

Теоретическое обоснование применения ГАМК-ергических средств для лечения ишемии мозга

И.Н.Тюреньков, М.Н.Багметов, В.В.Епишина¹, В.М.Берестовицкая, О.С.Васильева²

¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

²Российский государственный педагогический университет им. А.Н. Герцена, Санкт-Петербург

Ключевые слова: ишемия головного мозга, нейропротекторная терапия, фенотропил, фенибут, пирацетам, ГАМК и ее производные.

Разработка эффективных путей профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения относится к числу приоритетных проблем современной медицины. Это обусловлено возрастающей в последние годы тенденцией к повышению частоты хронических цереброваскулярных расстройств, а также высокой медико-социальной и экономической значимостью данного вида патологии, сопровождающейся высоким уровнем смертности и инвалидизации населения, высокой стоимостью терапии и реабилитационных мероприятий. [5]. Клинически ишемия головного мозга проявляется неврологическим дефицитом различной степени выраженности, патогенез которого связан с развитием кислородного голодания ткани мозга в условиях неадекватной гемоперфузии, нарушением процессов окислительного фосфорилирования, возникновением энергодифицита, запуском глутаматной эксайтотоксичности, интенсификацией свободнорадикального окисления липидов, приводящих в конечном итоге к апоптозу и гибели нейроцитов. Целью фармакологического вмешательства при нарушениях цереброваскулярного гомеостаза является нейропротекция, подразумевающая предупреждение развития ишемии и реперфузионного синдрома, коррекцию патологических биохимических сдвигов, купирование неврологических расстройств и восстановление нормального неврологического статуса. [2, 3, 5]. Многочисленные данные экспериментальных и клинических исследований последнего времени указывают на перспективность разработки фармакотерапии ишемических повреждений мозга путем воздействия на систему гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). [5]. Данное направление фармакотерапии нарушений мозгового кровообращения связано с рядом нейрофизиологических и нейрохимических эффектов свойственных как для самой ГАМК, являющейся тормозным нейротрансмиттером в центральной нервной системе (ЦНС), так и для ее производных и структурных аналогов. Одним из таких эффектов ГАМК и ее производных является способность снижать тонус мозговых сосудов и улучшать тем самым кровоснабжение головного мозга, за счет прямого воздействия на ГАМК-рецепторы сосу-

дистой стенки, а также за счет центральных механизмов регуляции сосудистого тонуса, связанных с антиадренергическими влияниями ГАМК. [4, 5]. В литературе имеются сообщения о том, что содержание ГАМК в ткани мозга возрастает при ишемических поражениях, что вероятно связано с участием последней в адаптивных процессах, лежащих в основе ауторегуляции мозгового кровотока. Помимо этого, известно, что ГАМК оказывает протективное действие и на миокард, то есть способствует приспособительной перестройке как центральной, так и периферической гемодинамики. [1]. Другой компонент нейропротекторного действия ГАМК и ее производных в условиях ишемии головного мозга связан с ингибированием синаптического высвобождения глутамата и входа ионов Ca^{2+} в нейроны, то есть подавлением глутаматно-кальциевого каскада. [4]. Доказано, что применение ГАМК и ее агонистов при нарушениях церебральной гемодинамики предупреждает разрушительное действие продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), способствует нормализации качественного и количественного состава фосфолипидов, тем самым оказывает выраженное протективное действие на мембранные структуры нервной ткани. Установлено также, что ГАМК-ергические соединения стимулируют скорость утилизации глюкозы, помимо этого, при церебральной ишемии сама ГАМК может выступать в роли альтернативного субстрата в цикле трикарбоновых кислот. Данные факты указывают на способность ГАМК-позитивных соединений нивелировать явления энергодифицита, вызванного нарушением доставки энергетических субстратов в условиях неадекватной гемодинамики. [1]. Приведенные данные делают очевидным протективное влияние ГАМК-ергических соединений практически на все звенья патогенеза ишемии головного мозга.

Целью работы было изучение нейропротекторных эффектов при ишемии головного мозга ГАМК-позитивных соединений – пирацетама, фенибута, фенотропила и ряда их новых производных соединений с лабораторными шифрами РГПУ, синтезированных на кафедре органической химии Российского государственного педагогического университета им. А.Н. Герцена (Санкт-Петербург) на различ-

ных моделях цереброваскулярной патологии.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проводились с использованием моделей глобальной перманентной и преходящей церебральной ишемии, вызванной перевязкой общих сонных артерий на фоне управляемой гипотензии, модели гравитационной ишемии вызванной вращением лабораторных крыс на специально разработанной центрифуге в краниокаудальном векторе. Противоишемическая активность соединений оценивалась по степени влияния на выраженность неврологического дефицита, поведенческую активность, мнестическую функцию в постишемическом периоде, на выживаемость ишемизированных животных. Кроме того, оценивалось влияние соединений на уровень локального мозгового кровотока в условиях ишемии головного мозга с использованием ультразвукового доплерографа ММ-Д-К производства компании «Минимакс» Санкт-Петербург, Россия. Все эксперименты выполнены на крысах, содержащихся в стандартных условиях вивария. Изучалось антиишемическое действие препаратов и соединений в дозах, составляющих 1/30 от LD50 при их профилактическом однократном и курсовом введении. Животные были рандомизированы по степени чувствительности к действию ишемического фактора. Тип поведенческой активности животных оценивался в психоневрологических тестах «Открытое поле» и «Эмоциональный резонанс», исходя из концепции наибольшей чувствительности к ишемии поведенчески низкоактивных животных и наименьшей – высокоактивных. Научный интерес представляло изучение зависимости эффективности противоишемического действия соединений от степени чувствительности животных к ишемии.

Результаты. Проведенные исследования подтвердили наличие противоишемической активности у препаратов пирacetama, фенибута и фенотропила, а также выявили наличие данного вида активности у некоторых новых производных фенибута и фенотропила, например, у соединений под лабораторным шифром РГПУ-147 и РГПУ-138. Фенибут, фенотропил, и соединение РГПУ-138 в дозе 25 мг/кг, а также пирacetam в дозе 400 мг/кг и соединение РГПУ-147 в дозе 50 мг/кг при их однократном и курсовом профилактическом введении белым крысам уменьшают тяжесть неврологического дефицита при повреждении ЦНС, вызванном ишемией головного мозга, способствуют выживанию, сохранению локомоторной активности, ориентировочно-исследовательского поведения и мнестической

функции у животных, подвергшихся ишемии, способствуют восстановлению мозгового кровотока на 15-й – 60-й минуте после необратимой окклюзии каротид у животных. Сравнительный анализ противоишемического действия препаратов пирacetama, фенибута и фенотропила, соединений РГПУ-138 и РГПУ-147 показал, что по совокупности экспериментальных данных, полученных с использованием различных моделей церебральной ишемии и с оценкой различных параметров функциональной активности головного мозга, наибольшей противоишемической активностью обладает вещество РГПУ-138, затем по убывающей – РГПУ-147, фенотропил, фенибут, все эти вещества по выраженности эффекта достоверно превосходили пирacetam. Помимо этого, было установлено, что животные с активной стратегией поведения менее чувствительны к действию ишемического фактора и имеют более низкий исходный уровень мозгового кровотока, чем поведенчески низкоактивные крысы, что подтверждает литературные данные. Общая тенденция по характеру и выраженности противоишемической активности препаратов и соединений сохраняется при проведении экспериментов как на высоко-, так и низкоактивных животных. Однако животные, наиболее чувствительные к ишемии, оказались и более чувствительными к действию противоишемических препаратов. Эффективность препаратов в серии экспериментов с низкоактивными животными была достоверно выше, чем в экспериментах с высокоактивными, хотя при суммарной оценке функциональной активности головного мозга в условиях ишемии на всех моделях ишемического воздействия у высокоактивных крыс отмечены наилучшие результаты.

Выводы. Результаты проведенных исследований доказывают эффективность новых высокоэффективных веществ РГПУ-147 и РГПУ-138 для коррекции ишемических расстройств головного мозга, а также перспективность разработки фармакотерапии данной патологии путем воздействия на систему ГАМК.

Литература

1. Акопян В.П. *Экспер. и клин. фармакология*, 2003. – Т.66, № 3. С.4-8.
2. Гаевый М.Д. и др. *Экспер. и клин. фармакология* 2000. – Т.63, № 3. С.63-64.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия мозга. – М: «Медицина», 2001. 327 С.
4. Кулинский В.И., Михельсон Г.В. *Экспер. и клин. фармакология*, 1997. – Т.60, № 1. С.56-58.
5. Мирзоян Р.С. *Экспер. и клин. фармакология*, 2003. – Т.66, № 2. С.53-56.