Mirzoyan, M. G. Balasanyan, et al., *European J. Pharmaceutical Sci.*, **11**, Suppl. 1, 117 – 118 (2000).

Поступила 16.11.2001

THE EFFECT OF A DRUG COMPOSITION CONTAINING PYROGLUTAMIC ACID AND PYRROLIDONE ON CEREBRAL CIRCULATION

E. V. Lun'shina, T. S. Gan'shina, and R. S. Mirzoyan

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

A drug composition containing pyroglutamic acid and pyrrolidone produces a significant effect on the cerebral circulation in rats and cats, which is manifested by increased cerebral blood flow and by a dose-independent improvement of the microcirculation. The cerebrovascular effects were similarly pronounced in both rats and cats which indicates that the drug action is independent of the animal species. The drug combination studied did not exhibit antiserotonin activity. The data obtained show evidence of a substantial contribution of the cerebrovascular component to the neuroprotector action of the drug composition studied.