

# ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-2-3-6

## ВЛИЯНИЕ МЕКСИДОЛА И ГЕМИСУКЦИНАТА 2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГИДРОКСИПИРИДИНА НА ЦЕРЕБРАЛЬНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ ПРИ ГЕМОРАГИЧЕСКОМ И ИШЕМИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИЯХ МОЗГА

И. Н. Курдюмов<sup>1</sup>, Т. С. Ганьшина<sup>1</sup>, Д. В. Масленников<sup>1</sup>,  
Е. В. Курза<sup>1</sup>, А. А. Горбунов<sup>1, 2</sup>, А. И. Турилова<sup>1</sup>, Р. С. Мирзоян<sup>1</sup>

Сравнительное изучение влияния мексидола и гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на мозговое кровообращение крыс в условиях геморрагического и ишемического поражений мозга выявило существенные различия в их цереброваскулярных эффектах. Показано, что мексидол (200 мг/кг) в большей степени улучшает локальный мозговой кровоток при моделировании ишемии, по сравнению с геморрагическим поражением мозга. Гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина, в отличие от мексидола, усиливает локальное кровоснабжение коры большого мозга в условиях геморрагического поражения в дозе 50 мг/кг, а при ишемии его цереброваскулярный эффект проявляется только в дозе 100 мг/кг. В механизме цереброваскулярного противоишемического действия гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина участвуют ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы сосудов, так как на фоне действия бикуккуллина сосудорасширяющий эффект соединения не проявляется.

**Ключевые слова:** мексидол; гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина; бикуккуллин; мозговое кровообращение; модель геморрагического инсульта; глобальная преходящая ишемия.

### ВВЕДЕНИЕ

Ранее нами выявлены существенные различия в цереброваскулярных эффектах нимодипина, 5-гидроксиадамantan-2-она и S-амлодипина никотината в условиях геморрагического и ишемического поражений мозга. Нимодипин и 5-гидроксиадамantan-2-он, в отличие от S-амлодипина никотината, проявляют менее выраженное сосудорасширяющее действие при моделировании геморрагического инсульта, по сравнению с глобальной преходящей ишемией мозга [6]. В литературе мы не обнаружили сведений о сравнительном изучении других фармакологических веществ на мозговое кровообращение при ишемических и геморрагических поражениях мозга. Однако переход одной формы инсульта в другую или сочетанная форма ишемического и геморрагического поражений мозга, наблюдаемые в клинической практике, указывают на целесообразность такого сравнения влияния фармакологических веществ на мозговое кровообращение. Представляется важным изучить в этом аспекте мексидол,

который обладает выраженной цереброваскулярной активностью с ГАМК-ергическим компонентом в механизме действия [2, 5] и широко применяется в неврологической практике при лечении острых и хронических нарушений мозгового кровообращения [8]. Целесообразно также исследовать в этом аспекте и другое производное оксипиридина — гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина, который, в отличие от мексидола, улучшает кровоснабжение как интактного, так и ишемизированного мозга крыс [1]. Он также обладает более выраженными антиаритмическими свойствами [9] и отличается иным спектром противосудорожной активности [3].

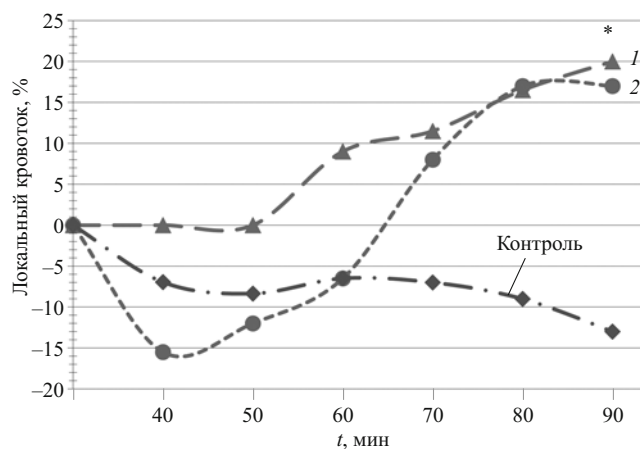
Цель исследования — сравнительное изучение влияния мексидола и гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на кровоснабжение мозга крыс в условиях модели геморрагического инсульта и глобальной преходящей ишемии мозга.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 62 наркотизированных (уретан 1,4 г/кг, внутривенно) нелинейных крысах-самцах массой 250–300 г (питомник “Столбовая”), содержащихся в условиях лабораторного вивария при 12-часовом световом режиме со свободным

<sup>1</sup> ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”, Россия, Москва.

<sup>2</sup> ФГАОУ “ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова МЗ РФ” (Сеченовский университет), Россия, Москва.

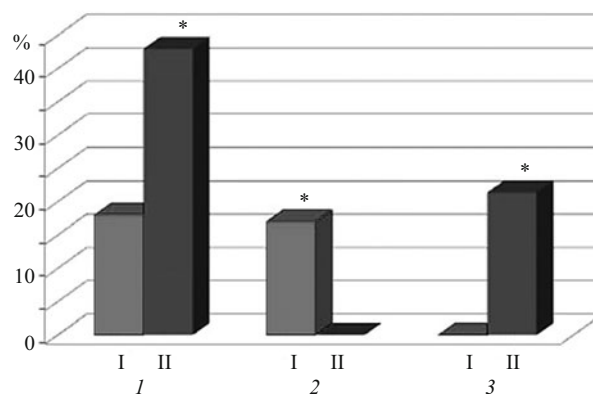


**Рис. 1.** Влияние мексидола (1), гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина (2) и геморрагического поражения (Контроль) на изменения локального кровотока (в %) в коре большого мозга крыс через 30 мин после моделирования геморрагического инсульта.

\*  $p < 0,05$ , различия между мексидолом и гемисукцинатом 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина с контролем.

доступом к воде и стандартному корму. Опыты проводили в соответствии с “Методическими рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени” [7], с соблюдением этических правил гуманного обращения с животными, утвержденными Этической комиссией ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”. Животные были разделены на экспериментальные группы: 1 — изучение влияния мексидола ( $n = 10$ ) и гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина ( $n = 10$ ) на локальный мозговой кровоток крыс в условиях модели геморрагического инсульта [4]; 2 — изучение влияния мексидола ( $n = 11$ ) и гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина ( $n = 21$ ) на локальный мозговой кровоток крыс в условиях глобальной преходящей ишемии [7]; 3 — изучение нейрохимического механизма сосудорасширяющего эффекта гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина с использованием блокатора ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бикикуллина ( $n = 10$ ).

Состояние мозгового кровообращения у животных оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии. Для регистрации локального мозгового кровотока в теменной области коры большого мозга крыс использовали флоуметр ALF-21 (“Transonic System Inc.”, США). Игольчатый датчик флоуметра диаметром 0,8 мм устанавливали на теменной области коры с помощью микроманипулятора и коромысла. Одновременно регистрировали изменения артериального давления через предварительно введенный в бедренную артерию полиэтиленовый катетер. Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы “БИОРАС” (США), соединенном с персональным компьютером.



**Рис. 2.** Влияние мексидола (I) и гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина в дозах 50 мг/кг (2) и 100 мг/кг (3) на изменения локального кровотока (в %) в коре большого мозга крыс на модели геморрагического инсульта (I) и после глобальной преходящей ишемии (II).

\*  $p < 0,05$ , различия между ишемическим и геморрагическим поражениями мозга.

Для моделирования геморрагического инсульта у наркотизированных крыс в стереотаксической установке при помощи специального устройства (мандрен-нож) осуществляли деструкцию мозговой ткани в области внутренней капсулы с последующим (через 2–3 мин) введением в зону повреждения артериальной крови, взятой из бедренной артерии животного (0,1 мл). Локальный мозговой кровоток регистрировали в контралатеральном полушарии в симметричной поврежденной зоне с помощью лазерного доплеровского флоуметра ALF-21 [7].

Глобальную ишемию у крыс вызывали 10-минутной окклюзией обеих общих сонных артерий с одновременным снижением артериального давления до 40–50 мм рт. ст. посредством кровопускания и последующей реинфузией [7].

Исследуемые вещества — мексидол (200 мг/кг) и гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина (50 и 100 мг/кг), синтезированные в ОТО ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова” (зав. Б. М. Пятин), а также бикикуллин (0,5 мг/кг, “Sigma”) вводили через полиэтиленовый катетер в бедренную вену животных. Вещества применяли в эквивалентных дозах по влиянию на мозговое кровообращение [1, 2, 8].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро — Уилка. В основном нормальное распределение отсутствовало, поэтому для дальнейшей обработки данных использовали непараметрический метод Вилкоксона для связанных выборок, для несвязанных выборок — критерий Манна — Уитни. Данные представлены в виде медианы. Уровень доверительности  $p < 0,05$  рассматривали как статистически значимый.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При моделировании геморрагического поражения мозга наблюдается значительное снижение уровня мозгового кровотока в коре большого мозга крыс в ипсилатеральном и контралатеральном полушариях. Уровень локального мозгового кровотока начинает снижаться сразу же после геморрагического поражения и к 90 мин наблюдения составляет 40 % от исходного уровня [6].

Мексидол (200 мг/кг) при моделировании геморрагического инсульта вызывает постепенное увеличение локального кровотока в коре мозга крыс, которое к 60 мин после введения препарата составляет в среднем 20 % от исходного уровня ( $n = 10$ , рис. 1 и 2). Артериальное давление при этом снижается на 10 % к 10 мин, затем восстанавливается до исходного уровня. Препарат в этой же дозе у животных с глобальной преходящей ишемией мозга увеличивает кровоток в коре мозга в среднем на 43 % ( $n = 11$ ,  $p \leq 0,05$ , рис. 2). Следовательно, мексидол улучшает кровоснабжение мозга крыс в условиях геморрагического повреждения мозга в меньшей степени, чем у животных, подвергнутых глобальной преходящей ишемии.

При исследовании цереброваскулярной активности гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина у животных в условиях модели геморрагического инсульта оказалось, что соединение в дозе 50 мг/кг вызывает первоначальное (10 – 20 мин) снижение мозгового кровотока на 9 %, которое затем восстанавливается и возрастает, составляя к 50 – 60 мин наблюдения 17 % от контрольного уровня ( $n = 10$ , рис. 1 и 2). Уровень артериального давления к 10 мин снижается на 9 %, а затем восстанавливается до исходной величины. В дозе 100 мг/кг гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина не увеличивает мозговой кровоток на фоне более выраженного гипотензивного эффекта.

Иная картина наблюдается при изучении гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина в условиях глобальной преходящей ишемии мозга. Соединение (50 мг/кг) не вызывает изменений локального кровотока в коре большого мозга, но при этом понижает уровень артериального давления ( $n = 11$ ). При увеличении дозы гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина до 100 мг/кг у крыс в условиях глобальной преходящей ишемии наблюдается увеличение локального мозгового кровотока в среднем на 21,4 % ( $n = 10$ , рис. 2). Уровень артериального давления понижается на 8 – 11 % от исходного значения. Следовательно, в условиях ишемического поражения мозга гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина проявляет цереброваскулярную активность в большей дозе, чем у животных с геморрагическим поражением мозга.

Результаты сравнительного изучения влияния гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на кровоснабжение мозга при различных патологических состояниях свидетельствуют о более высокой чувстви-

тельности сосудов мозга к веществу при моделировании геморрагического инсульта по сравнению с ишемическим поражением, так как цереброваскулярный эффект гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина в условиях геморрагии проявляется в меньшей дозе. На рис. 2 представлены результаты изменений мозгового кровотока при сравнительном изучении влияния мексидола и гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина в условиях геморрагического и ишемического поражений мозга.

В результате проведенного исследования установлено, что гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина усиливает локальный кровоток в коре большого мозга при геморрагическом и ишемическом поражении мозга, а также улучшает регионарный мозговой кровоток у крыс, подвергнутых глобальной преходящей ишемии мозга [1]. Представляло интерес изучить механизм сосудорасширяющего эффекта гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина в условиях ишемического поражения. Тем более, что ранее при анализе механизма цереброваскулярного эффекта мексидола установлено, что блокатор ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бикакуллин устраняет или значительно ослабляет его цереброваскулярный противоишемический эффект, т.е. препарат оказывает влияние на ГАМК-ергический механизм регуляции сосудов мозга [2]. Опыты с предварительным введением бикакуллина показали, что цереброваскулярный эффект гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина (100 мг/кг,  $n = 10$ ) в этих условиях не проявляется. Следовательно, в механизме цереброваскулярного сосудорасширяющего эффекта гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина также принимают участие ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы сосудов мозга.

Таким образом, сравнительное изучение цереброваскулярных эффектов мексидола и гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина показало, что, если мексидол в большей степени улучшает локальный мозговой кровоток при моделировании ишемии, по сравнению с геморрагическим поражением мозга, то иная картина наблюдается при изучении гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина. Соединение усиливает кровоснабжение мозга в условиях геморрагического поражения мозга в большей степени по сравнению с ишемическим поражением, так как этот эффект проявляется в меньшей дозе.

## ВЫВОДЫ

1. Мексидол увеличивает кровоток в сосудах коры большого мозга крыс в условиях модели геморрагического инсульта в меньшей степени, чем у животных, подвергнутых глобальной преходящей ишемии.

2. Гемисукцинат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина усиливает кровоснабжение мозга крыс на модели геморрагического инсульта в дозе 50 мг/кг, а при ишемическом поражении мозга в дозе 100 мг/кг.

3. В механизме цереброваскулярного противоишемического эффекта гемисукцината 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина участвуют ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы сосудов мозга.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Т. С. Ганьшина, А. А. Горбунов, А. В. Гнездилова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **74**(8), 17 – 22 (2011).
2. А. В. Гнездилова, Т. С. Ганьшина, Р. С. Мирзоян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **73**(10), 11 – 13 (2010).
3. С. А. Литвинова, Т. А. Воронина, И. С. Кутепова и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **81**(3), 3 – 6 (2018).
4. А. Н. Макаренко, Н. С. Косицын, Н. В. Пасикова, М. М. Свинов, *Ж. высшей нервной деятельн.*, **52**(6), 765 – 768 (2002).
5. Р. С. Мирзоян, Т. С. Ганьшина, А. А. Горбунов, и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **80**(9), 35 – 39 (2017).
6. Р. С. Мирзоян, Т. С. Ганьшина, Г. А. Ким и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **81**(5), 3 – 6 (2018).
7. Р. С. Мирзоян, М. Б. Плотников, Т. С. Ганьшина и др., *Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств для лечения нарушений мозгового кровообращения и мигрени, Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, Часть первая*, Гриф и К, Москва (2012), сс. 480 – 487.
8. М. М. Танашян, О. В. Лагода, К. В. Антонова, *Ж. неврол. и психиатр.*, **11**, 21 – 26 (2012).
9. А. И. Турилова, Т. С. Ганьшина, Н. И. Авдюнина и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **79**(7), 8 – 11 (2016).

Поступила 30.10.18

## INFLUENCE OF MEXIDOL AND HEMISUCCINATE 2-ETHYL-6-METHYL-3-HYDROXYPYRIDINE ON CEREBRAL HEMODYNAMICS AT HEMORRHAGIC AND ISCHEMIC DAMAGE OF BRAIN

I. N. Kurdyumov<sup>1</sup>, T. S. Gan'shina<sup>1</sup>, D. V. Maslennikov<sup>1</sup>, E. V. Kurza<sup>1</sup>, A. A. Gorbunov<sup>1,2</sup>, A. I. Turilova<sup>1</sup>, and R. S. Mirzoyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V. V. Zakusov State Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, ul. Baltiiskaya 8, Moscow. 125315 Russia

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ul. Trubetskaya 8, Moscow, 119881 Russia

Comparative study of the effect of mexidol and hemisuccinate 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine on the cerebral circulation of rats under conditions of hemorrhagic and ischemic brain lesions revealed significant differences in their cerebrovascular effects. Mexidol at a dose of 200 mg/kg i.v. better improves the local cerebral blood flow in modeling ischemia as compared to hemorrhagic brain damage. Hemisuccinate 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine at a dose of 50 mg/kg better enhances the local blood supply to the cerebral cortex under conditions of hemorrhagic brain damage as compared to ischemic damage, since its cerebrovascular effect during cerebral ischemia occurs in a dose of 100 mg/kg. The mechanism of cerebrovascular anti-ischemic effect of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine hemisuccinate is mediated by GABA<sub>A</sub> receptors of the brain vessels, since bicuculline eliminates this effect.

**Keywords:** mexidol; hemisuccinate 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine; bicuculline; cerebral circulation; hemorrhagic stroke model; global transient ischemia.