

# ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-5-3-5

## ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ СВОЙСТВА НООТРОПНОГО ПРЕПАРАТА ПАНТОГАМ

Т. С. Ганьшина, Е. В. Курза, А. В. Гнездилова,  
А. И. Турилова, Р. С. Мирзоян<sup>1</sup>

В опытах на нелинейных интактных крысах и животных, подвергнутых ишемии мозга, изучено влияние ноотропного препарата пантогам на кровоток в коре головного мозга. Установлено, что пантогам (5 мг/кг) вызывает постепенное увеличение локального кровотока в теменной области коры у крыс как интактных, так и в условиях глобальной преходящей ишемии. Препарат вызывает небольшое снижение уровня артериального давления у животных обеих групп. Проведенный анализ цереброваскулярного эффекта пантогама с использованием бикикуллина позволил установить, что увеличение мозгового кровотока при ишемии обусловлено воздействием препарата на ГАМКА-ергические механизмы регуляции тонуса сосудов мозга, так как антагонист ГАМКА-рецепторов устраняет сосудорасширяющий эффект препарата. Цереброваскулярная противоишемическая активность пантогама, по-видимому, играет важную роль в механизме антиамнестического эффекта препарата.

**Ключевые слова:** пантогам; локальный кровоток в теменной области коры головного мозга; глобальная преходящая ишемия мозга; бикикуллин.

## ВВЕДЕНИЕ

Пантогам, сочетая в себе два природных фрагмента — пантотеновую и  $\gamma$ -аминоасляную кислоты, обладает антиамнестическими, противосудорожными, антиастеническими, противогипоксическими свойствами и широко применяется для лечения когнитивных нарушений у пациентов с различными формами нервно-психических расстройств [1, 3, 6]. Выявлено взаимодействие препарата с ГАМК-, холин- и дофаминергическими нейромедиаторными системами головного мозга (ГМ) [4, 5, 15, 16, 22]. Однако, взаимодействуя с обоими типами рецепторов (Р) ГАМК в ГМ крыс, он в большей степени связывается с ГАМК<sub>B</sub>-Р и не оказывает влияния на дофаминовые D<sub>2</sub>-Р [4, 5]. Пантогам легко проникает через гемато-энцефалический барьер и, в основном, накапливается в коре и гиппокампе, структурах участвующих в реализации когнитивных процессов [9].

Согласно многочисленным исследованиям, одной из причин нейродегенеративных заболеваний, в частности, когнитивных нарушений, деменции, болезни Альцгеймера является сосудистая недостаточность (гипоперфузия) ГМ [10, 12, 14, 21, 23, 24].

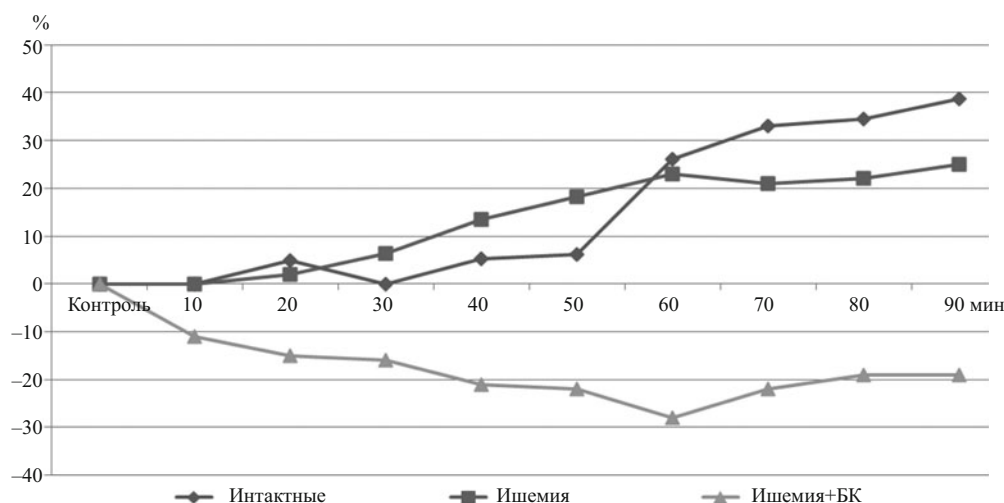
Важно также подчеркнуть, что при ишемии ГМ обнаружены повреждения ГАМК-ергических интернейронов и ГАМК-Р в гиппокампе, которые рассматриваются в качестве основных причин когнитивных расстройств [13]. С другой стороны, стимуляция ГАМК-ергической системы оказывает противоишеми-

ческое и нейропротекторное действие, препятствуя развитию этих нарушений [2, 7, 11, 13].

Исследовалось также влияние пантогама на кровообращение в каротидной артериальной системе и на тонус изолированных сегментов внутренней сонной и базилярной артерий. Так, пантогам (кальция гопантенат) не оказывает влияния на кровоток во внутренней сонной артерии у крыс, но значительно усиливает увеличение кровотока, вызванное антагонистом NMDA-Р ифенпродила тартратом [19, 20]. Аналогичные данные получены в экспериментах на изолированных сегментах внутренних сонных и базилярных артерий собак, когда пантогам не влияет на тонус мозговых сосудов, но при совместном применении с ифенпродила тартратом потенцирует дозозависимое расслабление K<sup>+</sup>-индуцированных сокращений. Полагают, что потенцирующий эффект пантогама может быть обусловлен влиянием на медленные кальциевые каналы мозговых сосудов. Вместе с тем, у кошек пантогам (50 мг/кг, в/в) увеличивает приток крови в ГМ через каротидную артериальную систему [9]. В литературе отсутствуют сведения о влиянии пантогама на локальное кровоснабжение областей ГМ, которые ответственны за формирование когнитивных реакций.

Настоящее исследование, предпринятое для восполнения этого пробела, посвящено изучению влияния ноотропного пантогама на кровоток в коре ГМ крыс интактных и в условиях глобальной преходящей ишемии с последующим анализом механизма этого действия.

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



Влияние пантогама (5 мг/кг, в/в) на локальный кровоток (в %) коры головного мозга крыс интактных, перенесших глобальную преходящую ишемию (Ишемия) и ишемию + бикукуллин (Ишемия + БК).

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 30 наркотизированных (уретан 1,4 г/кг, внутривенно) нелинейных крысах-самцах массой 250–300 г (питомник “Столбовая”), содержащихся в условиях вивария при 12-часовом световом режиме со свободным 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” [8]. Эксперименты выполнены с соблюдением этических правил гуманного обращения с животными, утвержденными Этической комиссией ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В. В. Закусова”.

Животные были разделены на 3 экспериментальные группы: 1 — изучение влияния пантогама ( $n = 10$ ) на локальный мозговой кровоток интактных крыс; 2 — изучение влияния пантогама ( $n = 10$ ) на локальный мозговой кровоток крыс в условиях глобальной преходящей ишемии; 3 — изучение механизма сосудорасширяющего эффекта пантогама с использованием блокатора ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бикукуллина ( $n = 10$ ).

Состояние мозгового кровообращения у животных оценивали с помощью методики лазерной доплеровской флоуметрии. Для регистрации локального мозгового кровотока в теменной области коры ГМ 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 АД через предварительно введенный в бедренную артерию полиэтиленовый катетер. Запись показателей кровотока и АД производили на полиграфе фирмы “БИОРАК” (США), соединенном с персональным компьютером.

Глобальную ишемию вызывали 10-минутной окклюзией обеих общих сонных артерий с одновременным снижением АД до 40–50 мм рт. ст. посредством кровопускания и последующей реинфузией [8].

Исследуемые вещества: пантогам (5 мг/кг, внутривенно, Консорциум Пик), бикукуллин (0,5 мг/кг, внутривенно, Sigma) вводили через полиэтиленовый катетер в бедренную вену животных.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 8,0 (StatSoft, США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро — Уилка с дальнейшей обработкой данных непараметрическим методом Вилкоксона для связанных выборок. Данные представлены в виде медианы. Уровень доверительности  $p < 0,05$  рассматривали как статистически значимый.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование было начато с изучения влияния пантогама на локальный мозговой кровоток интактных крыс. Пантогам (5 мг/кг, внутривенно) вызывает постепенное увеличение локального кровотока в коре ГМ, которое к 60 мин составляет 26,1 %, а к 90 мин — 38,8 % от исходного уровня (рисунок). Уровень АД в этих опытах постепенно немного понижается.

В следующей серии опытов изучали влияние пантогама на мозговой кровоток крыс в условиях глобальной преходящей ишемии. Пантогам в той же дозе у подвергнутых ишемии ГМ крыс сразу после введения вызывает постепенное увеличение кровотока в теменной области коры ГМ, которое к 60 мин составляет 20 % от исходного уровня, а к 90 мин увеличение достигает 25 % (рисунок). Уровень АД у крыс в этих условиях, начиная с 40 мин немного снижается, к 60 мин снижение составляет 11,7 % от исходного уровня, а к концу эксперимента (90 мин) — 13,5 %.

Таким образом, пантогам увеличивает кровоснабжение ГМ как у интактных крыс, так и у животных подвергнутых глобальной преходящей ишемии. Цереброваскулярный эффект препарата развивается на фоне артериальной гипотензии, что указывает на способность препарата оказывать непосредственное расслабляющее воздействие на тонус сосудов ГМ.

Учитывая преимущественное влияние пантогама на ГАМК<sub>B</sub>-Р, с одной стороны, и с другой — существенную роль ГАМК<sub>A</sub>-ергических механизмов в регуляции тонуса сосудов ишемизированного ГМ [7], необходимо было выяснить принимают ли участие ГАМК<sub>A</sub>-Р сосудов ГМ в реализации цереброваскулярного противоишемического эффекта препарата. Выбор ГАМК<sub>A</sub>-Р был обусловлен тем, что в сосудах ГМ крыс расположены представители только этого подтипа ГАМК-Р [17, 18].

Для выяснения этого вопроса действие пантогама изучали после глобальной преходящей ишемии и на фоне предварительного введения специфического антагониста ГАМК<sub>A</sub>-Р бикакуллина. На фоне применения бикакуллина (0,5 мг/кг, внутривенно) пантогам (5 мг/кг, внутривенно) не только не увеличивает кровоток в коре ГМ крыс, но даже его уменьшает, а уровень АД к концу эксперимента, так же, как и в контроле, понижается на 11,8 %. (рисунок). Полученные данные указывают на то, что цереброваскулярный эффект пантогама реализуется через ГАМК<sub>A</sub>-ергические бикакуллин-чувствительные механизмы регуляции тонуса церебральных сосудов.

Таким образом, пантогам обладает способностью улучшать кровоснабжение коры ГМ и у интактных крыс и у животных подвергнутых глобальной преходящей ишемии. Можно полагать, что цереброваскулярная противоишемическая активность пантогама, реализуемая через систему ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов сосудов ГМ, играет существенную роль в механизме антиамнестического эффекта препарата.

## ВЫВОДЫ

1. Пантогам в дозе 5 мг/кг увеличивает кровоток в теменной области коры головного мозга крыс интактных (38,8 %) и подвергнутых глобальной преходящей ишемии (25,4 %), понижая при этом уровень АД.

2. В механизме цереброваскулярного противоишемического эффекта пантогама принимают участие ГАМК<sub>A</sub>-ергические механизмы регуляции мозгового кровообращения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Воронина, В сб. *Пантогам и пантогам актив, Клиническое применение и фундаментальные исследования*, М.: Триада-фарм, 11 – 30 (2009).
2. Т. С. Ганьшина, Е. В. Курза, Е. В. Васильева и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **83**(6), 3 – 7 (2020).

3. Е. А. Катунина, Е. А. Малыгина, О. В. Аванесова и др., *Журн. неврол. и психиатр.*, **11**(2), 57 – 61 (2010).
4. Г. И. Ковалев. В сб. *Пантогам и пантогам актив, Клиническое применение и фундаментальные исследования*, М.: Триада-фарм, 129 – 139 (2009).
5. Г. И. Ковалев, Ю. Ю. Фирстова, Д. А. Абаймов и др., *Журн. неврол. и психиатр.*, **112**(3), 39 – 43 (2012).
6. М. А. Ковлер, М. В. Авакумов, Р. П. Кругликова-Львова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **14**(9), 118 – 122 (1980).
7. Р. С. Мирзоян, Т. С. Ганьшина, А. А. Горбунов и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **80**(9), 35 – 39 (2017).
8. Р. С. Мирзоян, М. Б. Плотников, Т. С. Ганьшина и др., *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*, Гриф и К, Москва, 480 – 487 (2012).
9. Н. М. Насыбуллина, В. И. Гунар, В. П. Жердев и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **60**(2), 58 – 61 (1997).
10. A. Ahmad, V. Patel, J. Xiao, M. M. Khan, *Mol. Neurobiol.*, **57**(11), 4373 – 4393 (2020); doi: 10.1007 / s12035-020-02023-z.
11. Xu W. Chen, Y. Yi, L. Qiu, A. Shuaib, *Brain Res.*, **874**(1), 75 – 77 (2000); doi: 10.1016 / s0006-8993(00)02554-3.
12. K. Govindpani, L. G. McNamara, N. R. Smith, et al., *J. Clin. Med.*, **8**(5), 651 (2019); doi.org / 10.3390 / jcm8050651.
13. J. Li, L. Chen, F. Guo, X. Han, *Neural Plast.*, 2020, 8856722 (2020); doi: 10.1155 / 2020 / 8856722.
14. T. Miyakawa, *Psychogeriatrics*, **10**(1), 39 – 44 (2010); doi: 10.1111 / j.1479-8301.2009.00294.x.
15. M. Nakahiro, D. Mochizuki, S. Uchida, H. Yoshida, *Br. J. Pharmacol.*, **95**(4), 1303 – 1307 (1988); doi: 10.1111 / j.1476-5381.1988.tb11768.x.
16. M. Nakahiro, N. Nishi, I. Fukuchi, et al., *Jpn. J. Pharmacol.*, **45**(2), 292 – 294 (1987). doi: 10.1254 / jjp. 45.292.
17. P. Napoleone, S. Erdo, F. Amenta, *Brain Res.*, **423**, 109 – 115 (1987); https: // doi.org / 10.1016 / 0006-8993(87)90830-4Get rights and content
18. P. Napoleone, F. Ferrante, F. Amenta, *Pharmacol. Res.*, **22**, 337 – 342 (1990); doi: 10.1016 / 1043-6618(90)90731-R
19. T. Shibuya, H. Honda, Y. Watanabe, et al., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **26**(9), 448 – 452 (1988).
20. T. Shibuya, H. Honda, Y. Watanabe, et al., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **26**(11), 534 – 539 (1988).
21. M. D. Sweeney, K. Kisler, A. Montagne, et al., *Nat. Neurosci.*, **21**(10), 1318 – 1331 (2018); doi: 10.1038 / s41593-018-0234-x.
22. K. Toide, *Arch. Int. Pharmacodyn Ther.*, **299**, 7 – 13 (1989).
23. F. J. Wolters, H. I. Zonneveld, A. Hofman, et al., *Circulation.*, **22**, **136**(8), 719 – 728. (2017); doi: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.117.027448. Epub 2017 Jun 6.
24. X. Yu, C. Ji, A. Shao, *Front Neurosci.*, **14**, 334 (2020); doi: 10.3389 / fnins.2020.00334.

Поступила 22.04.21

## CEREBROVASCULAR PROPERTIES OF THE NOOTROPIC AGENT PANTOGAM

T. S. Gan'shina<sup>1</sup>, E. V. Kurza<sup>1</sup>, A. V. Gnezdilova<sup>1</sup>, A. I. Turilova<sup>1</sup>, and R. S. Mirzoyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Zakusov Institute of Pharmacology, ul. Baltiyskaya 8, Moscow, 125315 Russia

The effect of nootropic agent pantogam on blood flow in the cerebral cortex was studied in experiments on nonlinear intact and brain-ischemized rats. It was found that pantogam (5 mg/kg) caused gradual increase in local blood flow in parietal region of the cortex in both intact rats and under conditions of global transient ischemia. The drug caused slight decrease in the blood pressure levels in animals in both groups. An analysis of the cerebrovascular effect of pantogam using bicuculline test allowed us to establish that the increase in cerebral blood flow during model ischemia was due to the drug effect on the GABA-ergic mechanisms of regulation of the vascular tone of the brain, since bicuculline eliminated the vasodilating effect of the drug. Evidently, the cerebrovascular anti-ischemic activity of pantogam plays an important role in the mechanism of its anti-amnesic effect.

**Keywords:** pantogam; local blood flow; parietal region of cerebral cortex; global transient cerebral ischemia; bicuculline.