



Веносмил

Две трети объема церебрального сосудистого русла составляет венозный отдел. Венозное русло головного мозга нельзя рассматривать отдельно от всей церебральной сосудистой системы, патогенетическая значимость его достаточно велика



Нейропротективное действие Гидросмина в условиях экспериментальной ишемии мозга

Фармакологическое отделение А. Кинтана и Е. Рачка,
Университет страны Басков, Леойа (Бискайя)

Резюме:

Протективное действие Гидросмина при гипоксии мозга было исследовано при помощи трех экспериментальных моделей. Введение Гидросмина либо интраперитонеально, либо перорально, стимулировало значительное увеличение средней продолжительности жизни мышей в модели аноксической гипоксии и у крыс в модели гемической гипоксии. Превентивное лечение крыс Гидросмином (100 мг/кг/сут) в течение трех недель привело к значительному снижению тяжести повреждения после ишемии головного мозга, вызванного эмболией с микросферами. Эффективность антигипоксического воздействия Гидросмина была одинаковой по отношению к эффективности, которая развивалась либо посредством введения Пирацетама, либо экстракта Гинкго Билоба.

Таким образом, Гидросмин является антигипоксическим препаратом, который может быть полезен в лечении патологических нарушений, связанных с церебральной гипоксией.

Введение:

Гидросмин является синтетическим флавоноидом, чье воздействие на проницаемость сосудов и ломкость капилляров (1) и венозный тонус (2) делают его потенциально полезным препаратом в лечении патологических состояний, связанных с венозной недостаточностью. С другой стороны, у экспериментальных животных, Гидросмин вызывает селективное церебральное увеличение кровотока в обоих случаях, когда перфузия ткани головного мозга является нормальной, и в случаях гипоперфузии. (3) Кроме того, Гидросмин увеличивает деформируемость эритроцитов и уменьшает нарушенную вязкость крови, что может оказывать благоприятное воздействие на микроциркуляцию и тканевую перфузию крови. (4) Эти фармакологические свойства Гидросмина могут обеспечивать нейропротекцию в случаях острой или хронической ишемии. Различные препараты, классифицируемые как антигипоксические лекарства, оказывают защитное воздействие на мозг в случае аноксии или экспериментальной ишемии головного мозга, (5-11) и, таким образом, используются для лечения все большего числа заболеваний, связанных с острой или хронической гипоксией мозга. Это исследование оценивает антигипоксическое действие Гидросмина в трех экспериментальных моделях ишемии головного мозга, сравнивая его с воздействием двух антигипоксических препаратов: Пирацетама и экстракта Гинкго Билоба (5, 7).

Материалы и методы:

Аноксическая гипоксия у мышей

Был использован метод, описанный в работе Миланова и др. (7). Аноксия была вызвана у мышей (группы по 8 особей), и каждая из них по отдельности была помещена в среду с чистым аргоном. Для этого, каждое животное было помещено в камеру с прозрачной крышей (емкость - 0,5 л) с циркулирующим движением аргона внутри (3 л/мин). Время выживания (в секундах) измерялось с начала воздействия аргоновой среды до того времени, когда животное переставало дышать. Воздействие Гидросмина и Пирацетама, вводимое интраперитонеально за 30 минут до аноксии, оценивалось у самцов мышей СВА (19-24 г). Контрольная группа мышей получала 0,1 мл/10 г H₂O. Активность, следующая после орального введения Гидросмина и экстракта Гинкго, оценивали путем введения препаратов за 60 мин до гипоксии у самцов швейцарских крыс (19-24 г). Контрольная группа мышей получала 0,1 мл/10 г H₂O.

Гемическая гипоксия у крыс

Был использован метод, описанный в работе Миланова и др. (7). Группам из 10 самок крыс Спрэг-Долли (190-230 г) были введены интраперитонеально (гидросмин, пирацетам или 4 мл/кг H₂O) или перорально (гидросмин, экстракт гинкго билоба или 4 мл/кг H₂O). Через тридцать минут (животным, лечившимся и.п.) или через шестьдесят минут (животным, лечившимся перорально) вводили 120 мг/кг нитрата натрия (120 мг/мл в виде водного раствора) подкожно. Время выживания (минуты) наблюдалось до 120 минут. Животные, выжившие до этого времени, рассматривались в качестве выживших, и для статистического анализа отмечалось время выживания в 120 мин.

Эмболия с микросферами у крыс

Исследования проводились на крысах-самцах Спраг-Долли с базовым весом 200-230 г, и весом 300-330 г, когда была спровоцирована ишемия головного мозга.

Выполнялся тот же метод, который был описан в работе Ларсен и др. (5). Ишемия головного мозга была вызвана эмболизацией через внутреннюю сонную артерию микросферами диаметром 50 (Jrrs (New England Nuclear), взвешенными в физиологическом растворе (с содержанием 0,01% по Твину 80).

В этой экспериментальной модели оценивание осуществлялось посредством превентивного антигипоксического воздействия Гидросмина и экстракта Гинкго Билоба, вводимых перорально в течение 1, 2 и 3 недель. Экспериментальные группы были подготовлены таким образом, чтобы результаты были сопоставимы между каждой группой и контрольной группой:

- 1) Контрольная группа: животные, получавшие ежедневно дозу 2 мл/кг/сутки H₂O в течение трех недель до эмболизации.
- 2) Группа Гидросмина 1: такое же лечение, как в контрольной группе, назначалось в течение первых двух недель и 100 мг/кг/сутки Гидросмина до эмболизации.
- 3) Группа Гидросмина 2: то же лечение, как в контрольной группе назначалось в течение первой недели и 100 мг/кг/сутки Гидросмина до эмболизации.

- 4) Группа Гидросмина 3: животные получали 100 мг/кг/сутки Гидросмина за три недели до эмболизации
 5) Группы Гинкго Билоба 1, 2 и 3: Они следовали той же схеме лечения, что и соответствующие группы Гидросмина, но получали 100 мг/кг/сутки экстракта Гинкго Билоба вместо Гидросмина.

Результаты:

Аноксическая гипоксия

Интраперитонеальное введение Гидросмина или Пирацетама продлило выживаемость мышей СВА, с четкой взаимосвязью между дозой и интенсивностью эффекта (Табл. 1). Воздействие рассматривалось в качестве статистически значимого, в пределах от 250 мг/кг Гидросмина и 125 мг/кг Пирацетама. Взвешенный потенциал последнего в 2-4 раза больше, чем у Гидросмина.

Оральное введение Гидросмина или экстракта Гинкго Билоба у швейцарских мышей продлило время их выживания в аргоновой среде (табл. 2) В этом случае также была обнаружена четкая взаимосвязь доза-воздействие, которая была статистически значимой при дозе 1000 мг/кг Гидросмина и 500 и 1000 мг/кг Гинкго Билоба. Не было обнаружено значимых отличий между значениями, полученными для одинаковых доз этих двух веществ, и поэтому можно считать, что они имеют аналогичный взвешенный потенциал. Однако необходимо подчеркнуть, что мыши, получавшие высокие дозы Гинкго Билоба, показали заметное снижение спонтанной подвижности и нарушения постурального рефлекса, в то время как ни один из этих эффектов не наблюдался у мышей, получавших Гидросмин.

Таблица 1. Аноксическая гипоксия. Воздействие Гидросмина и Пирацетама, вводимых интра-перитонеально, на время выживаемости. Значения усредненные, \pm SE, полученные в группах из 8 СВА мышей.

Группа лечения	Доза мг/кг	Время выживаемости, сек.			Увеличение по сравнению с контрольной группой, %
			\pm		
Контрольная гр.	–	36.0	\pm	1.2	–
Гидросмин	125	39.4	\pm	1.0	9.4
	250	39.5	\pm	0.7*	9.7
	500	42.1	\pm	1.1**	16.9
	1000	43.6	\pm	0.9***	21.1
Пирацетам	125	43.1	\pm	0.6***	19.7
	250	44.2	\pm	0.8***	22.8

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ по сравнению с контрольной группой

Таблица 2. Аноксическая гипоксия. Воздействие Гидросмина и экстракта Гинкго Билоба, вводимых орально, на время выживаемости. Значения усредненные, \pm SE, полученные в группах из 8 Швейцарских мышей.

Группа лечения	Доза мг/кг	Время выживаемости, сек			Увеличение по сравнению с контрольной группой, %
			\pm		
Контрольная гр.	–	44.1	\pm	1.4	–
Гидросмин	250	45.0	\pm	1.0	2.0
	500	48.0	\pm	1.2	8.8
	1000	64.8	\pm	5.7**	46.9
			\pm		
Гинкго билоба	250	44.6		1.0	1.1
	500	56.6	\pm	4.0*	28.3
	1000	79.4	\pm	3.7***	80.0

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ по сравнению с контрольной группой

Гемическая гипоксия

Интраперитонеальное введение Гидросмина (500 и 1000 мг/кг) значительно увеличило время выживаемости у животных (Таблица 3.) Воздействие было более интенсивным с более высокими дозами у выживших животных.

Кроме того, Пирацетам (250 и 500 мг/кг) продлил время выживания у животных, но ни одно из них не выжило после 120 мин. Оба вещества были равноценными, и воздействие 500 мг/кг дозы Пирацетама было равным воздействию той же дозе Гидросмина, и значительно более низким, чем 1000 мг/кг последнего.

В таблице 4 приведены результаты, полученные после введения Гидросмина и экстракта Гинкго Билоба. Оба вещества значительно продлевали время выживаемости у животных и были равнозначными по весу. По одному животному из каждой группы, получавшей Гидросмин, выживало 120 мин., также 120 мин. выживало одно животное, получавшее низкие дозы и два животных, получавшие высокие дозы Гинкго Билоба.

Таблица 3. Гемическая гипоксия. Воздействие Гидросмина и Пирацетама, вводимых интраперитонеально, на время выживаемости. Значения усредненные, \pm SE, полученные в группах из 10 крыс.

Группа лечения	Доза мг/кг	Время выживаемости			Увеличение по сравнению с контрольной группой, %
			\pm		
Контрольная гр.	–	47.8	\pm	2.2	–
Гидросмин	500	68.0	\pm	5.5**	42.2
	1000	104.3	\pm	4.2***	118.2
Пирацетам	250	62.9	\pm	2.3***	31.6
	500	71.3	\pm	4.7***	49.2

** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ по сравнению с контрольной группой

Таблица 4. Гемическая гипоксия. Воздействие гидросмина и экстракта гинкго билоба, вводимых орально, на время выживаемости. Значения усредненные, \pm SE, полученные в группах из 10 крыс.

Группа лечения	Доза мг/кг	Время выживаемости	Увеличение по сравнению с контрольной группой, %		
Контрольная гр.	–	49.3	\pm	2.8	–
Гидросмин	500	79.1	\pm	8.9**	80.4
	1000	75.5	\pm	8.4**	53.1
Гинкго билоба	500	87.8	\pm	5.8***	77.7
	1000	88.7	\pm	8.1***	75.8

** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ по сравнению с контрольной группой

Эмболизация с микросферами

В результате эмболизации микросферами, 19 из 24 животных из контрольной группы умерло в течение первых 24 часов и еще 3 животных умерло в течение следующих 24 часов, и только 3 животных выжило. Профилактическое лечение с Гидросмином или экстрактом Гинкго Билоба оказывает протективное действие (табл. 5 и рис. 1), с постепенным сокращением тяжести повреждения, вызванного ишемией головного мозга, и также увеличивает число выживших животных.

Положительное воздействие было статистически значимым, для трехнедельного лечения у обоих веществ, без значимых различий между ними.

Обсуждение:

Результаты, полученные в этом исследовании, четко демонстрируют тот факт, что Гидросмин обладает выраженным антигипоксическим действием, как это было показано в трёх различных экспериментальных моделях церебральной ишемии.

Антигипоксические препараты были разделены на две основные группы – те, которые действуют, главным образом, за счет увеличения притока кислорода в мозг, и те, которые, главным образом, действуют посредством изменения мозгового метаболизма. (13) Первые включают чистые вазодилататоры, и другие, которые подавляют вазоконстрикцию (14) с положительным гемореологическим воздействием (увеличение деформируемости красных клеток крови и снижение вязкости крови). (15) Вторая группа метаболизаторов - ноотропы, такие как Пирацетам, которые в дополнение к воздействию на мозговой метаболизм (16) по всей видимости, осуществляют определённое воздействие на кровообращение. (17,18) Экстракт Гинкго Билоба оказывает сосудистое и метаболическое воздействие (19).

Таблица 5. Последствия церебральной ишемии, вызванной эмболизацией микросферами у крыс. Превентивное оральное лечение (100 мг/кг/день) с Гидросмином и экстрактом Гинкго Билоба.

Группа лечения	Продолжительность лечения	Смерть в течение 24 часов	Смерть в течение 24 -28 часов	Выжившие за 48 часов
Контрольная гр.	–	19	2	3
Гидросмин*	1 неделя	8	2	2
	2 недели	8	3	3
	3 недели	9	6	7
Гинкго билоба*	1 неделя	9	1	2
	2 недели	9	2	3
	3 недели	7	4	9

* $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой

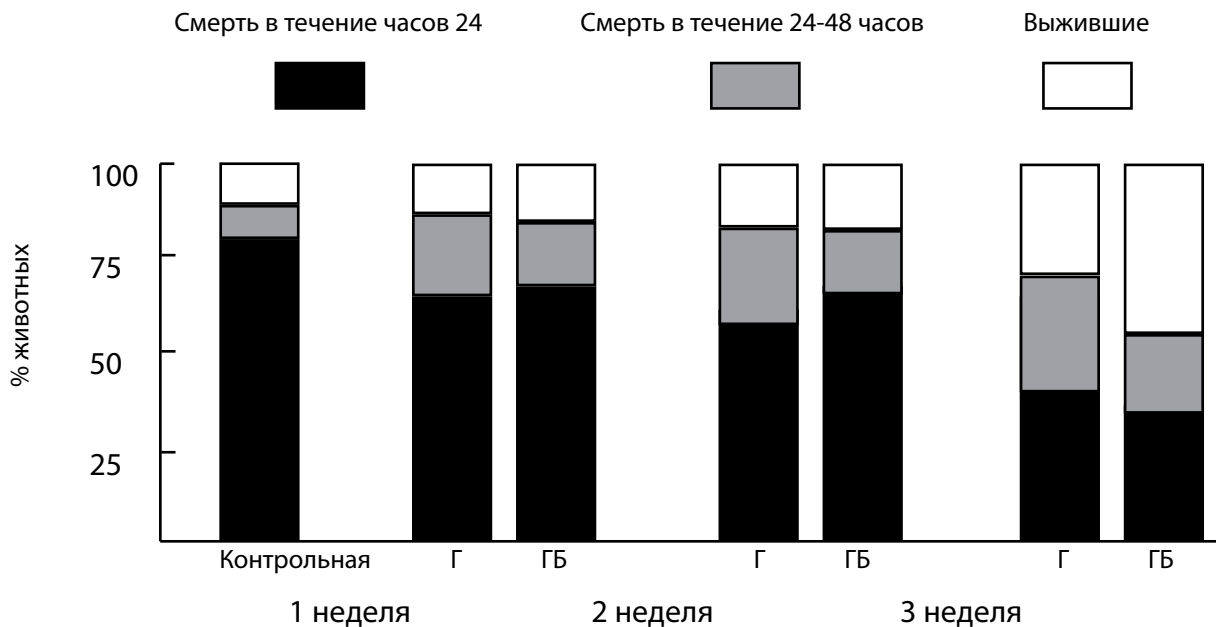


Рис. 1. Церебральная ишемия, вызванная эмболизацией микросферами у крыс. Превентивное оральное лечение (100 мг/кг/сутки) гидросмином и экстрактом гинкго билоба. Столбцы показывают процентное соотношение животных в каждой группе, основываясь на тяжести. * $p < 0.05$ по сравнению с контрольной группой

Миланова и др. (7) выполнили исследование гипоксического воздействия препаратов с различными механизмами действия, используя три различных модели ишемии головного мозга и, хотя они обнаружили определённую тенденцию к специфике для некоторых моделей, они пришли к выводу, что ни одна из них не является специфической для данной группы веществ, вследствие чего рекомендуется использовать комбинацию нескольких из них для изучения анти-гипоксического действия.

В модели аноксической гипоксии в экспериментальных условиях, используемых нами в этом исследовании, Гидросмин продемонстрировал ту же эффективность, что и экстракт Гинкго Билоба и Пирацетам. В случаях гипоксии тканей мозга, вазодилатация, вероятно, будет максимальной и препараты могут быть более эффективными, в связи с этим можно отметить, что действие, которое развивается вследствие введения Гидросмина, может улучшить микроциркуляцию, таким образом, способствуя продлению времени выживания, кроме того, Гидросмин увеличивает содержание АТФ и АТФ/АДФ соотношение в ткани головного мозга (А. Orjales, личное сообщение), т. е. оказывает определённое благотворное воздействие на обмен веществ мозга. Эти фармакологические свойства Гидросмина также могут объяснить его благотворное влияние на гемическую модель гипоксии, которая связана с тяжёлыми *metahaemoglobinemia* и нарушениями в жировом и углеводном обмене (20), и для которых была обнаружена эффективность и действенность, сходная с воздействием Пирацетама и экстракта Гинкго Билоба. Наконец, в модели ишемии головного мозга, вызванной эмболизацией микросферами, следует отметить, что, во-первых, используемые микросферы, не подвергаются биологическому разложению, и, таким образом, сосудистая блокада была постоянной. Это отличается от тромбоза или клинической эмболии, где может быть лизис с полным или частичным rekanализированием кровеносных сосудов, и, во-вторых, терапия препаратов была только превентивной и была закончена за день до начала ишемической атаки. Наши результаты, тем не менее, демонстрируют эффективность Гидросмина в снижении тяжести последствий церебральной ишемии, вызванной эмболизацией микросферами, что можно сравнить с воздействием, оказываемым экстрактом Гинкго Билоба. Это предполагает, что продолжительность лечения или повышение интенсивности лечения после наступления ишемии может оказывать ещё более благотворное влияние, что подтверждение этой гипотезы путём исследования может быть интересным.

Результаты этого исследования приводят к выводу, что Гидросмин - это препарат с церебральным антигипоксическим действием, и что в используемых экспериментальных моделях было показано, что антигипоксическое действие сопоставимо с действием Пирацетама и экстракта Гинкго Билоба, что предполагает, что Гидросмин может быть эффективным в терапии патологических состояний, связанных с церебральной гипоксией.

Список литературы

1. Orjales, A., Quintana, A., Zubiaur, L. Efecto de la Hidrosmina sobre la permeabilidad vascular y la fragilidad capilar. *Rev Farmacol Clin Exp* 1976; 3: 208.
2. Innerarity, A., Orjales, A., Quintana, A. *Efecto de la Hidrosmina sobre el tono venoso*. *Rev Farmacol Clin Exp* 1976; 3: 209.
3. Raczka, E., Quintana, A. *Efecto de la hidrosmina sobre la circulación sanguínea en la rata*. *Rev Farmacol Clin Exp* 1987; 4: 276.
4. Chsen, S. Red cell deformability and its relevance to blood flow. *Ann Rev Physiol* 1987; 49: 177-192
5. Larsen, R.G., Dupeyron, J.P., Boulu, R.G. Modele d'ischémie cérébrale expérimentale par microsphères chez le rat. Etude de l'effet de deux extraits de Ginkgo biloba et du naftidrofuryl. *Thérapie* 1978; 33: 651-660.
6. Le Poncin-Lafitte, M., Grosdemouge, Ch., Roy-Billon, C., Duterte, D., Rapin, J.R. Effects of naftidrofuryl on cerebral hemodynamic, metabolism and function after a retracted ischaemia, *Arch Int Pharmacodyn* 1982; 260:218-229.
7. Milanova, D., Nikotov, R., Nikolova, M. Study on the anti-hypoxic effect of some drugs used in the pharmacotherapy of cerebrovascular disease. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1983; 5: 607-612.
8. Scremin, A.M.E., Scremin, O.U. Phy-sostigmine-induced cerebral protection against hypoxia. *Stroke* 1979, 10:142-143,
9. Wauquier, A., Ashton, D., Clincke, G., Niemegeers, C.J.E. Anti-hypoxic effects of etomidate, thiopental and methohexital: *Arch Int Pharmacodyn* 1981, 249: 330-334,
10. Wilhjelm, B.J., Arnfred, I. Protective action of some anesthetics against anoxia. *Acta Poi Pharm* 1965; 22: 93-98
11. Yasuda, H., Shuto, S., Tsumagari, T., Nakajima, A. Protective effect of a novel imidazole derivative against cerebral anoxia. *Arch Int Pharmacodyn* 1978; 233: 136-144.
12. Snedecor, G.W., Cochran, W.G. *Métodos Estadísticos*. Compañía Editorial Continental S.A., Mexico 1971
13. Rossignol, R., Ebigwei-Ibru, M. Drugs against brain hypoxia. *Trends Pharmacol Sei* 1980; 1: 287-289.
14. Godframd, T., Towse, G., Van Nueten, J.M. Cinnarizine, a selective calcium entry blocker. *Drugs Today* 1982; 18: 27-42,
15. De Cree, J., De Cock, W., Geukens, H., De Clerck, R., Beerens, M., Verhaegen, H. The Theological effects of cinnarizine and flunarizine in normal and pathologic conditions. *Angiology* 1979; 30:505-514.
16. Nickolson, V.J., Wolthuis, O.L. Effect of the acquisition-enhancing drug piracetam on rat cerebral energy metabolism. Comparison with naftidrofuryl and methamphetamine. *Biochem Pharmacol* 1978; 25: 2241-2244
17. Nikolova, M., Tsikalova, R., Nikolov, R., Taskov, M. Simultaneous investigation of the cerebral circulation and cortical bioelectrical activity in dogs under the influence of piracetam. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1979, 1: 97-104.
18. Vlahov, V., Nikolova, M., Nikolov, R. The effect of piracetam on the local cortical cerebral blood flow in cats, *Arch Int Pharmacodyn* 1980; 243:103-110.
19. Le Poncin-Lafitte, M., Rapin, J., Rapin, J.R. Effects of Ginkgo biloba on changes induced by quantitative cerebral microembolisation in rats. *Arch Int Pharmacodyn* 1980; 243: 236-244
20. Kostyuchenkov, V.N., Farashchuk. Effect of pharmacological agents on the development of hemic hypoxia. *Farmakol Toksikol* 1982; 45: 76-79.

