7. Брин В. Б., Митчиев К. Г., Митчиев А. К. Влияние экспериментальной гиперкальциемии на кардиоваскулярные проявления хронической медной интоксикации. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014;21(2):83-86. [Brin V. B., Mitciev K. G., Mit-

ciev A. K. Vlijanie jeksperimental'noj giperkal'ciemii na kardiovaskuljarnye projavlenija hronicheskoj mednoj intoksikacii. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. – *Bulletin of new medical technologies*. 2014;21(2):83-86. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Брин Вадим Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии; тел.: (8672)537661, 89188261559; e-mail: vbbrin@yandex.ru

Митчиев Кермен Гагеевич, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела физиологии патологии висцеральных систем; тел.: (8672)537661, 89188260246; e-mail: 8-an@inbox.ru

Кабисов Олег Тасолтанович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела физиологии патологии висцеральных систем; тел.: (8672)537661, 89188365911

Митчиев Астан Керменович, доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии; тел.: (8672)537661, 89188210336; e-mail: 8-an@inbox.ru

Гаглоева Эльмира Муратовна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нормальной физиологии; тел.: (8672)537661, 89188231442; e-mail: mira-med@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2018

УДК 611.018.74:615.225

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13128>

ISSN – 2073-8137

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА БЛ0 И БЛ2 НА НИЖНИЙ ПРЕДЕЛ АУТОРЕГУЛЯЦИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ВАЗОДИЛАТИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ИШЕМИИ МОЗГА У КРЫС

А. В. Воронков, А. С. Лысенко, А. Ф. Бандура

Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Россия

INFLUENCE OF NEW PYRIMIDINE BL0 AND BL2 DERIVATIVES ON THE LOWEST LIMIT OF AUTOREGULATION OF CEREBRAL HAEMODYNAMICS AND THE ENDOTHELIUM VASODILATATION FUNCTION IN CASE OF RATS BRAIN ISCHEMIA

Voronkov A. V., Lysenko A. S., Bandura A. F.

Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute –
Branch of Volgograd State Medical University, Russia

Нижним пределом ауторегуляции считали точку «срыва» ауторегуляторных механизмов, в которой при снижении системного артериального давления наблюдалось уменьшение скорости мозгового кровотока более чем на 50 %. Реактивность сосудов оценивали по реакции вазодилатации на внутривенное введение ацетилхолина – модулятора эндогенного оксида азота и вазоконстрикции на введение L-NAME – ингибитора NO-синтазы. Результаты эксперимента показали, что новое производное пириимидин-4-она БЛ2 на фоне ишемии головного мозга, вызванной билатеральной окклюзией общих сонных артерий, смещает точку «срыва» ауторегуляции к более низким показателям системного АД, восстанавливает реактивность сосудов относительно группы негативного контроля до уровня интактных животных и не уступает препарату сравнения – мексидолу.

Ключевые слова: крысы, нижний предел ауторегуляции церебральной гемодинамики, реактивность сосудов, новое производное пириимидин-4-она БЛ2, мексидол

The lowest autoregulation limit was considered to be the point of «failure» of autoregulation mechanisms in which, at the decrease of systemic arterial pressure, sharp falling of the cerebral blood flow rate, more than 50 % was observed. Reactivity of vessels was estimated according to the vasodilatation reaction to intravenous administration of Acetylcholine – the modulator of endogenous nitrogen oxide and vasoconstriction to the administration of L-NAME – NO synthase inhibitor. The

results of the experiment showed that the new BL2 pyrimidine derivative at the background of the brain ischemia caused by the bilateral occlusion of cephalic arteries displaces the point of autoregulation «failure» to lower indicators of the systemic ABP and restores the reactivity of vessels concerning the groups of negative control to the level of intact animals and doesn't concede to the compared drug – mexidol.

Keywords: rats, the lowest limit of cerebral hemodynamics autoregulation, reactivity of vessels, new pyrimidine BL2 derivative, mexidol

Для цитирования: Воронков А. В., Лысенко А. С., Бандура А. Ф. ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА БЛ0 И БЛ2 НА НИЖНИЙ ПРЕДЕЛ АУТОРЕГУЛЯЦИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ВАЗОДИЛАТИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ИШЕМИИ МОЗГА У КРЫС. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(4):651-654. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13128>

For citation: Voronkov A. V., Lysenko A. S., Bandura A. F. INFLUENCE OF NEW PYRIMIDINE BL0 AND BL2 DERIVATIVES ON THE LOWEST LIMIT OF AUTOREGULATION OF CEREBRAL HAEMODYNAMICS AND THE ENDOTHELIUM VASODILATATION FUNCTION IN CASE OF RATS BRAIN ISCHEMIA. *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(4):651-654. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13128> (In Russ.)

АЦХ – ацетилхолин

L-NAME – L изомер нитроаргинаина метиловый эфир

e-NOS – эндотелиальная NO синтаза

Известно, что гипоперфузия головного мозга приводит к дефициту глюкозы и кислорода; происходит активация окислительного стресса, возникает лактат-ацидоз, капиллярный стаз, склонность к адгезии и агрегации тромбоцитов на фоне развивающейся эндотелиальной дисфункции. Патологический каскад при хронической ишемии головного мозга приводит к нарушению ауторегуляции мозгового кровообращения, к нарастанию гипоксии, способствующей дальнейшему повреждению механизмов ауторегуляции [1, 2]. В настоящее время возможности коррекции нарушения ауторегуляции церебральной гемодинамики включают весьма скудный перечень препаратов, поэтому поиск новых эффективных и безопасных лекарственных средств, влияющих на данный процесс, является актуальным.

Целью исследования было изучить влияние новых производных пириимидин-4-она – БЛ0 и БЛ2 на нижний предел ауторегуляции церебральной гемодинамики и вазодилатирующую функцию эндотелия при хронической ишемии мозга у крыс в эксперименте.

Материал и методы. Эксперимент был выполнен на 72 крысах-самцах линии Wistar массой 250–300 г. Животные были разделены на 6 групп по 12 особей. В каждой из групп 6 животных использовали для определения нижнего предела ауторегуляции церебральной гемодинамики, а 6 – для определения вазодилатирующей функции эндотелия. 1-я группа – интактная; 2-я группа – негативный контроль, крысы с ишемией головного мозга; 3-я группа – животные с ишемией, которые получали новое производное пириимидина БЛ0 (50 мг/кг (1/30 от LD₅₀); 4-я группа – животные с ишемией, получавшие новое производное пириимидина БЛ2 (50 мг/кг (1/30 от LD₅₀); 5-я группа – животные с ишемией получали мексидол (100 мг/кг); 6-я группа – животные с хронической ишемией получали ницерголин (10 мг/кг) [3].

Доза мексидола была рассчитана из максимальной суточной дозы для человека.

Ишемия моделировалась билатеральной окклюзией общих сонных артерий на 72 часа.

Исследуемые вещества и препараты сравнения вводили однократно перорально за 60 минут до снятия показателей, животные контрольной группы получали воду очищенную в объёме, эквивалентном вводимым препаратам.

Для определения нижнего предела ауторегуляции измеряли скорость мозгового кровотока в проекции средней мозговой артерии при постепенном снижении артериального давления путем порционного забора крови из бедренной артерии под постоянным мониторингом системного артериального давления. Нижним пределом ауторегуляции считали минимальное значение артериального давления, при котором происходит снижение линейной скорости мозгового кровотока на 50 %: точка «срыва» ауторегуляции церебральной гемодинамики. Кровь забирали до точки «срыва» ауторегуляции по 1 мл, вблизи точки «срыва» – по 0,5 мл с интервалом в 10 мин (время стабилизации). Измерение системного артериального давления производили прямым методом в бедренной артерии при помощи ртутного манометра.

Тестирование вазодилатирующей функции эндотелия проводили путем регистрации изменения скорости кровотока в проекции средней мозговой артерии в ответ на внутривенное введение стимулятора эндогенного оксида азота – ацетилхолина (АЦХ) (SIGMA-ALDRICH) в дозе 0,1 мг/кг, ингибитора eNOS-синтазы – L изомер нитроаргинаина метиловый эфир (L-NAME) (SIGMA-ALDRICH) в дозе 10 мг/кг. Скорость мозгового кровотока измеряли при помощи ультразвукового доплерографа, ММД-К-MinimaxDoppler v.2.1. (Санкт – Петербург, Россия) [4, 5].

Статистическую обработку данных проводили при помощи стандартного пакета Microsoft Office Excel 2010. Достоверность оценивали по t критерию Стьюдента.

Исследование выполнялось в соответствии с национальным стандартом Российской Федерации.

Результаты и обсуждение. У интактных животных в результате снижения артериального давления наблюдалось плавное снижение скорости мозгового кровотока вплоть до точки «срыва» ауторегуляции церебральной гемодинамики, которая была зафиксирована на 43±3,06 мм рт. ст.

В результате билатеральной окклюзии общих сонных артерий у животных контрольной группы при снижении системного артериального давления до 69 мм рт. ст. происходило снижение скорости мозгового кровотока более чем на 50 % от исходного.

В группе животных, которые за 60 минут до снятия показателей получали новые производные пириими-

дина БЛ0 и БЛ2, изменения гемодинамики головного мозга при снижении системного артериального давления носили характер, схожий с интактной группой. «Срыв» ауторегуляции мозгового кровотока наблюдался при $51,0 \pm 3,1$ и $48,0 \pm 2,3$ мм рт. ст. соответственно, что достоверно ниже показателей группы негативного контроля и не имеет значимого отличия от интактной группы.

У животных, которые получали препараты сравнения: мексидол и ницерголин, нижний предел ауторегуляции был зафиксирован на $49,3 \pm 3,0$ и $66,3 \pm 5,2$ мм рт. ст. соответственно. В группе, получавшей ницерголин, артериальное давление, при котором наблюдался «срыв» ауторегуляции мозгового кровотока, достоверно не отличалось от группы негативного контроля и было достоверно выше показателей интактной группы. А в группе, которая получала мексидол, точка «срыва» была достоверно ниже контрольной группы и не имела значимого отличия от интактной группы (рис. 1).

Рис. 1. Значение системного артериального давления в точке «срыва» ауторегуляции мозгового кровотока. $P < 0,05$: * – относительно интактной группы; # – относительно контрольной группы; – – относительно группы, получавшей ницерголин

Допплерографические исследования показали, что в группе негативного контроля увеличение скорости мозгового кровотока в ответ на внутривенное введение АЦХ ($0,1$ мг/кг) составило $8,35 \pm 0,65$ %, что достоверно ниже прироста в интактной группе, в которой он составил $30,33 \pm 2,43$ %. В группах животных, которые за 60 минут до снятия показателей получали новые производные пиримидина БЛ0 и БЛ2 и препарат сравнения – мексидол, реакция вазодилатации сосудов головного мозга крыс на внутривенное введение АЦХ была достоверно выше показателей группы негативного контроля. Стоит отметить, что у животных, которые получали исследуемое вещество БЛ0, прирост в линейной скорости мозгового кровотока был достоверно ниже значений интактной группы, тогда как в группах, получавших новое производное пиримидина БЛ2 и мексидол, этот показатель не имел достоверного отличия от интактной группы. У крыс, которые получали препарат сравнения – ницерголин, увеличение линейной скорости мозгового кровотока на внутривенное введение АЦХ ($0,1$ мг/кг) не имело значимого отличия от группы негативного

контроля и было достоверно ниже значений интактной группы.

При внутривенном введении L-NAME (10 мг/кг) в группе негативного контроля снижение скорости мозгового кровотока составило $-7,4 \pm 1,1$ %, что достоверно меньше, чем в интактной группе, в которой этот показатель составил $-21,2 \pm 2,3$ %. В группе животных, которые получали новое производное БЛ0, уменьшение линейной скорости мозгового кровотока не имело достоверного отличия от группы негативного контроля и было достоверно ниже показателей интактных животных, составив $-5,4 \pm 1,6$ %. В группах крыс, получавших изучаемое новое производное пиримидина БЛ2 и препараты сравнения: мексидол и ницерголин, реакция вазоконстрикции на внутривенное введение блокатора e-NOS составила $-20,8 \pm 1,65$ %, $-19,0 \pm 3,5$ % и $-16,7 \pm 2,4$ % соответственно, что было достоверно больше, чем в группе негативного контроля, и не имело значимого отличия показателей интактных животных (рис. 2).

Рис. 2. Изменение скорости мозгового кровотока в ответ на внутривенное введение АЦХ и L-NAME. $P < 0,05$: * – относительно интактной группы; # – относительно контрольной группы

Заключение. Таким образом, сдвиг нижнего предела ауторегуляции вправо на 26 мм рт. ст. на фоне уменьшения реакции вазодилатации в $3,6$ раза после внутривенного введения АЦХ и вазоконстрикции в $2,8$ раза после введения L-NAME в контрольной группе может свидетельствовать о нарушении эндотелий-опосредованных механизмов ауторегуляции церебральной гемодинамики у крыс при хронической ишемии головного мозга.

Доказано, что применение новых производных пиримидина БЛ0 и БЛ2 (50 мг/кг) и мексидола (100 мг/кг) способствует поддержанию феномена ауторегуляции на фоне восстановления вазодилатирующей функции эндотелия до показателей интактных животных. Применение на фоне хронической ишемии головного мозга у крыс нового производного пиримидина БЛ0 имело лишь тенденцию к восстановлению вазодилатирующей функции эндотелия. Применение ницерголина (10 мг/кг) на фоне билатеральной окклюзии сонных артерий у крыс не оказало влияния на нижний предел ауторегуляции и вазодилатирующую функцию эндотелия.

Литература/References

1. Котова О. В. Дисциркуляторная энцефалопатия: новые возможности комбинированной терапии. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2013;3(32):64-70. [Kotova O. V. Encephalopathy: new opportunities for combination therapy. *Effektivnaya farmakoterapija. Nevrologija i psihiatrija*. – Effective Phar-

macotherapy. *Neurology and Psychiatry*. 2013;3(32):64-70. (In Russ.).]

2. Тюренков И. Н., Воронков А. В., Слиецанси А. А., Петрова Е. В., Доркина Е. Г. Зависимость между антиоксидантным действием флавоноидов и их влиянием на вазодилатирующую функцию эндотелия в условиях эндотелиальной дисфункции. Экспериментальная и

- клиническая фармакология. 2010;73(10):14-16. [Tjurenkov I. N., Voronkov A. V., Sliecani A. A., Petrova E. V., Dorkina E. G. Relationship between the antioxidant effect of flavonoids and their effect on the vasodilating function of endothelium under endothelial dysfunction conditions. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija. – Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2010;73(10):14-16. (In Russ.)].
3. Онбыш Т. Е., Погорелый В. Е., Макарова Л. М., Слюнькова Н. Е. Влияние ницерголина на ауторегуляторные реакции сосудов мозга при гипоперфузионных нарушениях мозгового кровообращения. Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Пятигорск: Пятигорская ГФА. 2005;(60):401-402. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24222177>. Ссылка активна на 10.09.2018. [Onbysh T. E., Pogorely V. E., Makarova L. M., Slunkova N. E. Vlijanie nicergolina na avtoreguljatornye reakcii sosudov mozga pri gipoperfuzionnyh narushenijah mozgovogo krovoobrashhenija. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmacevticheskoj produkcii*. Pjatigorsk: Pjatigorskaja GFA. 2005;60:401-402. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24222177>. Accessed September 10, 2018. (In Russ.)].
4. Воронков А. В., Лысенко А. С. Влияние хронической гемической гипоксии на функцию эндотелия и показатели ауторегуляции церебральной гемодинамики у крыс. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016;4(46):85-88. [Voronkov A. V., Lysenko A. S. Influence of chronic hemic hypoxia on endothelial function and indicators of autoregulation of cerebral hemodynamics in rats *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. – *International Research Journal*. 2016;4(46):85-88. (In Russ.)].
5. Лысенко А. С. Оценка ауторегуляции церебральной гемодинамики у крыс при экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов. Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Волгоград. 2015:26-27. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30038923>. Ссылка активна на 10.09.2018. [Lysenko A. S. Ocenka avtoreguljacji cerebral'noj gemodinamiki u krys prij eksperimental'no vyzvannoj nedostatochnosti polovyh gormonov. *Aktual'nye problemy eksperimental'noj i klinicheskoy mediciny*. Volgograd, 2015:26-27. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30038923>. Accessed September 10, 2018. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Воронков Андрей Владиславович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии; тел.: 89624273555; e-mail: prohor.77@mail.ru

Лысенко Александр Сергеевич, аспирант; тел.: 89624242161; e-mail: a.s.lysenko@bk.ru

Бандура Александр Феликсович, кандидат фармацевтических наук, преподаватель; тел.: 89188243407; e-mail: alex_paris@mail.ru

© Коллектив авторов, 2018

УДК 57.084.1:616.8-005

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13129>

ISSN – 2073-8137

РАЗВИТИЕ ПЕРМАНЕНТНОЙ ГИПОКСИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПОЛА

В. В. Криштоп¹, О. А. Пахрова¹, Т. А. Румянцева²

¹ Ивановская государственная медицинская академия, Россия

² Ярославский государственный медицинский университет, Россия

DYNAMICS OF PERMANENT CEREBRAL HYPOXIA OF RATS DEPENDING ON INDIVIDUAL FEATURES OF HIGHER NERVOUS ACTIVITY AND SEX

Chrishtop V. V.¹, Pakhrova O. A.¹, Rumyantseva T. A.²

¹ Ivanovo State Medical Academy, Russia

² Yaroslavl State Medical University, Russia

Проанализирована динамика смертности и неврологического дефицита при перманентной гипоксии головного мозга у 197 крыс, разделенных на основании уровня стрессоустойчивости, развития когнитивных функций и пола на подгруппы с помощью теста «открытое поле» и водного лабиринта Морриса. Неврологический дефицит оценивался с помощью тестов McGraw и Garcia. Установлено, что высокая летальность в острый период у крыс ассоциирована с высоким исходным уровнем развития когнитивных функций и низкой стрессоустойчивостью. Неврологический дефицит был сильнее выражен в подгруппах самцов и стрессонеустойчивых животных. В подгруппе крыс с высоким уровнем когнитивных способностей достоверно более выраженные неврологические нарушения определялись лишь в тесте Garcia на 1 сутки эксперимента. В более поздние сроки у животных с высоким уровнем развития когнитивных процессов наблюдался второй пик смертности на 8–28 сутки после операции. Факторами, связанными с высоким уровнем неврологического дефицита на 6 сутки эксперимента, были: мужской пол и низкая стрессоустойчивость животных.

Ключевые слова: летальность, неврологический дефицит, пол, стрессоустойчивость, когнитивные функции, гипоксия