

Suchilina M.I., Kuklina L.B., Minakina L.N.

**THE CONTRIBUTION OF
PHARMACOLOGY DEPARTMENT
IRKUTSK STATE MEDICAL UNIVERSITY
TO A STUDYING OF THE MEDICINAL
CORRECTION OF THE
CEREBROVASCULAR ACCIDENT IN
EXPERIMENT**

Suchilina M.I., Russian Federation, 4th year student of the Irkutsk State Medical University

Kuklina L.B., Russian Federation, candidate of medical science, Senior Teacher of Pharmacology department of the Irkutsk State Medical University

Minakina L.N., Russian Federation, associate professor, candidate of medical science, Chief of Pharmacology department of the Irkutsk State Medical University

Abstract

The article presents the results of development of pharmacological science in the Irkutsk State Medical University. It also indicates the stages of progress of researches in the field of cerebral circulation in the time of normal conditions and pathology and the methods of the medicinal correction of it.

Keywords: hypotension, cerebral ischemia, hemodynamic, receptors, perfusion.

Организованная в 1920 г. при Иркутском государственном университете кафедра фармакологии и фармхимии вела исследовательскую научную работу по нескольким направлениям. Итог составил более 160 научных публикаций, в том числе 8 монографий, 4 докторских и 12 кандидатских диссертаций. До 1972 года исследования проводились в области наркотических средств, изучения фармакологических свойств лекарственных растений Восточной Сибири, а начиная с 1972 года, основным направлением стало коррекция нарушений мозгового кровообращения.

Последнее научное направление начало интенсивно разрабатываться с 1972 года, когда кафедру возглавил профессор Усов Л.А. В те годы основной задачей терапии цереброваскулярных расстройств являлась оптимизация мозговой и общей гемодинамики, которая приводит к устранению гипоксии и отёка мозга. Однако, применявшиеся с этой целью в клинике препараты (эуфиллин, камфора и др.) не только не решали поставленных задач, но и давали различные осложнения, такие как: системная гипотензия, синдром обкрадывания и т.д. Поэтому сотрудниками кафедры велся поиск препаратов, избирательно расширяющих мозговые сосуды, не вызывая системной гипотензии, улучшающих мозговой кровоток в зоне ишемического повреждения и реологические свойства крови, а также оптимального способа и режима введения этих препаратов.

В результате установлены основные закономерности длительной микроинфузии сосудорасширяющими препаратами, что обеспечивает их контакт с сосудистой стенкой и нормализацию одного из базовых показателей мозгового кровообращения (АД, объём перфузии, потребление кислорода, рН).

Выдающимся научным трудом стала диссертация Л.А. Усова «Влияние некоторых сосудорасширяющих веществ на мозговое кровообращение», где было проведено комплексное изучение основных показателей мозговой гемодинамики (в условиях нормы и при экспериментальной патологии) под влиянием препаратов Но-шпа, галидор, хлорацизин, эуфиллин и камфора. При этом были получены следующие результаты:

- Но-шпа, галидор, хлорацизин и эуфиллин понижают тонус и сопротивление мозговых сосудов в результате прямого миотропного действия и усиливают мозговой кровоток, что коррелирует с изменениями рН и pCO_2 крови головного мозга. Все исследуемые препараты достоверно понижают содержание молочной кислоты в ткани мозга крыс (особенно галидор и Но-шпа). Снижение тонуса магистральных сосудов мозга отчасти связано со снижением системного АД.

- При внутривенном введении Но-шпы, галидора, хлорацизина, эуфиллина и камфоры в дозах, не вызывающих системной гипотензии, не происходит существенного увеличения мозгового кровотока, что обусловлено отсутствием избирательного действия этих препаратов на сосуды мозга.

- При одномоментном внутрикаротидном введении изучаемых препаратов интактным кошкам и крысам наступает достоверное повышение перфузии мозговых сосудов длительностью 1-3 мин. Наиболее сильное повышение мозгового кровотока вызывает галидор>хлорацизин>камфора>Но-шпа >эуфиллин.

- При длительном внутрикаротидном введении кошкам все исследуемые вазоактивные вещества вызывают повышение кровотока в мозге, длящееся более 15 минут. По активности препараты можно расположить в следующем порядке: хлорацизин>галидор>Но-шпа>камфора>эуфиллин. К концу инфузии реакция сосудов мозга постепенно снижается, но только с отменой препарата наступает понижение кровотока ниже фоновых величин, которое статистически несущественно.

В другой диссертационной работе **Миллера Л.Г.:** «Фармакологическая коррекция мозгового кровообращения при острой ишемии миокарда и сердечной недостаточности в эксперименте» впервые применён новый методический подход к изучению действия лекарственных средств на мозговое кровообращение, позволяющий приблизить экспериментальное исследование к клиническим условиям: проведён фармакологический анализ состояния внутричерепной и системной гемодинамики на животных с острой ишемией миокарда и с химическим повреждением сердца. Конкретизированы патогенетические механизмы нарушения мозгового кровообращения при острой ишемии миокарда: помимо снижения системной гемодинамики включаются кардио-рефлекторные и гуморальные механизмы, которые реализуются через адренергические рецепторы сердечно-сосудистой системы, в том числе и в сосудах мозга. Обнаружено, что повышение активности нейронов голубого пятна в стволе мозга при электрической стимуляции или окклюзии коронарной артерии приводит к значительному снижению мозгового кровотока.

Впервые установлено, что фармакологические средства, повышающие ГАМК-ергический контроль над нервной регуляцией церебральных сосудов (феназепам, оксибутират натрия и лития), уменьшающие активность норадренергических структур мозга (резерпин и фентоламин), стабилизирующие системную гемодинамику и повышающие функциональную устойчивость сосудов мозга (строфантин+курантил), предупреждают нарушение мозгового кровотока при острой ишемии миокарда. Блокирование β -адренорецепторов сосудов мозга индералом или стимуляция шейных симпатических нервов, в частности позвоночного нерва, углубляют нарушение мозгового кровотока при окклюзии коронарных артерий.

Показано, что действие нохлазина на мозговое кровообращение реализуется через α - и β -адренорецепторы церебральных артерий. Выявлено ранее неизвестное антиаритмическое свойство курантила, поскольку длительная инфузия его в сосуды мозга предупреждает фибрилляцию сердца при высокой перевязке коронарных артерий.

Обнаружено, что тотальная ишемия мозга, вызванная сердечной недостаточностью, приводит к ослаблению констрикторной реакции

сосудов мозга на вазопрессорные и кардиотонические вещества. В этих условиях норадреналин, строфантин и курантил повышают кровоснабжение и улучшают основные показатели метаболизма мозга. Экспериментально обоснована целесообразность интракаротидного введения курантила при церебральных ишемиях для повышения первичной концентрации его в сосудистой системе мозга.

В результате исследований было выявлено следующее:

- Острая ишемия миокарда приводит к прогрессирующему снижению мозгового кровообращения.

- При острой ишемии миокарда усиление ГАМК-ергического контроля над нервной регуляцией церебральных сосудов с помощью феназепам, оксибутирата натрия и лития или электрическая коагуляция адренергических нейронов голубого пятна, ответственных за констрикцию сосудов мозга, предупреждают снижение мозгового кровотока.

- Изучение влияния рауседила, фентоламина и нонахлазина на мозговое кровообращение показало, что они вызывают вазодилаторные или вазоконстрикторные реакции, которые реализуются через α - и β -адренорецепторы сосудов мозга.

- Установлено, что лекарственные средства, влияющие на адренорецепторы сосудов мозга, способны при острой ишемии миокарда ослабить или усилить нарушение мозгового кровотока:

а) рауседил полностью, а фентоламин и нонахлазин частично предупреждают снижение церебрального кровотока;

б) индерал, а в отдельных случаях норадреналин и мезатон ослабляют компенсаторные механизмы сосудов мозга и углубляют цереброваскулярные нарушения.

- Обнаружена способность курантила, строфантина и их комбинации курантил+строфантин сохранять постоянный уровень циркулирующей крови в головном мозге при острой ишемии миокарда, несмотря на понижение АД.

- Наблюдается определенная зависимость между исходным уровнем мозгового кровообращения и реакцией сосудов мозга на фармакологические воздействия. По сравнению с контролем, при тотальной ишемии мозга, обусловленной сердечной недостаточностью, слабее проявляется вазоконстрикторная реакция на норадреналин, мезатон и строфантин; нередко отмечается парадоксальная реакция на зуфиллин, характеризующаяся повышением тонуса и уменьшением пульсового кровенаполнения сосудов мозга.

- Строфантин у интактных животных вызывает фазное изменение мозгового кровотока: непродолжительное умеренное увеличение с последующим выраженным и длительным уменьшением, обусловленное повышением тонуса артерий мозга.

- Вазопрессорные вещества увеличивают кровообращение и напряжение кислорода в ткани мозга при сердечной недостаточности в основном за счёт повышения перфузионного давления. Норадrenalин, в отличие от мезатона, во всех случаях повышает систолический объём крови и не вызывает периферической вазоконстрикции.

- Действие сосудорасширяющих веществ на кровообращение мозга зависит от их дозы, способа введения и исходного состояния мозгового кровотока:

а) повышение дозы курантила (1 мг/кг) вызывает при сердечной недостаточности, в отличие от контроля, умеренное увеличение мозгового кровообращения. Более выраженное усиление кровотока в сосудах мозга наблюдается в условиях стабилизированного давления или при интракаротидной инфузии курантила в дозе, не изменяющей уровень артериального давления;

б) при внутривенном введении эуфиллина интактным животным наблюдается постепенное снижение мозгового кровотока. При сердечной недостаточности кровоток под влиянием эуфиллина меняется незначительно. В условиях стабилизированного давления отмечается фазное изменение мозгового кровотока: первоначальное непродолжительное увеличение с последующим длительным замедлением. Обе фазы по величине и продолжительности более выражены при сердечной недостаточности. Одной из причин снижения мозгового кровообращения является уменьшение pCO_2 в артериальной и венозной мозговой крови.

- Норадrenalин, строфантин и курантил при острой сердечной недостаточности улучшают основные показатели метаболизма мозга: повышают утилизацию кислорода мозгом, уменьшают уровень молочной кислоты, коэффициент лактат/пируват, активность лактатдегидрогеназы и улучшают кислотно-щелочное состояние крови [1, р. 3-4, 21-23].

Кроме того, были выведены следующие практические рекомендации:

- Предложена модель для получения тотальной ишемии мозга при острой сердечной недостаточности, вызванной химическим некрозом миокарда, адекватно отражающая изменения основных показателей системной гемодинамики и мозгового кровообращения при инфаркте миокарда, что позволяет рекомендовать её для предклинической оценки эффективности лекарственных средств в условиях, приближённых к клиническим.

- Раскрыта роль центральных адренергических структур мозга в нарушении церебрального кровообращения при острой ишемии миокарда позволяет рекомендовать для клинической апробации фармакологические средства, усиливающие ГАМК-ергический контроль над нервной регуляцией мозгового кровотока (транквилизаторы бензодиазепинового

ряда и производные ГАМК) и антиадренергические средства (рауседил и фентоламин), снижающие активность периферических и центральных адренергических систем мозга.

- Рекомендована оценка в клинике эффективности комбинации курантил+строфантин для профилактики и лечения цереброваскулярных нарушений в условиях острой коронарной недостаточности, поскольку указанные средства повышают функциональную устойчивость системы мозгового кровообращения к гипотензивным сдвигам АД.

- Экспериментально обоснована целесообразность лечения больных с кардиоцеребральными сосудистыми нарушениями, обусловленными шейным остеохондрозом, малотравматичным оперативным методом – резекцией позвоночного нерва, устраняющим раздражение симпатического нервного сплетения одноимённой артерии остеофитами шейных позвонков, если консервативное лечение не даёт желаемого эффекта.

- Для лечения церебральных ишемий рекомендовано применение длительной интракаротидной инфузии курантила с целью повышения первичной концентрации его в поражённом полушарии мозга. Обоснована целесообразность клинического использования интракаротидного способа введения курантила для профилактики мерцательных аритмий при инфаркте миокарда.

- В экспериментальных работах для изучения реакций регионарных сосудов на лекарственные средства рекомендуется использовать универсальный перфузионный насос, позволяющий производить аутогемоперфузию органов в различных режимах (стабилизированный объём или давление с одновременной регистрацией кровотока). Прибор надёжен в работе и может быть изготовлен в лабораторных условиях [1, р. 23-24].

Куклиной Л.Б. в диссертации «Влияние курантила и эуфиллина на мозговое кровообращение» было показано:

- В условиях эксперимента курантил вызывает расширение мозговых сосудов, проявляющееся в увеличении объёмной скорости мозгового кровотока, особенно после внутрикаротидного введения, тогда как при внутривенном введении этот эффект уменьшается за счёт снижения системного артериального давления.

- Увеличение перфузии мозга после введения курантила является результатом снижения тонуса мозговых сосудов, независимо от внутривенного или внутриартериального введения, в то время как эуфиллин вслед за кратковременным понижением перфузии мозга вызывает более длительное повышение тонуса церебральных сосудов. К тому же, курантил, повышая мозговой кровоток, не вызывает избыточную перфузию мозга и его действие не сопровождается фазой сниженного кровотока, типичной для эуфиллина. Поэтому увеличение кровотока при

действию курантила носит доброкачественный характер (с меньшим снижением pO_2 в ткани мозга) по сравнению с эуфиллином.

- Вазодилаторный эффект курантила в полной мере проявляется в условиях блокады адreno-, холино- и гистаминорецепторов. При этом курантил в высокой степени потенцирует действие экзогенного аденозина на сосуды мозга, не изменяя кислотно-щелочного равновесия в артериальной и венозной крови мозга.

- При экспериментальной окклюзии магистральных сосудов мозга курантил увеличивает суммарный мозговой кровоток, нормализует его распределение между структурами, тогда как эуфиллин углубляет диспропорцию в первую фазу и ухудшает мозговой кровоток во вторую фазу.

- Внутрикратидная инфузия, как одномоментная, так и длительная, является оптимальным вариантом применения курантила при нарушениях мозгового кровообращения [2, р. 135-136].

Научная новизна исследования заключается в том, что в его ходе было установлено:

- Курантил является не только активным коронарорасширяющим препаратом, он также оказывает благоприятное действие на мозговые сосуды: снижает тонус внутри- и внечерепных сосудов, увеличивает общий и локальный мозговой кровоток, расширяет пиальные сосуды без заметного увеличения потребления кислорода; наиболее выраженное действие препарата проявляется при его внутрикратидном введении;

- Прямое влияние курантила на мозговые сосуды реализуется через аденозин;

- Сосудорасширяющий эффект курантила существенно отличается от эффекта эуфиллина более плавным, равномерным и продолжительным действием на мозговые сосуды. В условиях локальной ишемии мозга курантил нормализует кровоток в различных его структурах (возможно, путём перераспределения крови), чего не наблюдается в действии эуфиллина.

Полученные результаты дают основание для клинического применения курантила при церебральных ишемических нарушениях, так как он выгодно отличается от эуфиллина. Кроме того, эти данные позволяют вести дальнейший поиск и внедрять в практику неврологии эффективные сосудорасширяющие средства со свойствами, близкими к свойствам курантила. Это важно, так как назначая коронарорасширяющие средства, следует учитывать их возможное влияние на мозговые сосуды (особенно в случае сочетанных поражений церебральных и коронарных сосудов). По полученным данным курантил может быть использован при мозговых ишемических состояниях ввиду того, что он понижает тонус черепных сосудов, улучшает кровообращение в ишемической зоне мозга, не увеличивая потребления кислорода и не вызывая существенного

понижения системного артериального давления. Это является полезным при спазмах сосудов мозга в условиях общей гипотензии [2, р. 7-8].

Гущин А.С. в своей работе «Влияние вазоактивных препаратов на мозговое кровообращение в условиях экспериментального субарахноидального кровоизлияния» показал, что эуфиллин, папаверин и кавинтон, несмотря на однотипность механизма действия, вызывают различные по силе и длительности изменения мозгового кровообращения в остром периоде развития экспериментального субарахноидального кровоизлияния.

Им впервые установлено, что кавинтон нормализует основные показатели церебральной гемодинамики, нарушенной вследствие кровоизлияния под оболочки мозга, а также выявлена относительная терапевтическая ценность трёх препаратов (эуфиллина, папаверина, кавинтона), намечены возможные варианты их клинического использования.

Отмеченные отличия в эффектах трёх препаратов могут служить основой выбора их для патогенетического лечения нарушений мозгового кровообращения, вызванных воздействием кровоизлияния. Расширены показания для использования кавинтона в случае субарахноидального кровоизлияния.

Полученные данные о влиянии эуфиллина, папаверина и кавинтона на мозговое кровообращение при экспериментальном субарахноидальном кровоизлиянии нашли применение в нейрососудистом отделении Иркутской городской клинической больницы для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения при ишемическом и геморрагическом инсультах, а также на кафедрах неврологии и терапии Иркутского государственного института усовершенствования врачей в лекционных курсах и практических занятиях тематических циклов «Воспалительные и сосудистые заболевания нервной системы» и «Неотложные состояния в клинике внутренних болезней»; в том числе на кафедре фармакологии Пятигорского фармацевтического института в лекционном курсе по сосудорасширяющим средствам.

Благодаря проведенным экспериментальным данным, было выявлено, что введение крови под оболочки мозга правого полушария имитирует конвексимальное субарахноидальное кровоизлияние, при котором отмечалось: уменьшение суммарного мозгового кровотока, замедление локального кровотока в коре головного мозга, ухудшение кислородного баланса на стороне поражённого и здорового полушарий с внутричерепной и артериальной гипертензией. Это произошло в результате развивающихся спазмов сосудов мягкой мозговой оболочки в месте кровоизлияния и прогрессирующего отёка мозга.

При сравнении внутривенного введения эуфиллина, папаверина и кавинтона на фоне субарахноидального кровоизлияния было получено более благоприятное действие последнего на мозговое кровообращение с одновременной нормализацией кислородного баланса в ткани мозга, а так же то, что применение эуфиллина наиболее эффективно при отёке мозга (имеющемся или угрожающем); в случае же, когда необходимо восстановить кислородный баланс в ткани мозга следует использовать папаверин и кавинтон, а при геморрагических инсультах, сопровождающихся умеренной гипертензией, целесообразно назначение кавинтона [3, р. 3-4, 12-14].

Верлан Н.В. в диссертации «Влияние трентала и фендилина на мозговое кровообращение» было показано:

- Трентал и фендинин в экспериментах на наркотизированных кошках вызывают повышение объемной скорости мозгового кровотока, что связано с дилатацией церебральных сосудов.

- Внутривенное введение трентала повышает локальный мозговой кровоток в сером веществе коры головного мозга и в гипоталамической зоне; при введении фендилина усиливается кровоток в сером и белом веществе коры, в гипоталамусе и в ретикулярной формации.

- При внутривенном введении фендинин повышает уровень напряжения O_2 в коре головного мозга на протяжении всего эксперимента (45 минут), в свою очередь, трентал вызывает фазное изменение pO_2 : первоначальное значительное увеличение в течение 30 минут с последующим умеренным снижением.

- Наиболее выраженное и длительное возрастание суммарного мозгового кровотока наблюдается при введении трентала и фендилина непосредственно в артериальное русло мозга.

Клёц О.П. в диссертации «Влияние некоторых дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов на мозговое кровообращение при острой транзиторной церебральной ишемии» исследовалось действие дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов – нимодипина, цереброкраста, этафторона на мозговое кровообращение и некоторые показатели метаболизма мозга и их оценка в качестве корректоров цереброваскулярных нарушений при острой транзиторной ишемии мозговой ткани. В результате было показано что:

- Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов при внутривенном введении бодрствующим кроликам, несмотря на снижение артериального давления, вызывают увеличение объёмной скорости общего и локального церебрального кровотока, а также напряжения кислорода в различных структурах мозга. Наиболее выраженной избирательностью действия на мозговые сосуды обладают цереброкраст и нимодипин.

- Возрастание церебрального кровотока под влиянием нимодипина, цереброкраста и этафторона обусловлено снижением сопротивления во внутричерепных сосудах. Наиболее значительный и длительный эффект дают нимодипин и цереброкраст.

- На модели острой транзиторной ишемии мозга у крыс профилактическое введение производных 1,4 – дигидропиридина вызывает менее выраженное по сравнению с контролем падение общего мозгового кровотока. В постокклюзионном периоде цереброкраст и нимодипин способствуют быстрому восстановлению церебрального кровообращения, предотвращая тем самым развитие постишемической гипоперфузии.

- Нимодипин, цереброкраст и этафторон оказывают благоприятное воздействие на метаболизм мозга во время ишемии и рециркуляции: усиливают утилизацию кислорода мозгом и уменьшают интенсивность анаэробных процессов.

- Профилактическое введение дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов предупреждает развитие отёка мозга как в период ишемии, так и во время реперфузии [4, p. 18-19].

Фелль Л.З. в диссертации «Влияние оксибутирата натрия, форидона и их комбинации на мозговое кровообращение при острой транзиторной локальной ишемии мозга» изучалось влияние блокатора кальциевых каналов форидона и аналога ГАМК – натрия оксибутирата на мозговое кровообращение и некоторые показатели метаболизма мозга в условиях острой транзиторной локальной ишемии, а также возможность их совместного применения для коррекции данной цереброваскулярной патологии. Было выявлено:

- Временная окклюзия средней мозговой артерии приводит к значительному снижению кровотока и pO_2 в зоне ишемии и пограничной зоне и менее выраженному в лобной доле и интактном полушарии. В результате этого в ишемизированной зоне отмечается значительное увеличение концентрации лактата, снижение концентрации пирувата и увеличение коэффициента лактат/пируват, а также нарастание влажности мозговой ткани. В интактном полушарии изучаемые показатели изменялись менее выражено.

- Оксибутират натрия, введённый на 30 минуте ишемии в дозе 100 мг/кг, снижает проявление феномена гипоперфузии в ишемизированной зоне в период рециркуляции, восстанавливает кровоток в интактном полушарии, а также напряжение кислорода в пограничной и лобной зонах. Препарат вызывает снижение содержания лактата и значительное повышение концентрации пирувата.

- Внутривенное введение форидона (в дозе 0,1 мг/кг) вызывает увеличение общего и локального кровотока в период ишемии в различных зонах и полное восстановление локального кровотока и pO_2 в период

реперфузии. Это приводит к нормализации окислительных процессов в ткани мозга и уменьшению отёка мозговой ткани. Более быстрый и выраженный эффект развивается при одномоментном введении.

- При острой транзиторной локальной ишемии введение форилона в меньшей дозе (0,05 мг/кг) на фоне оксибутирата натрия (100 мг/кг) в период ишемии вызывает аналогичный эффект на мозговое кровообращение, как и монотерапия форилоном в дозе 0,1 мг/кг, и более выраженное снижение системного артериального давления.

- На модели декапитационной острой полной ишемии головного мозга нейропротекторный эффект комбинации оксибутирата натрия и форилона проявляется значительно выше, чем аналогичный эффект каждого препарата [5, р. 20-21].

В данной работе впервые показано, что при острой локальной транзиторной ишемии мозга, вызванной временной окклюзией спинномозговой артерии, лечебное введение форилона способствовало полному восстановлению кровотока и напряжения кислорода в ишемизированной зоне при рециркуляции, причём при инфузионном введении этого препарата предупреждается гиперперфузия, развивающаяся в пограничной зоне после снятия лигатур. Кроме того, препарат предупреждает развитие отёка мозга, вызванного острой ишемией.

Оксибутират натрия при лечебном введении во время ишемии улучшает кровообращение ишемизированной ткани в постишемический период и в большей степени компенсирует постишемические расстройства, нормализуя окислительные процессы.

Комбинированное введение форилона и аналога ГОМК натрия оксибутирата повышает устойчивость головного мозга при его острой полной ишемии, а также – выраженное церебропротекторное действие на модели при острой локальной ишемии. Кроме того, на фоне оксибутирата натрия введение форилона вызывает выраженное снижение артериального давления, что позволяет вводить его в меньшей дозе.

Полученные данные дают основание для более широкого применения оксибутирата натрия и форилона при лечении острых преходящих нарушений мозгового кровообращения, позволяя проводить сочетанную терапию меньшими дозами [5, р. 5-6].

В последнее десятилетие XX века развивается новое направление в терапии нарушений мозгового кровообращения - нейропротекция (комплекс мероприятий, направленных на коррекцию патологических сдвигов биохимических процессов в нейронах, вызванных ишемией, а также на повышение устойчивости нейронов к ишемии). Наиболее перспективным является разработка препаратов-протекторов рецепторного действия, для которых характерны специфичность действия на организм, активность в малых дозах и высокий терапевтический

индекс. Из этой группы препаратов глубокому исследованию подверглись препараты-агонисты рецепторов аденозина.

В диссертации **Суфиановой Г.З.** «Повышение устойчивости головного мозга к острой ишемии агонистами аденозиновых рецепторов» изучалось церебропротективное действие агонистов А-рецепторов и его механизм, была выявлена возможность профилактического использования данных препаратов. Результаты:

- Создана модель острой фокальной ишемии головного мозга путём интравазальной окклюзии средней мозговой артерии с предварительной перевязкой обеих общих сонных артерий и модель ишемического повреждения спинного мозга путём интравазальной окклюзии аорты у крыс.

- Выявлено, что защита головного мозга АМФ, аденозином и его синтетическими производными реализуется через А/Р₁-рецепторы. Кроме того, при использовании малых доз А-агонистов протекция осуществляется через А₁-рецепторы, а более высоких – и через подключение к А₂-рецепторам.

- Одним из механизмов нейропротекторного эффекта А-агонистов является их гиперполяризующее действие, реализующееся в уменьшении амплитуды и задержке деполяризации нервной ткани в условиях ее повреждения.

- Применение А₁ - агониста N⁶ – циклопентиладенозина (ЦПА) в профилактическом режиме и комбинации его с нимодипином в лечебном режиме при травматическом повреждении головного мозга у крыс обеспечивает значительно более высокий нейропротекторный эффект, чем эффект каждого препарата в отдельности. Нейропротекторный вклад ЦПА превосходит таковой нимодипина. Комбинация А₁ – агонист + вазоактивный препарат потенциально обеспечивает более эффективную терапию при повреждении нервной ткани [6, р. 24-25].

Научная новизна исследования: впервые установлено и сравнительно изучено защитное действие аденозина, АМФ и других природных и синтетических производных аденозина на двух моделях глобальной ишемии головного мозга; продемонстрировано увеличение толерантности к ишемии А-агонистами на различных уровнях (головной мозг, организм в целом); показано наличие церебропротекторного действия у А-агонистов, эффект которых реализуется через А-рецепторы; установлен широкий характер защитного эффекта аденозина; охарактеризовано действие на мозговое кровообращение аденозина и его производных в дозах, оптимальных для проявления церебропротекторного эффекта [6, р. 5-6].

Минакиной Л.Н. в диссертации «Значение разных подтипов аденозиновых рецепторов для толерантности головного мозга к ишемии» проводилось изучение влияния лигандов аденозиновых рецепторов

разных типов и значение этих рецепторов для толерантности головного мозга к полной ишемии с целью выявления среди агонистов аденозиновых рецепторов эффективных нейропротекторов; при этом было показано:

- 8 агонистов аденозиновых рецепторов обладают дозозависимым и насыщенным нейропротекторным эффектом при глобальной ишемии головного мозга.

- На декапитационной модели ишемии головного мозга наибольшим нейропротекторным эффектом обладают селективные агонисты A_1 -рецепторов (N^6 – циклопентиладенозин, аминовый аналог аденозина, N^6 – циклогексиладенозин), селективные агонисты A_{2A} -рецепторов (CGS21680 и DPMA) вызывают умеренную защиту, а высокоселективный A_3 -агонист (N^6 - (3-йодобензил) аденозин – 5' – N – метилуранаид) неэффективен.

- В защитной активности A_1 -агонистов у аминового аналога аденозина преобладает центральное действие, а у N^6 – циклопентиладенозина — периферическое.

- Блокаторный анализ с помощью неселективного теофиллина и селективных A_1 -антагониста DPCPX и A_{2A} -антагонистов ZM 241385 и CSC доказывает рецепторный характер действия А-агонистов. При этом максимальный нейропротекторный эффект осуществляется через A_1 -рецепторы.

- A_1 -агонисты обладают выраженным гипотермическим действием [7, p. 18-19].

В этой работе впервые при полной глобальной ишемии головного мозга обнаружен нейропротекторный эффект CPA, CPPA, ADAC, COS 21680, DPMA и высокой дозы N^6 – Benzyl – NECA; проведено комплексное и сравнительное изучение влияния селективных A_1 -, A_{2A} -, A_3 -агонистов, аденозина и NECA при полной глобальной ишемии головного мозга; установлена независимая реализация нейропротекторного эффекта через A_1 - и A_{2A} -рецепторы; выявлено, что нейропротекторный эффект A_1 -агонистов в малых дозах обусловлен их центральным действием, в высоких дозах присоединяется периферическое действие, особенно выраженное у CPA; обнаружено, что гипотермическая толерантная стратегия, особенно гипотермия самого головного мозга, играет важную роль в механизме нейропротекторного эффекта A_1 -агонистов [7, p. 5-6].

В заключение нужно отметить, что несмотря на столь выдающиеся достижения в области лечения и профилактики нарушений мозгового кровообращения, данная группа заболеваний все еще одна из наиболее частых форм патологии, занимающая по распространенности 2-ое и по смертности 3-е место (уступая заболеваниям сердечно-сосудистой системы и онкологической патологии), а также 1-е место среди причин стойкой утраты трудоспособности населения. Поэтому проблемы

фармакотерапии нарушений мозгового кровообращения все еще актуальны, а значит, и сотрудники кафедры фармакологии ИГМУ будут продолжать интенсивно и продуктивно работать в данном направлении в помощь клиницистам, совершенствуя принципы лечения и профилактики нарушений мозгового кровообращения.

References:

- [1] Miller L.G. The pharmacological correction of cerebral circulation in the time of acute ischemia of myocardium and heart failure in experiment. 1983. pp. 3-4, 21-24.
- [2] Kuklina L.B. The influence of curantyl and eufillin on cerebral circulation. 1982. pp. 7-8, 135-136.
- [3] Guschin A.S. The influence of vasoactive drugs on cerebral circulation in conditions of experimental subarachnoidal hemorrhage. 1982. pp. 3-4, 12-14.
- [4] Klyots O.P. The influence of some dihydropyridine blockers of the calcic channels on cerebral circulation in the time of transitional crebral ischemia. 1997. pp. 18-19.
- [5] Fell L.Z. The influence of sodium oxybutirate, foridone and their combination on cerebral circulation in the time of acute transitional local ischemia of brain. 1997. pp. 5-6, 20-21.
- [6] Sufianova G.Z. The promotion of resistance of brain to the acute ischemia by the agonists of adenosine receptors. 1994. pp. 5-6, 24-25.
- [7] Minakina L.N. The value of different subtypes of adenosine receptors for the tolerance of brain to the total ischemia. 2003. pp. 5-6, 18-19.