

## ПРОТОВОИШЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

В. Е. Погорелый<sup>1</sup>, А. В. Арльт<sup>1</sup>, М. Д. Гаевый<sup>1</sup>, В. В. Гацура<sup>2</sup>, Л. Д. Смирнов<sup>2</sup>

В острых опытах на наркотизированных кошках в условиях аутогемоперфузии церебральных сосудов стабильным объемом крови установлено влияние антиоксиданта мексидола и двух новых производных 3-оксипиридина — ЛБК-10 и ЛБК-38 на кровообращение и метаболизм головного мозга в постишемическом периоде. Терапевтическое введение мексидола и ЛБК-38 в дозе 20 мг/кг тормозило развитие феномена no-reflow и восстанавливало, нарушенный ишемией, метаболизм в тканях головного мозга. ЛБК-10 повышало содержание лактата в оттекающей от мозга крови и способствовало постишемической вазоконстрикции церебральных сосудов.

**Ключевые слова:** антиоксиданты, производные 3-оксипиридина, мозговое кровообращение, ишемия, метаболизм в мозге

### ВВЕДЕНИЕ

Ранее нами было установлено, что водорастворимый антиоксидант мексидол и два новых производных 3-оксипиридина, относящиеся к аммониевым производным 5-оксиникотиновой кислоты, содержащей в качестве заместителя остаток этаноламина (ЛБК-10) и диметиламиноэтанола (ЛБК-38) оказывают положительное влияние на ауторегуляторные реакции мозгового кровотока в постишемическом периоде [6]. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния указанных выше производных 3-оксипиридина на сопротивление сосудов мозга и показатели окислительного обмена в головном мозге.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 32 кошках обоего пола массой 3–4 кг, наркотизированных этиминал-натрием (40 мг/кг внутривенно) при искусственной вентиляции легких, термостабилизации экстракорпорального объема крови и согревания тела животного. В микропробах крови через 15–20, 45–60 и 90–120 мин после острой 15-минутной ишемии головного мозга определяли рН, рО<sub>2</sub> на биологическом микроанализаторе фирмы "Radelkis", содержание глюкозы на анализаторе Эксан Г. По полученным данным рассчитывали потребление кислорода и глюкозы с учетом объемной скорости мозгового кровотока. Количество пировиноградной кислоты определяли модифицированным методом Умбрайт [1], молочной кислоты [2]. Артериальную кровь брали из сонной артерии, венозную — из стока венозных синусов.

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии (зав. — проф. М. Д. Гаевый) Пятигорской государственной фармацевтической академии, Пятигорск, 357533, просп. Калинина, 11.

<sup>2</sup> Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, Старая Купавна, 142450, Московская область, ул. Кирова, 23.

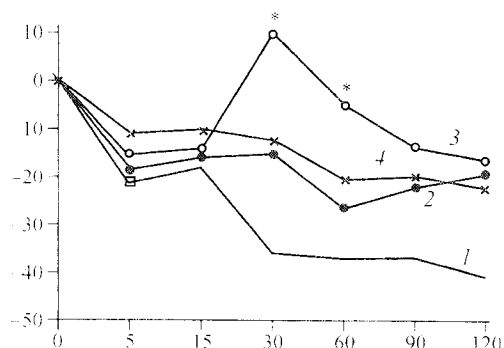
Для изолированной аутогемоперфузии сосудов головного мозга стабильным объемом крови использовали резистограф после соответствующей перевязки внечерепных ветвей. Перфузионное давление (ПД) и системное артериальное давление (САД) регистрировали механотронными датчиками на самописце. Исследуемые вещества вводили внутривенно в начале реперфузии в дозе 20 мг/кг, вызывающей на крысах стабильное улучшение ауторегуляторных реакций. Результаты эксперимента обрабатывали с использованием *t*-критерия Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В наших опытах на крысах и кошках [4] и работах других авторов [3, 8] была установлена в постишемическом периоде фазность изменения цереброваскулярной гемодинамики: на короткое время фаза реактивной гиперемии (20–30 мин), переходящая в феномен no-reflow (невосстановления кровотока), который продолжался до конца наблюдений (120 мин). САД при этом снижалось на 30–40% от исходного уровня.

Введение мексидола не оказывало влияния на развитие постишемической гиперемии в церебральных сосудах, а соединение ЛБК-38 пролонгировало эту фазу. К 60-й минуте реперфузии, когда в контрольных опытах достоверно проявлялась вторая фаза постишемических изменений, при введении мексидола ПД в сосудах мозга в 5 случаях из 8 незначительно превышало исходный уровень и в 3 случаях оставалось ниже исходного на 10–30%. На фоне ЛБК-38 в 8 опытах из 10 ПД в сосудах мозга оставалось на 10–20% ниже исходного уровня. Введение ЛБК-10 уменьшало выраженность первой фазы реперфузионных изменений и не оказывало достоверного влияния на развитие феномена no-reflow (см. рисунок).

При введении мексидола и ЛБК-38 со стороны САД отмечалось постепенное развитие гипотензии, которая к 60–120-й минуте реперфузии составляла



Динамика изменений перфузионного давления у наркотизированных кошек в условиях аутоперфузии стабильным объемом крови в постиншемическом периоде.

1 — контроль; 2 — мексидол; 3 — ЛБК-10; 4 — ЛБК-38. По оси абсцисс — время реперфузии, мин; по оси ординат — изменения перфузионного давления, % от исходной величины. \* —  $p < 0.05$  при сравнении с контролем.

$22.6 \pm 4.8\%$ . На фоне ЛБК-10 САД снижалось ниже исходного уровня на 10–20% только в первые 10–15 мин после введения соединения, а затем в большинстве опытов (в 6 из 8) значительно повышалось и в течение 60 мин было выше (на 25–30%), чем в контрольных опытах и только к 120-й минуте наблюдений становилось достоверно (на 15–20%) ниже исходного уровня.

Исследование показателей метаболизма в головном мозге в постиншемическом периоде в контрольных опытах выявило увеличение насыщения кислородом венозной крови, а также повышение содержания глю-

козы, молочной (МК) и пировиноградной (ПВК) кислот в артериальной и венозной крови. Потребление кислорода и глюкозы мозгом резко падало. Наблюдался рост соотношения лактат/пируват.

На фоне исследуемых соединений в артериальной крови наблюдалось лишь незначительное (2–4%) снижение содержания кислорода при более существенном снижении его содержания в венозной крови. Представленные в таблице данные о потреблении кислорода и глюкозы мозгом, свидетельствуют о повышении потребления кислорода и глюкозы по сравнению с контролем. При этом мексидол и ЛБК-38 достоверно увеличивали потребление глюкозы по сравнению с исходным уровнем. ЛБК-10 неоднозначно влияло на этот показатель. В половине опытов соединение повышало потребление глюкозы мозгом, а в других опытах значительно снижало. Поэтому сдвиги по отношению к контролю статистически незначимы. При этом в венозной крови значительно повышалось содержание молочной кислоты. Окислительно-восстановительный потенциал МК/ПВК уменьшился с  $-226.4$  мВ до  $-336.0$  мВ. На фоне мексидола и ЛБК-38 этот показатель изменился незначительно с  $-240.70$  до  $-243.4$  мВ и с  $-230.7$  до  $-233.3$  мВ соответственно.

Из широкого спектра биологического действия производных 3-оксипиридина [5] наиболее важным в их противоиншемическом действии можно считать способность ингибировать свободнорадикальное окисление липидов биомембран. Поскольку ранний постиншемический период характеризуется реактивной

**Влияние производных 3-оксипиридина на потребление кислорода, глюкозы мозгом и содержание молочной (МК) и пировиноградной (ПВК) кислот в оттекающей от мозга крови в постиншемическом периоде у наркотизированных кошек ( $M + m$ )**

Показатель	Исходные данные	Сдвиги, % от исходного уровня в период реперфузии		
		15–20 мин	45–60 мин	90–120 мин
<i>Потребление кислорода мозгом, мл/100 г/мин</i>				
Контроль	$2.5 \pm 0.3$	$-48.1 \pm 5.9^*$	$-37.2 \pm 6.4^*$	$-46.9 \pm 5.2^*$
Мексидол	$2.66 \pm 0.21$	$+1.5 \pm 7.2^*$	$+3.4 \pm 9.7^*$	$+16.0 \pm 6.8^{**}$
ЛБК-10	$1.94 \pm 0.13$	$+10.9 \pm 10.1^*$	$+15.9 \pm 9.5^*$	$+21.4 \pm 15.1^*$
ЛБК-38	$2.08 \pm 0.22$	$-5.5 \pm 6.0^*$	$+7.1 \pm 13.1^*$	$+14.8 \pm 12.5^*$
<i>Потребление глюкозы мозгом, мкмоль/100 г/мин</i>				
Контроль	$63.8 \pm 6.2$	$-61.4 \pm 7.2^*$	$-42.2 \pm 8.8^*$	$-33.0 \pm 6.6^*$
Мексидол	$95.4 \pm 13.5$	$+10.6 \pm 22.9^*$	$-69.6 \pm 32.1^{**}$	$+105.5 \pm 32.1^{**}$
ЛБК-10	$99.2 \pm 4.2$	$+7.3 \pm 19.0^*$	$+11.2 \pm 40.8$	$+0.4 \pm 21.0$
ЛБК-38	$44.8 \pm 4.2$	$+73.0 \pm 10.5^{**}$	$+45.8 \pm 10.5^{**}$	$+58.5 \pm 26.9^{**}$
<i>Содержание МК, ммоль</i>				
Контроль	$1.95 \pm 0.04$	$+209.2 \pm 12.6^*$	$+133.4 \pm 12.6^*$	$+98.3 \pm 16.3^*$
Мексидол	$4.2 \pm 0.9$	$+57.4 \pm 16.5^{**}$	$+48.2 \pm 16.3^{**}$	$-50.4 \pm 12.2^{**}$
ЛБК-10	$2.6 \pm 0.3$	$+155.0 \pm 41.4^*$	$+154.5 \pm 41.1^*$	$166.6 \pm 33.5^*$
ЛБК-38	$4.8 \pm 0.6$	$+73.3 \pm 18.4^{**}$	$+38.0 \pm 29.0^*$	$-11.8 \pm 6.4^*$
<i>Содержание ПВК, мкмоль</i>				
Контроль	$243.0 \pm 22.0$	$+58.4 \pm 6.8^*$	$-54.5 \pm 8.6^*$	$-64.6 \pm 11.9^*$
Мексидол	$468.5 \pm 12.4$	$25.4 \pm 6.1^{**}$	$+23.2 \pm 2.8^{**}$	$+15.7 \pm 2.5^{**}$
ЛБК-10	$489.6 \pm 60.3$	$+18.4 \pm 4.4^{**}$	$-26.6 \pm 6.3^{**}$	$-32.5 \pm 5.5^{**}$
ЛБК-38	$310.3 \pm 40.7$	$+38.4 \pm 9.3^*$	$+26.5 \pm 7.9^{**}$	$+16.0 \pm 6.8^{**}$

**Примечание.** Различия статистически значимы относительно: \* — исходного уровня, \*\* — контроля ( $p < 0.05$ ).

гиперемией, то возникающая при этом гипероксия мозга приводит к интенсификации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [3] и играет, по-видимому, существенную роль в механизме развития феномена no-reflow. Возможно, что сосудистый и свободнорадикальный механизмы этого феномена взаимосвязаны, так как при вазоконстрикции эффект кислорода обуславливает повышение проницаемости сарколеммы клеток сосудов для кальция. Проницаемость клеточной мембраны, в свою очередь, может зависеть от интенсивности протекания в ней процессов ПОЛ. Накопление молочной кислоты и закисление среды приводит к нарушению работы антиоксидантных ферментов и нарастанию концентрации свободных радикалов [7]. Вазоконстрикторные простагландины, образовавшиеся из окисленных жирных кислот и фосфолипидов, а также активные формы кислорода, по-видимому, оказывают прямое воздействие на мембраны эндотелиальных и гладкомышечных клеток, что приводит к расстройству кальцийтранспортирующей функции мембран [3] и способствует развитию феномена no-reflow при введении ЛБК-10. Мексидол и ЛБК-10 разрывают этот порочный круг вазоконстрикторных изменений в постшемическом периоде. Для мексидола определенную роль может играть янтарная кислота, которая образуется при диссоциировании препарата, и окисляется ферментами дыхательной цепи, чем можно объяснить энергезирующий эффект препарата. ЛБК-38 может отщеплять диметиламиноэтанол, способный самостоятельно ингибировать свободные радикалы и активировать обменные процессы.

## ВЫВОДЫ

1. Производные 3-оксипиридина по-разному влияют на развитие постшемических цереброваскулярных феноменов. Мексидол и ЛБК-38 препятствуют развитию феномена no-reflow, а ЛБК-10 не оказывает существенного влияния на его развитие, хотя уменьшает выраженность фазы гиперперфузии.

2. Мексидол и ЛБК-38 способствуют восстановлению, нарушенного после ишемии, потребления кислорода и глюкозы мозгом, снижают в крови уровень молочной кислоты и соотношение лактат/пируват.

3. ЛБК-10 повышает потребление кислорода мозгом, но слабо влияет на потребление глюкозы мозгом и не препятствует развитию метаболического ацидоза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. И. М. Бабаскин, *Лаб. дело*, № 8, 497 (1976).
2. И. С. Балаховский, Ю. В. Наточин, *Пробл. космич. биол.*, Москва (1973), 243 с.
3. М. В. Биленко, *Ишемические и реперфузионные повреждения органов*, Москва (1989), 368 с.
4. М. Д. Гаевый, Н. Г. Лавинский, В. К. Верещагин и др., *Физиол. журн. СССР*, 77(1), 76 – 81 (1991).
5. К. М. Дюмасв, Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов, *Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС*, Москва (1995), 272 с.
6. В. Е. Погорелый, А. В. Арльт, М. Д. Гаевый и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, 60(4), 22 – 24 (1997).
7. G. Lewin, J. Popow, *Med. Hypotheses*, 42(42), 269 – 279 (1994).
8. A. A. Rosenberg, *Pediat. Res.*, 20(8), 778 – 782 (1986).

Поступила 30.06.98

## THE ANTIISCHEMIC EFFECTS OF 3-OXYPYRIDINE DERIVATIVES IN CEREBROVASCULAR PATHOLOGY

V. I. Pogorelyi<sup>1</sup>, A. V. Arlt<sup>1</sup>, M. D. Gaevyi<sup>1</sup>, V. V. Gatsura<sup>2</sup>, and L. D. Smirnov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmacology, Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy, 11, Prosp. Kalmina, 357533, Pyatigorsk, Russia

<sup>2</sup> All-Russian Research Center of Safety of Biologically Active Substances, 23, Kirova Str., Staraya Kupavna, Noginsk District, Moscow Region, 142450, Russia

The effect of the antioxidant mexidol and two new derivatives of 3-oxypyridine, namely LBK-10 and LBK-39 on the circulation of blood and metabolism of the brain in the postischemic period was studied in acute experiments on narcotized cats under conditions of autohemoperfusion of the cerebral vessels with a stable volume of blood. Therapeutic injection of mexidol and LBK in a dose of 20 mg/kg inhibited the development of the no-flow phenomenon and restored the ischemia damaged metabolism in the brain tissues. LBK-10 reduced the lactate content in the blood flowing from the brain and contributed to constriction of the cerebral vessels.