ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ВЛИЯНИЕ ТРОПОКСИНА НА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТА-ХЛОРФЕНИЛПИПЕРАЗИНА И СЕРОТОНИНА

А. А. Горбунов, Т. С. Ганьшина, Р. С. Мирзоян[1]

В опытах на крысах показано, что мета-хлорфенилпиперазин, как и серотонин, снижает мозговой кровоток во внутренней сонной артерии у наркотизированных животных, что позволяет использовать этот агонист $5HT_{2B/2C}$-рецепторов для направленного поиска новых противомигреневых препаратов. Тропоксин (10 мг/кг) значительно ослабляет констрикторные реакции сосудов мозга, вызываемые мета-хлорфенилпиперазином, как при профилактическом, так и при лечебном применении препарата.

Ключевые слова: мозговое кровообращение, мигрень, мета-хлорфенилпиперазин, тропоксин, серотонин

ВВЕДЕНИЕ

Мета-хлорфенилпиперазин — агонист постсинаптических $5HT_{2B/2C}$-рецепторов провоцирует приступ головной боли у больных мигренью, в отличие от здоровых добровольцев [4, 6, 9, 11]. У больных с обсессивно-компульсивными расстройствами, в отличие от здоровых лиц, мета-хлорфенилпиперазин значительно уменьшает кровоток во фронтальной коре, мозжечке, каудальныых ядрах и таламусе [7]. Мета-хлорфенилпиперазин активизирует $5HT_{2B/2C}$-рецепторы с последующей экстравазацией белков плазмы в твердую мозговую оболочку. Этот эффект мета-хлорфенилпиперазина ослабляется антагонистами $5HT_2$-рецепторов — метисергидом, пизотифеном и тропоксином [1, 8]. Установлено также, что мета-хлорфенилпиперазин при внутриартериальном введении вызывает вазоконстрикторную реакцию сосудов задней конечности у крыс, которая блокируется ритансерином [5]. Однако в литературе отсутствуют сведения об использовании мета-хлорфенилпиперазина для моделирования спазмов сосудов мозга у экспериментальных животных, тогда как цереброваскулярный компонент играет существенную роль в патогенезе мигрени.

Целью работы явилось изучение влияния противомигреневого препарата тропоксина [2, 3], разработанного в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН, на изменения притока крови в мозг крыс, вызываемые мета-хлорфенилпиперазином в сравнении с серотонином.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 40 наркотизированных (хлоралгидрат, 350 – 400 мг/кг, внутрибрюшинно) беспородных крысах-самцах массой 250 – 400 г.

Регионарный мозговой кровоток регистрировали во внутренней сонной артерии животного. Для этого датчик (диаметр 1 мм) ультразвукового флоуметра Т106 (“Transonic System Inc.”, США) помещали на общую сонную артерию после перевязки наружной сонной. Во всех опытах одновременно регистрировали изменения артериального давления через предварительно введенный в бедренную артерию полиэтиленовый катетер. Запись показателей кровотока и артериального давления производили на полиграфе фирмы BIOPAK (США), соединенном с персональным компьютером. Исследуемые вещества вводили через полиэтиленовый катетер в бедренную вену животных.

Использовали следующие вещества: мета-хлорфенилпиперазина гидрохлорид (“Sigma Aldrich”, Германия), серотонина гидрохлорид (“Sigma”, США), тропоксин, синтезированный в опытно-технологическом отделе НИИ фармакологии имени В. В. Закусова.

Результаты исследования обрабатывали методом вариационной статистики с помощью дисперсионного анализа для повторных измерений и критерия множественных сравнений по Даннету с использованием программы Biostat.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. *Влияние мета-хлорфенилпиперазина и серотонина на кровоток во внутренней сонной артерии.*

Мета-хлорфенилпиперазин изучали в дозе 0,1 мг/кг при внутривенном введении. Опыты показали, что агонист $5HT_{2B/2C}$-рецепторов сразу после введения вызывает снижение мозгового кровотока на $38{,}7 \pm 4{,}7$ % ($n = 10$). Через 10 мин кровоток в сонной артерии постепенно восстанавливается почти до исходного уровня. При повторном введении мета-хлорфенилпиперазина через каждые 20 мин оказалось, что реакция сосудов мозга сохраняется на протяжении всего эксперимента, а снижение мозгового кровотока в среднем составляет 30 % (табл. 1, рис. 1). Уровень артериального давления под влиянием мета-хлорфенилпиперазина снижается в среднем на 40 % и так же, как и кровоток восстанавливается через 10 мин. Реакция артериального давления повторяется при последующих введениях агониста $5HT_{2B/2C}$-рецепторов через каждые 20 мин.

[1] Лаборатория фармакологии цереброваскулярных расстройств (зав. — проф. Р. С. Мирзоян) НИИ фармакологии имени В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

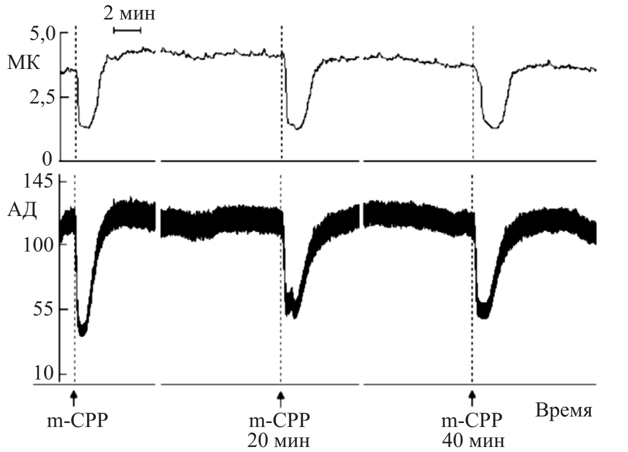

Рис. 1. Влияние мета-хлорфенилпиперазина (CPP, 0,1 мг/кг в вену) на приток крови в мозг (МК, мл/мин) и артериальное давление (АД, мм рт. ст.) у наркотизированных крыс.

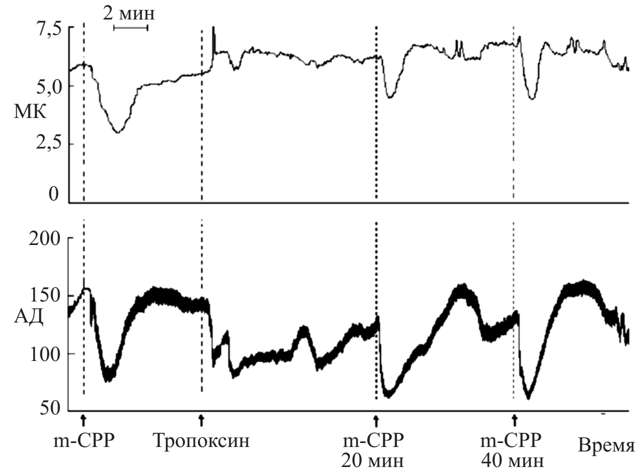

Рис. 2. Влияние тропоксина (10 мг/кг, в вену) на изменения притока крови в мозг (МК, мл/мин) и артериального давления (АД, мм рт. ст.), вызванные мета-хлорфенилпиперазином (m-CPP, 0,1 мг/кг, в вену).

В опытах с использованием серотонина в дозе 20 мкг/кг при внутривенном введении показано, что серотонин вызывает у наркотизированных крыс снижение мозгового кровотока во внутренней сонной артерии в среднем на 39,1 ± 4,1 %, а понижение артериального давления составляет в среднем около 40 %. При повторных введениях серотонина через каждые 20 мин реакции сосудов мозга и изменения уровня артериального давления повторялись.

2. *Влияние тропоксина на констрикторные реакции сосудов мозга, вызываемые мета-хлорфенилпиперазином и серотонином*.

Далее было изучено влияние тропоксина (10 мг/кг, внутривенно), как антагониста 5HT2-рецепторов, на констрикторные реакции сосудов мозга, вызываемые мета-хлорфенилпиперазином.

Опыты показали, что мета-хлорфенилпиперазин до введения тропоксина вызывает снижение мозгового кровотока на 30,6 ± 3,4 %, а при введении через 20 мин после тропоксина снижает кровоток только на 18 ± 2,7 % ($p < 0{,}05$). Этот эффект препарата наблюдался в течение одного часа, а затем реакция сосудов мозга на введение мета-хлорфенилпиперазина даже несколько усиливалась (табл. 2, рис. 2, 4).

В следующей серии опытов мета-хлорфенилпиперазин вводили крысам через 20 мин после введения тропоксина. Оказалось, что в этих условиях снижение мозгового кровотока под влиянием мета-хлорфенилпиперазина составило только 6 ± 1 % (20-я минута) и 9 ± 0,8 % (40-я минута). Затем констрикторная реакция сосудов мозга под влиянием мета-хлорфенилпиперазина восстанавливалась до реакции, наблюдаемой в контрольных опытах (табл. 3, рис. 4).

При изучении влияния мета-хлорфенилпиперазина на артериальное давление показано, что агонист $5HT_{2B/2C}$-рецепторов сразу после введения вызывает снижение артериального давления на 40,3 ± 4,9 %, которое через 10 мин практически восстанавливается. Тропоксин не оказывал влияния на реакцию артериального давления, вызываемую мета-хлорфенилпиперазином.

Было изучено влияние тропоксина на изменения кровотока во внутренней сонной артерии у наркотизированных крыс, вызываемые внутривенным введением серотонина. Серотонин, введенный через 20 мин после тропок-

Таблица 1. **Влияние мета-хлорфенилпиперазина (m-CPP), 0,1 мг/кг, в вену) на приток крови в мозг (МК в мл/мин) у наркотизированных крыс**

№ опыта	МК фон, мл/мин	МК после m-CPP		МК фон, 20 мин	МК после m-CPP		МК фон, 40 мин	МК после m-CPP		МК фон, 60 мин	МК после m-CPP	
		мл/мин	%	мл/мин	мл/мин	%	мл/мин	мл/мин	%	мл/мин	мл/мин	%
1	4,6	3,4	– 26,1	3,4	2,5	– 26,5	3,1	2,8	-16,1	3,3	2,8	– 15,2
2	4,2	2,5	– 40,5	3,7	3,1	– 16,2	4,0	3,5	– 32,5	3,7	3,5	– 5,4
3	2,3	1,4	– 39,1	1,9	1,7	– 10,5	1,9	1,3	-31,6	2,0	1,3	– 35,0
4	3,5	2,8	– 20,0	3.0	2,9	– 3,3	3,2	2,7	– 59,4	3,2	2,7	– 15,6
5	3,7	2,5	– 32,4	2,7	2,6	– 3,7	2,6	2,1	– 7,7	2,5	2,1	– 16,0
6	5,0	3,0	– 40,0	3.3	2,6	– 21,2	3,4	3,3	– 44,1	3,5	3,3	– 5,7
7	5,9	2,9	– 50,8	3,1	2,3	– 25,8	4,2	0,7	– 23,8	4,6	0,7	– 84,8
8	3,3	2,7	– 18,2	3,5	2,5	– 28,6	3,7	3,5	– 32,4	3,9	3,5	– 10,3
9	3,5	1,3	– 62,9	4,0	1,2	– 70,0	3,3	1,5	– 33,3	3,2	1,5	– 53,1
10	7,0	3,0	– 57,1	4,8	3,1	– 35,4	6,4	4,7	– 18,8	6,4	4,7	– 26,6
M ± *m*	4,3 ± 0,4	2,5 ± 0,2	-38,7 ± 4,7	3,3 ± 0,2	2,4 ± 0,2	-24,1 ± 6,1	3,5 ± 0,3	2,6 ± 0,4	-30 ± 4,6	3,6 ± 0,4	2,6 ± 0,54	-26,8 ± 8,0

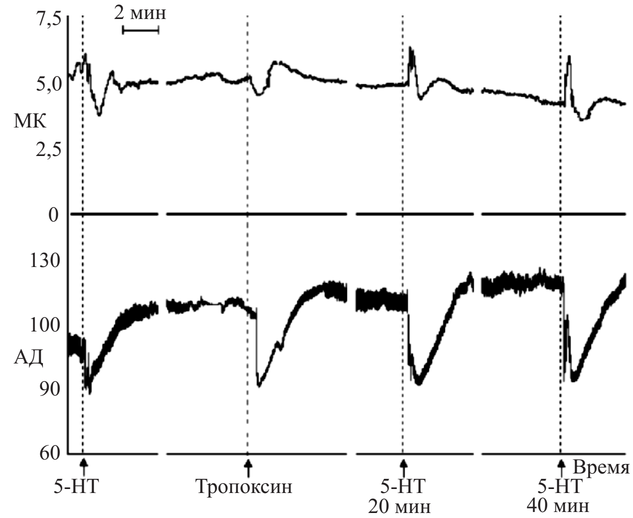

Рис. 3. Влияние серотонина (5-НТ, 20 мкг/кг, в вену) на приток крови в мозг (МК, мл/мин) и артериальное давление (АД, мм рт. ст.) у наркотизированных крыс после введения тропоксина (10 мг/кг, в вену).

сина, в меньшей степени снижает мозговой кровоток во внутренней сонной артерии в среднем на 24,9 ± 4,2 % (контроль — 39 ± 4,12 %, $p < 0,05$, табл. 3, рис. 3, 4). Тро-

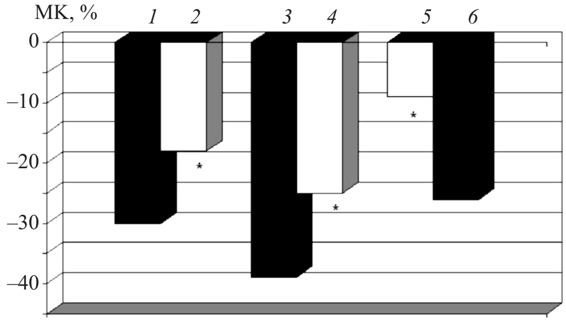

Рис. 4. Сводные данные о влиянии тропоксина на изменения мозгового кровотока (в % к исходному уровню), вызванные мета-хлорфенилпиперазином (m-CPP) и серотонином (5-НТ) у наркотизированных крыс (* — $p < 0,05$).

1 – m-CPP; *2* – m-CPP+Троп+m-CPP; *3* – 5-HT; *4* – 5-HT+Троп+5-HT; *5* – Троп+m-CPP; *6* – m-CPP.

поксин также не оказывает влияния на реакцию артериального давления на серотонин.

Таким образом, проведенное исследование показало, что агонист $5HT_{2B/2C}$-рецепторов мета-хлорфенилпиперазин в такой же степени, как и серотонин, вызывает снижение мозгового кровотока в системе внутренней сонной артерии. Следовательно, констрикторная реакция сосудов мозга в системе каротидной артерии при введении

Таблица 2. **Влияние тропоксина на изменения мозгового кровотока (МК) у наркотизированных крыс, вызванные мета-хлорфенилпиперазином (m-CPP, 0,1 мг/кг, в вену) и серотонином (5HT, 20 мкг/кг, в вену)**

№ опыта	МК фон, мл/мин	МК после введения соединения, мл/мин	% изм. к фону	МК, мл/мин	МК после тропоксина, мл/мин	МК после введения соединения, % изм.		
						20 мин	40 мин	60 мин
Мета-хлорфенилпиперазин (0,1 мг/кг в вену)								
1	4,6	3,1	– 32	3,4	3,2	– 21	– 11	– 58
2	8,7	4,3	– 50	5,7	4,5	– 19	– 11	– 67
3	4,3	3,3	– 23	3,5	3,7	– 2	0	– 36
4	6,0	3,3	– 45	3,4	2,2	– 28	– 47	– 50
5	4,4	3,5	– 20	3,5	3,5	– 8	– 5	– 11
6	3,6	2,7	– 25	2,7	2,7	– 18	– 4	– 36
7	3,3	2,5	– 24	3,2	3,1	– 23	– 11	– 48
8	8,9	5,3	– 40	6,0	5,9	+ 4	– 5	– 16
9	4,4	3,3	– 25	3,4	3,4	– 18	– 26	– 76
10	5,6	4,5	– 19	4,8	5,4	– 26	– 36	– 15
M ± *m*	5,4 ± 0,6	3,6 ± 0,3	– 31 ± 3,5	3,9 ± 0,3	3,8 ± 0,4	– 18 ± 2,7 * $n = 9$	– 17 ± 5,1 * $n = 9$	– 42 ± 7,0 $n = 10$
Серотонин (20 мкг/кг, в вену)								
1	6,2	2,0	– 67,7	4,3	1,7	– 28,3	– 39,1	– 69,7
2	3,2	1,9	– 40,6	2,2	2,1	– 16,0	– 10,7	– 32,1
3	3,7	2,0	– 45,9	2,8	2,7	– 34,8	– 46,2	– 56,0
4	5,3	4,5	– 15,1	3,7	3,6	– 7,5	– 12,5	– 23,1
5	3,7	2,4	– 35,1	3,4	3,3	– 29,4	– 37,1	– 36,7
6	4,3	2,8	– 34,9	3,3	2,9	– 27,3	– 25,8	– 46,9
7	9,4	3,4	– 63,8	7,8	7,1	– 44,0	– 31,3	– 57,6
8	5,1	3,4	– 33,3	4,8	4,6	– 11,4	– 15,8	– 28,6
9	3,8	2,3	– 39,5	2,8	2,7	– 14,8	– 23,5	– 36,4
10	5,2	1,9	– 63,5	3,5	2,7	– 40,9	– 47,5	– 52,6
M ± *m*	5,0 ± 0,5	2,6 ± 0,2	– 44,0 ± 5,2	3,8 ± 0,5	3,3 ± 0,5	– 25,4 ± 4,0 *	– 8,9 ± 4,3 *	– 44,0 ± 4,7

* — $p < 0,05$ по сравнению к контрольной реакцией.

Таблица 3. **Влияние мета-хлорфенилпиперазина (m-CPP, 0,1 мг/кг, в вену) на приток крови в мозг (МК) у наркотизированных крыс после предварительного введения тропоксина**

№ опыта	МК фон, мл/мин	МК после тропоксина, мл/мин	% изм.	МК после m-CPP на фоне тропоксина, %		
				20 мин	40 мин	60 мин
1	3,8	3,6	– 5	– 6	– 15	– 48
2	6,1	5,7	– 7	– 4	– 8	– 75
3	5,0	4,8	– 4	– 8	– 9	– 16
4	3,7	3,6	– 3	– 3	– 6	– 13
5	5,2	4,9	– 6	– 14	– 10	– 16
6	5,0	4,7	– 6	– 6	– 7	– 18
7	4,2	3,5	– 16	– 3	– 7	– 24
8	2,8	2,5	– 10	– 5	– 7	– 29
9	3,8	3,5	– 8	– 6	– 10	– 9
10	4,4	3,8	– 13	– 7	– 5	– 13
M ± m	4,4 ± 0,3	4,1 ± 0,3	– 8 ± 1,4	– 6 ± 1,0*	– 9 ± 0,8 *	– 26 ± 6,4

* $p < 0{,}05$ по сравнению с 60 мин.

как мета-хлорфенилпиперазина, так и серотонина опосредуется через $5HT_{2B/2C}$-рецепторы. При повторных введениях мета-хлорфенилпиперазина через каждые 20 мин реакция сосудов мозга сохраняется на протяжении всего эксперимента. Это дает возможность использовать реакцию сосудов мозга на мета-хлорфенилпиперазин для направленного поиска новых противомигреневых препаратов-антагонистов $5HT_{2B/2C}$-рецепторов. Полученные данные о способности тропоксина значительно ослаблять констрикторные реакции сосудов мозга, вызываемые мета-хлорфенилпиперазином, как до, так и после введения агониста, указывают на возможность использования тропоксина как для профилактического лечения больных мигренью, так и купирования приступа мигрени.

ВЫВОДЫ

1. Агонист $5HT_{2B/2C}$-рецепторов мета-хлорфенипиперазин в дозе 0,1 мг/кг при внутривенном введении вызывает понижение мозгового кровотока во внутренней сонной артерии, которое повторяется при многократном введении.

2. Тропоксин (10 мг/кг) значительно ослабляет констрикторные реакции сосудов мозга, вызываемые мета-хлорфенипиперазином, как при профилактическом, так и при лечебном применении препарата.

3. Мета-хлорфенипиперазин вызывает понижение мозгового кровотока, характерное и для серотонина, что позволяет использовать агонист $5HT_{2B/2C}$-рецепторов как модель для направленного поиска новых противомигреневых препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Амелин, Ю, Д. Игнатов, А. А. Скоромец, *Мигрень. Патогенез, клиника, лечение*, с. 67 – 75 (2001).
2. Р. С. Мирзоян, С. Б. Середенин, Т. С. Ганьшина и соавт., *Экспер. и клин. фармакол.*, **61**(3), 28 – 31 (1998).
3. Р. С. Мирзоян, А. В. Топчян, Т. С. Ганьшина, Л. М. Косточка, *Экспер. и клин. фармакол.*, **63**(3), 21 – 23 (2000).
4. T. D. Breverton, D. L. Murphy, E. A. Mueller, and D. C. Jimerson, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **43**, 605 – 609 (1988).
5. E. Calama, A. Moran, A. V. Ortiz de Urbina, et al., *Pharmacology*, **73**(2), 70 – 75 (2004).
6. M. L. Gordon, R. B. Lipton, S-L. Brown, et al., *Cephalalgia*, **13**, 400 – 405 (1993).
7. K. L. Ho Pian, H. G. Westenberg, J. A. den Boer, et al., *Biol. Psychiatry*, **44**(5), 367 – 370 (1998).
8. K. W. Jonson, D. L. Nelson, D. K. Diekman, et al., *Cephalalgia*, **23**(2), 117 – 123 (2003).
9. A. Leone, A. Attanassio, D. Croci, et al., *Neurology*, **55**(1), 136 – 139 (2000).
10. J. Olesen, L. H. Lassen, *Frontiers in Headache Research*, *Experimental Headache Models*, **5**, 259 – 265 (1995).
11. A. Panconesi, R. Secuteri, *Cephalalgia*, **17**, 3 – 14 (1997).

Поступила 12.04.10

EFFECT OF TROPOXIN ON CEREBROVASCULAR EFFECTS OF META-CHLOROPHENYLPIPERAZINE AND SEROTONIN

A. A. Gorbunov, T. S. Gan'shina, and R. S. Mirzoyan

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

Experiments on rats showed that meta-chlorophenylpiperazine, as well as serotonin, decreases cerebral blood flow registered in internal carotid artery of narcotized animals. Therefore, this agonist of postsynaptic $5HT_{2B/2C}$ receptors can be used for directed search of new antimigraine drugs. Tropoxin (10 mg/kg) substantially reduces constrictor reactions of cerebral blood vessels induced by meta-chlorophenylpiperazine. The effect was observed during both prophylaxis and treatment of the model disorder with this drug.

Key words: Cerebral blood flow, migraine, meta-chlorophenylpiperazine, tropoxin, serotonin