

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОЙ КОМБИНАЦИИ И НИМОДИПИНА НА КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ МОЗГА КРЫС В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Н. Р. Мирзоян, Т. С. Ганьшина, И. Н. Курдюмов, Р. С. Боро¹

В условиях модели геморрагического инсульта у наркотизированных крыс наблюдается значительное понижение мозгового кровотока в контралатеральном полушарии головного мозга в зоне, симметричной повреждению. В этих условиях противоишемическая комбинация вызывает выраженное, но непродолжительное усиление локального кровотока в коре большого мозга крыс, пониженное в условиях геморрагического инсульта, с последующим его понижением. Препарат сравнения нимодипин увеличивает кровоснабжение мозга в меньшей степени, но значительно превосходит композицию по продолжительности эффекта.

Ключевые слова: модель геморрагического инсульта; мозговое кровообращение; противоишемическая комбинация, содержащая пирролидон и пироглутаминовую кислоту; нимодипин

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагический инсульт сопровождается генерализованным повышением тонуса сосудов мозга и, как следствие, значительным снижением уровня кровоснабжения мозга. Этим определяется необходимость фармакологического воздействия на мозговые сосуды в этих условиях с целью восстановления исходного уровня мозгового кровообращения. Ранее в нашей лаборатории было показано, что лекарственная комбинация, содержащая пирролидон и пироглутаминовую кислоту, обладает выраженной противоишемической активностью на моделях локальной перманентной ишемии и глобальной преходящей ишемии головного мозга. Комбинация предупреждает развитие неврологического дефицита и структурных поражений мозга, а также повышение продуктов перекисного окисления липидов, вызванное окклюзией средней мозговой артерии у крыс [4–6]. В условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга комбинация в большей степени улучшает кровоснабжение мозга по сравнению с интактными животными [2]. Фармакологический анализ действия отдельных компонентов композиции позволил установить, что цереброваскулярный эффект пирролидона реализуется через ГАМК-рецепторы сосудов головного мозга, так как бикикуллин при предварительном введении существенно ослабляет его эффект.

Полученные данные послужили основанием для изучения влияния противоишемической комбинации,

содержащей пирролидон и пироглутаминовую кислоту, на кровоснабжение мозга крыс, нарушенное в результате геморрагического инсульта. В качестве препарата сравнения выбран блокатор кальциевых каналов нимодипин, который обладает выраженной цереброваскулярной активностью [1] и широко используется в клинической практике при лечении больных с геморрагическим инсультом.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на 30 наркотизированных (хлоралгидрат 400 мг/кг, внутривенно) беспородных крысах-самцах массой 250–300 г. Эксперименты по моделированию кровоизлияния в головной мозг крыс проводили по методике А. Н. Макаренко и соавт. [3]. Наркотизированным хлоралгидратом крысам 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 место 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 (“Transonic System Inc.”, США). Для этой цели игольчатый датчик флоуметра диаметром 0,8 мм устанавливали на теменной области коры большого мозга с помощью микроманипулятора и коромысла. Для регистрации артериального давления полиэтиленовый катетер вводили в бедренную артерию и соединяли с электромагнетометром BPR-01 Expermtria (Венгрия).

¹ Лаборатория фармакологии цереброваскулярных устройств (зав. — проф. Р. С. Мирзоян) ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

Таблица 1. Изменения локального мозгового кровотока (ЛМК) в коре большого мозга крыс в условиях модели геморрагического инсульта (ГИ)

№	ЛМК Фон			ЛМК 30 мин после ГИ		ЛМК к ГИ 35 мин		ЛМК к ГИ 40 мин		ЛМК к ГИ 45 мин		ЛМК к ГИ 50 мин		ЛМК к ГИ 55 мин		ЛМК к ГИ 60 мин		ЛМК к ГИ 90 мин	
	усл. ед.	усл. ед.	%	усл. ед.	%	усл. ед.	%	усл. ед.	%	усл. ед.	%	усл. ед.	%	усл. ед.	%	усл. ед.	%	усл. ед.	%
1	34	21	-38,2	20,5	-2,4	20,3	-3,3	19,8	-5,7	20,9	-0,5	21,8	3,8	22	4,8	18	-14,3		
2	18,5	17	-8,1	17,3	1,8	16,8	-1,2	18,2	7,1	18,4	8,2	18,3	7,6	18,5	8,8	15	-11,8		
3	20	15	-25	15,1	0,7	15,8	5,3	17	13,3	17,1	14	17,2	14,7	17,6	17,3	20	33		
4	11,5	9	-21,7	8,9	-1,1	8,5	-5,6	8,6	-4,4	8,1	-10	8,3	-7,8	8,8	-2,2	7,4	-17,8		
5	75	71	-5,3	68,3	-3,8	65,1	-8,3	62,2	-12,4	59,6	-16,1	57,3	-19,3	48,0	-32,4	44	-38		
6	22,5	16	-28,9	14,5	-9,4	13,4	-16,3	12	-25	12,1	-24,4	11,3	-29,4	14,3	-10,6	15,8	-1,3		
7	15,2	9,2	-39,5	8,9	-3,3	8,3	-9,8	8	-13	7,8	-15,2	7,5	-18,5	6,9	-25	7	-23,9		
8	41,5	36	-13,3	34	-5,6	31,7	-11,2	22,7	-6,9	21,6	-40	20,7	-42,5	20,5	-43,1	16,5	-54,2		
9	40,6	24	-40,1	23,9	-1,6	23	-5,3	23,1	-4,9	23,5	-3,3	23,8	-2,1	24,5	-0,8	25	2,9		
10	41,3	9	-78,2	7,9	-12,2	8,1	-10,0	8	-11,1	8,4	-6,7	9,5	5,6	9,1	1,1	9,3	3,3		
<i>M ± m</i>			30 ± 6,6		-5 ± 1,4		-8 ± 1,5		-14 ± 3,5		-15 ± 4,5		-20 ± 5,8		-19 ± 6,9		-27 ± 6,6		
					<i>n</i> = 8		<i>n</i> = 9		<i>n</i> = 8		<i>n</i> = 8		<i>n</i> = 6		<i>n</i> = 6		<i>n</i> = 6		<i>n</i> = 6
					+ 1,25		+ 5,3		+ 10		+ 11		+ 7,9		+ 8 ± 3		+ 13		+ 13
					<i>n</i> = 2		<i>n</i> = 1		<i>n</i> = 2		<i>n</i> = 2		<i>n</i> = 4		<i>n</i> = 4		<i>n</i> = 3		<i>n</i> = 3

Таблица 2. Влияние противоишемической комбинации (пирролидон и пироглутаминовая кислота, по 20 мг/кг, внутривенно) на локальный мозговой кровоток (ЛМК) в коре большого мозга крыс в условиях геморрагического инсульта

№	ЛМК 30 мин после гемор.			ЛМК 5 мин после композ.		ЛМК 10 мин после композ.		ЛМК 15 мин после композ.		ЛМК 20 мин после композ.		ЛМК 25 мин после композ.		ЛМК 30 мин после композ.		ЛМК 60 мин после композ.	
	усл. ед.	усл. ед.	%	усл. ед.	%	усл. ед.	%	усл. ед.	%	усл. ед.	%	усл. ед.	%	усл. ед.	%	усл. ед.	%
1	59,2	33,3	-43,8	64,5	9	60	1,4	46,1	-22,1	46,7	-21,1	46,8	-20,9	30,6	-48,3		
2	38,6	25,5	-33,9	52	34,7	46,2	19,7	40,3	4,4	30,1	-22,0	32,3	-16,3	30,1	-22,0		
3	8,9	14	57,3	14,5	62,9	14,5	62,9	12,7	42,7	12,4	39,3	12,2	37,1	10,3	15,7		
4	29,4	35,9	22,1	38,2	29,9	33,4	13,6	30,2	2,7	27,9	-5,1	26,5	-9,9	23,9	-18,7		
5	15,8	17,8	12,7	21,9	38,6	19,3	22,2	15,7	-0,6	14,5	-8,2	13,1	-17,1	10,4	-34,2		
6	11,1	14,4	29,7	9,7	-12,6	13,2	18,9	10,3	-7,2	10	-9,9	9,4	-15,3				
7	47,3	57,4	21,4	48,5	2,5	46,6	-1,5	46,1	-2,5	47,5	0,4	44,9	-5,1				
<i>M ± m</i>			+29 ± 7,6	<i>p</i> ≤ 0,02	+30 ± 8,9	<i>p</i> ≤ 0,01	+23 ± 8,5		+17		-13 ± 3,5		-14 ± 2,3		-31 ± 6,6		
			<i>n</i> = 5		<i>n</i> = 6		<i>n</i> = 6		<i>n</i> = 3 - 8		<i>n</i> = 5		<i>n</i> = 6		<i>n</i> = 4		
									<i>n</i> = 4								

Противоишемическую комбинацию, содержащую пирролидон (20 мг/кг), пироглутаминовую кислоту (20 мг/кг), и нимодипин (0,03 мг/кг) вводили в бедренную вену. Полученные данные обрабатывали статистически с помощью *t*-критерия Стьюдента с использованием программы Biostat.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первой серии опытов исследовали состояние локального кровотока головного мозга крыс в условиях геморрагического поражения мозга. Установлено, что “геморрагический инсульт” вызывает значительное понижение уровня мозгового кровотока в контралатеральном полушарии в симметричной поврежденной зоне коры большого мозга. Исходный уровень локального мозгового кровотока снижался сразу же после “геморрагического инсульта” и через 30 мин составлял в среднем 30 ± 6,6 %, *p* < 0,01 (табл. 1). Геморрагическое поражение мозга вызывало понижение уровня

артериального давления в среднем на 22 ± 4,7 %, которое либо частично и кратковременно восстанавливалось, либо оставалось пониженным на протяжении всего эксперимента.

Далее изучали влияние противоишемической комбинации и нимодипина на кровоснабжение мозга в условиях “геморрагического инсульта”. Препараты вводили через 30 мин после проведения процедуры, называемой “геморрагический инсульт”.

Противоишемическая комбинация в большинстве опытов сразу же после введения вызывает увеличение мозгового кровотока, которое достигает максимальных величин к 10 – 15 мин и составляет в среднем 30 ± 8,9 % (*n* = 6). Затем локальный кровоток снижается до контрольных значений в течение 20 мин, после чего наблюдается понижение кровотока ниже исходного уровня (табл. 2, рисунок).

Иная динамика изменений мозгового кровообращения наблюдается после введения нимодипина на фоне

Таблица 3. Влияние нимодипина (0,03 мг/кг, внутривенно) на локальный мозговой кровоток (ЛМК) в коре головного мозга крыс в условиях геморрагического инсульта

№	ЛМК 30 мин после гемор.		ЛМК 5 мин после нимодип.		ЛМК 10 мин после нимодип.		ЛМК 15 мин после нимодип.		ЛМК 20 мин после нимодип.		ЛМК 25 мин после нимодип.		ЛМК 30 мин после нимодип.		ЛМК 60 мин после нимодип.	
	усл. ед.	%	усл. ед.	%	усл. ед.	%	усл. ед.	%	усл. ед.	%	усл. ед.	%	усл. ед.	%	усл. ед.	%
1	41,7	40,3	-3,4	43,6	4,6	43,8	5,0	44,2	6,0	45,2	8,45	44,6	7,0	42,1	1,0	
2	28,4	25,4	-10,6	30,6	7,7	30,7	8,1	30,4	7,0	30,1	6,0	30,3	6,7	34,5	21,5	
3	40,1	51,1	27,4	51,9	29,4	52,5	30,9	49,7	23,9	48,8	21,7	45,6	13,7	41,2	2,7	
4	22,2	28,5	28,4	28,2	27	28,9	30,2	29	30,6	32	44,1	31,7	42,8	29,6	33,3	
5	7,7	9,2	19,5	8,8	14,3	9,1	18,2	8,5	10,4	8,8	14,3	8,2	6,5	8,2	6,5	
6	18	16	-11,1	18	0	18,9	5,0	20	11,1	19,3	7,2	18,1	0,6	18	0	
7	11,1	9,1	-18	10,5	-5,4	12,1	9,0	11,8	6,3	12,2	9,9	11,9	7,2	11,4	2,7	
8	16,1	17,6	9,3	17,8	10,6	18,4	14,3	16,9	5,0	18,9	17,4	17,1	6,2	15,1	-6,2	
9	19,5	20,2	3,6	21,5	10,3	20,8	6,7	20,7	6,2	21,2	8,7	20,9	7,2	17,3	-11,3	
<i>M ± m</i>			+18 ± 4,8	<i>p</i> ≤ 0,04	+13 ± 3,6	<i>p</i> ≤ 0,02	+14 ± 3,4	<i>p</i> ≤ 0,02	+12 ± 3,1	<i>p</i> ≤ 0,01	+15 ± 3,9	<i>p</i> ≤ 0,03	+12 ± 4,2		+10 ± 4,3	
			<i>n</i> = 5		<i>n</i> = 8		<i>n</i> = 9		<i>n</i> = 9		<i>n</i> = 9		<i>n</i> = 9		<i>n</i> = 7	

геморрагического поражения мозга. Цереброваскулярный эффект нимодипина развивается через 5 мин после введения препарата, составляя в среднем $18 \pm 4,8$ % (в 5 из 9 опытов). Через 15 мин после введения препарата во всех опытах наблюдалось усиление кровотока, которое составляло в среднем $14 \pm 3,4$ % ($n = 9$). Эффект препарата сохранялся в течение эксперимента — 60 мин (табл. 3, рисунок).

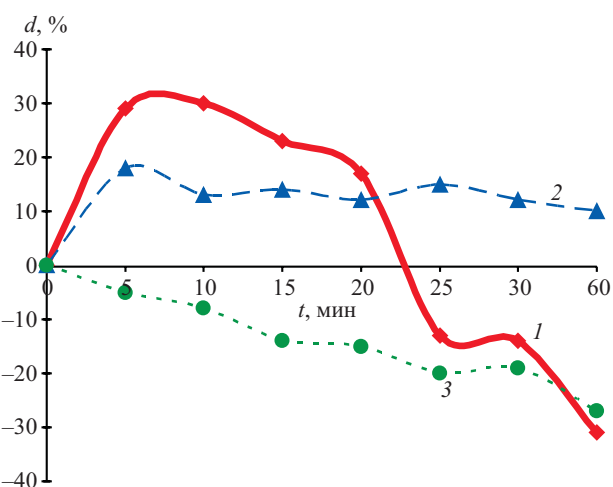
Таким образом, моделирование геморрагического инсульта у крыс вызывает значительное и продолжительное ухудшение кровоснабжения контралатерального полушария большого мозга. В этих условиях противоишемическая комбинация, содержащая пирролидон и пироглутаминовую кислоту, существенно, но непродолжительно увеличивает мозговое кровообращение. Следовательно, комбинация проявляет нейропротекторную активность не только при ишемическом поражении мозга, но и в условиях “геморрагического инсульта”. Менее выраженное, но более продолжительное усиление мозгового кровообращения, нарушенное при геморрагическом поражении мозга, наблюдается под влиянием препарата сравнения нимодипина. По-видимому, эффективность нимодипина в клинике у больных с геморрагическим инсультом определяется в основном его влиянием на тонус сосудов мозга.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментальное геморрагическое поражение головного мозга сопровождается значительным снижением уровня локального мозгового кровообращения в контралатеральном полушарии.

2. Противоишемическая комбинация, содержащая пирролидон и пироглутаминовую кислоту, существенно, но кратковременно увеличивает мозговое кровообращение в условиях “геморрагического инсульта”.

3. На фоне экспериментального геморрагического поражения мозга нимодипин вызывает менее выраженное увеличение мозгового кровообращения, чем



Влияние противоишемической комбинации, содержащей пирролидон и пироглутаминовую кислоту, и нимодипина на локальный мозговой кровоток в коре большого мозга у наркотизированных крыс в условиях “геморрагического инсульта”.

По оси абсцисс — время в минутах, по оси ординат — локальный мозговой кровоток в % к уровню кровотока через 30 мин после геморагии. 1 — комбинация, 2 — нимодипин, 3 — геморагия.

комбинация, но значительно превосходит ее по продолжительности эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Александрин, Т. С. Ганьшина, Н. А. Хайлов, Г. Р. Мирзоян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(2), 17 – 19 (2002).
2. Е. В. Луныгина, Т. С. Ганьшина, Л. М. Макарова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(1), 20 – 22 (2003).
3. А. Н. Макаренко, Н. С. Косицин, Н. В. Пасикова и др., *Ж. высш. нервн. деят.*, **52**(6), 760 – 763 (2002).
4. Р. С. Мирзоян, А. В. Топчян, М. И. Тимкина, М. Г. Баласанян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **62**(5), 11 – 14 (1999).
5. Н. А. Семенова, А. В. Топчян, Р. С. Мирзоян и др., *Бюл. экпер. биол.*, **128**(10), 383 – 386 (1999).
6. А. В. Топчян, *Автореф. докт. мед. наук*, Москва (1998).

Поступила 22.11.07

EFFECTS OF AN ANTIISCHEMIC COMBINATION AND NIMODIPINE ON CEREBRAL BLOOD SUPPLY IN HEMORRHAGIC STROKE MODEL IN RATS

N. R. Mirzoyan, T. S. Gan'shina, I. N. Kurdyumov, and R. S. Bero

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

Narcotized rats with a hemorrhagic stroke model demonstrate a significant decrease in the cerebral flow in the area of contralateral cerebral hemisphere symmetric to the zone of lesion. Under these conditions, an antiischemic drug combination produced a pronounced but short increase in the local circulation in cortex of cerebrum (decreased by hemorrhagic stroke), with the subsequent decrease in the local flow. Nimodipine (used as the reference drug) increased the cerebral blood flow to a lesser degree, but was superior to the tested composition with respect to the effect duration.