

УДК 615.03+615.21+616.831-005.4+612.824

## **Влияние афобазола и нимодипина на мозговое кровообращение крыс в условиях глобальной преходящей ишемии**

**Н.Р.Мирзоян**

*Кафедра клинической фармакологии ЕГМУ им. М. Гераци  
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** модель глобальной преходящей ишемии мозга, мозговое кровообращение, афобазол, нимодипин.

Одним из наиболее эффективных путей фармакологического воздействия при цереброваскулярных расстройствах является стимуляция ГАМК-рецепторов мозга. Применение ГАМК-агонистов при ишемии приводит к устранению дисбаланса между возбуждающими и тормозными процессами и понижению тонуса сосудов мозга, что приводит к улучшению кровоснабжения мозга. В связи с тем, что существуют различия в эффектах препаратов на здоровый и патологически измененный организм, для расширения наших представлений о патогенезе этих состояний и для их фармакологической коррекции необходимо моделирование ишемических расстройств мозга.

В настоящее время в литературе обсуждаются две основные группы экспериментальных моделей, воспроизводящих ишемическое состояние мозга. Первая группа включает в себя моделирование нарушений кровоснабжения мозга по типу "инсульта", вызывающих локальное поражение мозга. Ко второй группе относятся нарушения кровоснабжения мозга по типу "остановки сердца". Они включают в себя модели глобальной ишемии в результате остановки сердца [4, 6], пережатия шейной области животных путем наложения манжетки [5, 7, 9], перевязки или компрессии всех отходящих от сердца артерий [8,10]. Наиболее часто используются модели четырехсосудистой окклюзии (коагуляция позвоночных артерий и временная перевязка общих сонных артерий) [11, 12] и двухсосудистой окклюзии – двусторонняя перевязка общих сонных артерий с одновременной гипотензией [13].

Предыдущими исследованиями было выявлено нейропротекторное действие разработанного в Институте фармакологии под руководством академика РАМН С.Б.Середенина селективного анксиолитика афобазола в условиях локальной ишемии мозга, вызванной окклюзией средней мозговой артерии у крыс [1–3]. Впоследствии нами была выявлена

также способность афобазола усиливать микроциркуляцию головного мозга. Причем было установлено, что в реализации цереброваскулярного и нейропротекторного действия афобазола важную роль играет система ГАМК.

В связи с этим представляло большой интерес исследовать влияние афобазола на другой модели, а именно в условиях глобальной преходящей ишемии мозга.

Препаратом сравнения был выбран нимодипин – антагонист кальция, обладающий выраженной цереброваскулярной активностью.

### **Материал и методы**

Опыты были проведены на 34 наркотизированных (хлоралгидрат 400 мг/кг, внутривенно) беспородных крысах-самцах массой 250-300 г. Регистрацию локального мозгового кровотока у крыс, перенесших глобальную преходящую ишемию проводили в теменной области коры головного мозга крыс с помощью лазерного доплеровского флоуметра. Одновременно в бедренной артерии определяли уровень артериального давления. Глобальную преходящую ишемию у крыс вызывали окклюзией с помощью зажимов обеих общих сонных артерий в течение 15 минут и методом кровопускания снижали уровень артериального давления до 40-50 мм рт. ст. Снижение артериального давления необходимо для нарушения функционирования вертебробазиллярной системы, которая обеспечивает кровоснабжение жизненно важных центров, расположенных в стволовой области мозга. Спустя 15 минут удаляли зажимы и кровь реинфузировали. Вещества вводили через 40-45 минут после глобальной преходящей ишемии мозга. Афобазол (5 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 обсуждение**

В первой серии опытов исследовалось влияние афобазола (5мг/кг, внутривенно) на локальный мозговой кровоток у крыс, перенесших глобальную преходящую ишемию головного мозга. Опыты показали, что препарат, введенный через 45 минут после ишемии в большинстве экспериментов (7 из 10), вызывал значительное увеличение локального мозгового кровотока в среднем на  $40 \pm 9,3\%$  (табл. 1, рис. 1). Цереброваскулярный эффект препарата наблюдался у четырех животных на 10-й минуте после его введения, у двух – на 20-й и у одного – на 40-й минуте.

Таблица 1

Влияние афобазола (5 мг/кг, в/в) на локальный мозговой кровоток (ЛМК) в усл. ед. в условиях глобальной преходящей ишемии мозга

| № опыта | ЛМК после ишемии | ЛМК после введения афобазола | % изменений |
|---------|------------------|------------------------------|-------------|
| 1       | 18               | 31                           | 72          |
| 2       | 11               | 13                           | 18          |
| 3       | 8                | 11                           | 38          |
| 4       | 6                | 10                           | 67          |
| 5       | 11               | 13                           | 18          |
| 6       | 16               | 25                           | 56          |
| 7       | 28               | 32                           | 14          |
| Среднее | 14±2,8           | 19±3,6                       | 40±9,3      |

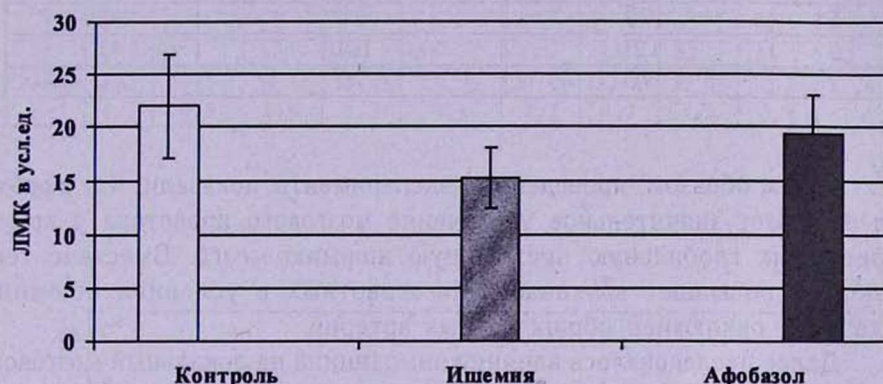


Рис. 1. Влияние афобазола (5мг/кг, внутривенно) на локальный мозговой кровоток (ЛМК) в усл. ед. у крыс, перенесших глобальную преходящую ишемию головного мозга.

Изменения артериального давления под влиянием афобазола в условиях ишемии также не отличались однородностью: в трех опытах – артериальное давление понижалось на 17 %, в трех – не изменялось, в двух опытах повышалось в среднем на 22 % (табл. 2). В опытах, в которых афобазол не оказывал существенного влияния на мозговое кровообращение, уровень артериального давления практически не изменялся.

Далее в специальной серии опытов для дальнейшей оценки нейропротекторного эффекта афобазола исследовалось влияние препарата на выживаемость крыс в условиях ишемии, вызванной перевязкой

общих сонных артерий. Эксперименты показали, что афобазол, введенный внутривенно в дозе 5 мг/кг за 30 минут до перевязки общих сонных артерий, значительно повышает выживаемость животных. Если в контроле ( $n=10$ ) через 24 часа в результате ишемии мозга погибло 30 % крыс, то под влиянием афобазола ( $n=10$ ) выжили все животные.

Таблица 2

*Влияние афобазола (5 мг/кг, в/в) на артериальное давление (АД) в мм рт. ст. в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга*

| № опыта | АД после ишемии | АД после введения афобазола | % изменений |
|---------|-----------------|-----------------------------|-------------|
| 1       | 50              | 55                          | +10         |
| 2       | 80              | 75                          | -6          |
| 3       | 60              | 80                          | +33         |
| 4       | 40              | 40                          | 0           |
| 5       | 70              | 50                          | -29         |
| 6       | 120             | 100                         | -17         |
| 7       | 70              | 70                          | 0           |

Таким образом, проведенные эксперименты показали, что афобазол вызывает значительное увеличение мозгового кровотока у крыс, перенесших глобальную преходящую ишемию мозга. Вместе с тем афобазол повышает выживаемость животных в условиях ишемии, вызванной окклюзией общих сонных артерий.

Далее исследовалось влияние нимодипина на локальный мозговой кровоток в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга. Эксперименты показали, что нимодипин (0.03мг/кг, в/в) у животных после глобальной преходящей ишемии головного мозга усиливает микроциркуляцию в среднем на  $37 \pm 11,9$  ( $n=7$ ) (рис. 2, табл. 3).

Усиление кровоснабжения ишемизированного мозга отмечалось во всех без исключения опытах. В 4 случаях максимальное увеличение локального кровотока наблюдалось через 10 минут после введения препарата. В остальных – увеличение церебральной гемодинамики отмечалось на 30-40-й минутах наблюдения. На фоне ишемического поражения мозга нимодипин в меньшей степени снижал уровень артериального давления. Можно полагать, что это обстоятельство лежит в основе однонаправленных изменений церебральной гемодинамики под влиянием нимодипина в условиях ишемии мозга.

Таблица 3

Влияние нимодипина (0.03 мг/кг, в/в) на локальный мозговой кровоток (в усл. ед.) у крыс после глобальной преходящей ишемии головного мозга

| № опыта | Исходный уровень | Ишемия, 10 мин. | Реперфузия   | 40-50 мин после ишемии | Время после введения нимодипина в минутах |              |               |              |              |              |
|---------|------------------|-----------------|--------------|------------------------|-------------------------------------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
|         |                  |                 |              |                        | 10                                        | 20           | 30            | 40           | 50           | 60           |
| 1       | 43               | 3               | 43           | 15                     | 20                                        | 22           | 27            | 27           | 24           | 24           |
| 2       | 14               | 4               | 20           | 13                     | 13                                        | 14           | 15            | 15           | 15           | 15           |
| 3       | 33               | 6               | 36           | 33                     | 31                                        | 35           | 40            | 40           | 40           | 40           |
| 4       | 25               | 2               | 44           | 10                     | 10                                        | 11           | 11            | 19           | 19           | 19           |
| 5       | 25               | 3               | 43           | 19                     | 30                                        | 28           | 28            | 28           | 26           | 22           |
| 6       | 18               | 2               | 31           | 10                     | 11                                        | 11           | 11            | 11           | 10           | 10           |
| 7       | 17               | 2               | 12           | 9                      | 10                                        | 9            | 9             | 9            | 9            | 9            |
| 8       | 49               | 4               | 56           | 30                     | 33                                        | 33           | 33            | 33           | 33           | 33           |
| Среднее | 28±<br>4,5       | 3,25±<br>0,5    | 36,5±<br>5,0 | 17,4±<br>3,3           | 19,7±<br>3,6                              | 20,4±<br>3,7 | 21,6±4<br>4,1 | 22,7±<br>3,9 | 22,3±<br>3,8 | 21,6±<br>3,9 |

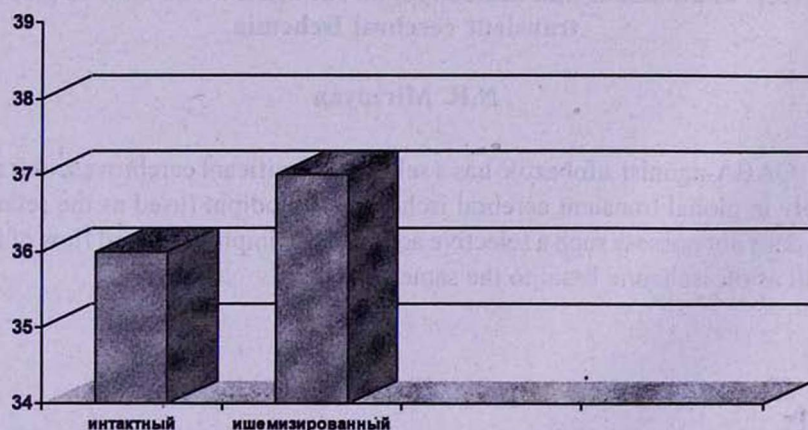


Рис. 2. Влияние нимодипина на кровоснабжение интактного и ишемизированного мозга крыс

Таким образом, агонист ГАМК – афобазол обладает избирательной выраженной цереброваскулярной активностью именно в условиях глобальной преходящей ишемии головного мозга. Антагонист кальция нимодипин таким избирательным действием не обладает, так как в

одинаковой степени улучшает кровоснабжение интактного и ишемизированного мозга. Полученные данные, указывающие на эту характерную особенность препарата с ГАМК-ергическим механизмом действия, свидетельствуют о важной роли цереброваскулярного компонента в реализации нейропротекторного эффекта в условиях ишемического поражения мозга агонистов ГАМК.

Поступила 17.07.08

## **Աֆոբազոլի և նիմոդիպինի ազդեցությունը առնետների ուղեղի արյան շրջանառության վրա՝ գլխուղեղի տարածուն անցողիկ իշեմիայի պայմաններում**

**Ն.Ռ. Միրզոյան**

ԳԱԿԹ-ի խթանիչ՝ աֆոբազոլը, հատկապես գլխուղեղի տարածուն անցողիկ իշեմիայի պայմաններում, օժտված է արտահայտված ընտրողական ուղեղանոթային ակտիվությամբ: Նիմոդիպինը՝ համեմատության դեղը, մնամ ընտրողական ազդեցությամբ օժտված չէ, քանի որ թե՛ ինտակտ, թե՛ իշեմիայի ենթարկված ուղեղի արյան մատակարարումը լավացնում է նույն աստիճանով:

## **Effects of afobazole and nimodipin on rat brain blood flow in global transient cerebral ischemia**

**N.R. Mirzoyan**

GABA-agonist afobazole has a selective significant cerebrovascular activity only in global transient cerebral ischemia. Nimodipin (used as the reference drug) does not possess such a selective action, since improves blood flow of intact as well as of ischemic brain to the same extent.

## **Литература**

1. *Баласанян М.Г.* Изучение роли оксида азота в механизмах нейропротекторного и анксиолитического действия афобазола в сравнительном аспекте. Дис. ... докт. фарм. наук, Ереван, 2003.
2. *Топчян А.В.* Фармакологическая коррекция кровоснабжения и функционального состояния мозга при его локальном ишемическом поражении. Дис. ... докт. мед. наук, М., 1998.
3. *Топчян А.В., Мирзоян Р.С., Баласанян М.Г.* Локальная ишемия мозга крыс, вызванная перевязкой средней мозговой артерии. Эксперим. и клин. фармакол., 1996, т. 59, 5, с. 62-64.

4. *Crumrine R.C., Lamanna J.C.* Regional cerebral metabolites, blood flow, plasma volume, and mean transit time in total cerebral ischemia in the rat, *Blood Flow Metab.*, 1991, 11, p. 272-282.
5. *Dietrich W.D., Busto R., Valdes I., Loo Y.* Effects of normothermic versus mild hyperthermic forebrain ischemia in rats, *Blood Flow Metab.*, 1987, 7, p. 300-308.
6. *Ekholm A., Asplund B., Siesjo B.K.* Perturbation of cellular energy state in complete ischemia: relationship to dissipative ion fluxes, *Brain Res.*, 1992, 90, p. 47-53.
7. *Eleff S.M., Maruki Y., Monsein L.H., Traystman R.J., Bryan R.N., Koehler R.C.* Sodium, ATP and intracellular pH transients during reversible compression ischemia of dog cerebrum, *Stroke*, 1991, 22, p. 233-241.
8. *Kawai K., Nitecka L., Joo F., Saito N., Klasto I.* Global cerebral ischemia associated with cardiac arrest in the rat, *Blood Flow Metab.*, 1992, 12p. 238-249.
9. *Ljunggren B., Schutz H., Siesjo B.K.* Changes in energy state and acid-base parameters of the rat brain during complete compression ischemia, *Brain Res.*, 1974, 73, p. 277-289.
10. *Pluta R., Lossinsky A.S., Mossakowski M.J., Faso L., Wisniewski H.M.* Reassessment of a new model of complete cerebral ischemia in rats, *Acta Neuropathol.*, 1991, 83, p. 1-11.
11. *Pulsinelli W.A. and Brierly J.B.* A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanaesthetized rat, *Stroke*, 1979, 10, p. 267-272.
12. *Pulsinelli W.A., Buchan A.M.* The four-vessel occlusion rat model: method for complete occlusion of vertebral arteries and control of collateral circulation, *Stroke*, 1988, 19, p. 913-914.
13. *Smith M.-L., Bendek G., Dahlgren N., Rosen I., Wieloch T., Siesjo B.K.* Models for studying long-term recovery following forebrain ischemia in the rat, *Neurol. Scand.*, 1984, 69, p. 385-401.