

КАРДИОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ НООТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СИДНОКАРБ-ИНДУЦИРОВАННОГО ПСИХОЗА

Проведено исследование кардитропного действия ноотропных препаратов, применяемых в условиях экспериментального сиднокарб-индуцированного психоза у крыс. Установлено, что наиболее выраженным кардитропным эффектом в условиях экспериментального сиднокарб-индуцированного психоза обладают ноотропные препараты группы производных пирролидона (пирацетам). Нейропептиды (вазопрессин и его производные) же оказывают дополнительный кардитоксический эффект, который имеет место при изолированном применении сиднокарба, выражающийся в усугублении венозно-капиллярных застойных явлений в миокарде, а также явлениях сосудистой недостаточности и эндотелиальной альтерации.

Ключевые слова: ноотропный препарат, кардитропный эффект, сиднокарб, экспериментальный психоз.

Введение. Несколько последних десятилетий в фармакологическом арсенале средств, которые избирательно стимулируют когнитивные функции мозга, а также повышают устойчивость мозга к повреждающим факторам, доминируют ноотропные препараты (от греч. *noos* — мышление, разум; *trōpos* — стремление) [1, 2]. В эту группу включают производные пирролидина, пиридоксина, оротовой и феноксисукусной кислот, антофеина, ГАМК и ее аналоги, алкалоиды спорыньи, стимуляторы мозгового кровообращения, вещества пептидной природы. Всего к ноотропным лекарственным веществам относятся 9 групп соединений, включающих более 90 наименований. Следует заметить, что для большинства фармакологических средств ноотропное действие является лишь одним из компонентов фармакодинамики. Так, многие ГАМК-ергические препараты, наряду с ноотропным, обладают анксиолитическим, седативным, противосудорожным, миорелаксирующим, антигипоксическим и другими эффектами [3].

При формировании набора ноотропных препаратов для исследования нами учитывались многие критерии выбора, в том числе и влияние на параметры социальной памяти. Подобными свойствами обладает группа ноотропных препаратов пептидной природы, в частности производные вазопрессина. По данным группы авторов [4] вазопрессин и его производные способны улучшать процессы обучения и памяти, когнитивные способности, увеличивать сохранность энграмм условно-рефлекторной и социальной памяти. Сформированные на фоне действия вазопрессина энграммы проявляли большую устойчивость к влиянию различных амнезирующих факторов, включая белок бета-амилоида и последствия травм мозга, что автоматически делает крайне актуальным изучение сочетанных воздействий этих препаратов с другими психофармакологическими группами.

По данным различных научных источников ноотропные препараты характеризуются относительно низкой токсичностью и непоказательной статистикой побочных действий [5]. Однако, малоизвестны их эффекты при совокупном воздействии с психотропными препаратами других фармакологических групп, например, сиднокарба, применяемых для коррекции астенических и других гипоземotionalных состояний, связанных с недостаточностью психофункции мозга. Особенно интересен спектр кардиоэффектов ноотропов производных вазопрессина при сочетанном применении с сиднокарбом, учитывая выраженную кардитоксичность последнего при подостром его введении в экспериментальных условиях.

Цель. Изучить кардитропные эффекты пирацетама и производных вазопрессина при сочетанном их применении с сиднокарбом в эксперименте.

Материал и методы. Экспериментальный психоз моделировали у крыс линии Вистар (n=96) путем внутрижелудочного введения сиднокарба в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки на протяжении 14 дней. Для коррекции явлений психоза внутрибрюшинно через 15-20 минут после последнего применения сиднокарба вводили: пирацетам (500 мг/кг), аргинин-вазопрессин (АВП) (1мкг/кг), 2-глицин-дезглицинамид-аргинин-вазопрессин (2Г-ДГА-АВП) (20 мкг/кг). Препараты вводили в дозах, которые у лабораторных животных оказывали существенное влияние на условно-рефлекторную деятельность и память. Животным контрольной группы вводили изотонический раствор хлористого натрия в дозе 1мл/кг.

Пептиды для исследований были предоставлены доктором химических наук О.С. Папсуевичем (Институт органической химии, Латвия, Рига).

Вес крыс был в среднем 160-180 г. Животные содержались в стандартных условиях, на стандартном пищевом рационе.

Забор и обработку материала проводили по стандартной процедуре. В качестве фиксатора применяли 7% забуференный формалин (рН=7,3). Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином-эозином, по-Малори-Слинченко, по-Мак-Манусу (Шик-реакция). Оценивали состояние сосудистого, мышечного и соединительнотканного компонентов миокарда. С помощью окуляр-микрометра измеряли диаметр артерий, вен, капилляров (в мкм). Об изменении энергетического метаболизма кардиомиоцитов судили по степени выраженности Шик-реакции.

Для дифференциальной диагностики изменений, вызванных психотропным препаратом, и признаков кардиотропного влияния ноотропов, в качестве группы контроля мы использовали животных, которым вводился только сиднокарб без коррекции.

Результаты и их обсуждение. Действие вазопрессина и его производных на сосуды, в том числе коронарные, реализуется путем стимуляции V₁-рецепторов, локализованных на мембране эндотелиальных и гладкомышечных клеток, через вторичных посредников (инозитол-3-фосфат и кальций-кальмодулин), и характеризуется сужением сосудов и повышением, как следствие, системного давления. Нулевая гипотеза, которая была сформулирована в начале эксперимента, состояла в том, что препараты группы вазопрессина нивелируют эффекты сиднокарба, введением которого моделировали психоз. Эти эффекты, как выяснилось, заключаются в изменениях стенки коронарных сосудов и структур обеспечения микроциркуляции миокарда в виде повышения сосудистой проницаемости вследствие длительной искусственной норадренергической стимуляции, что приводит к нарастанию потребности сердечной мышцы в кислороде и вызывает рефлекторную вазодилатацию с увеличением их диаметра и относительного объема коронарного русла.

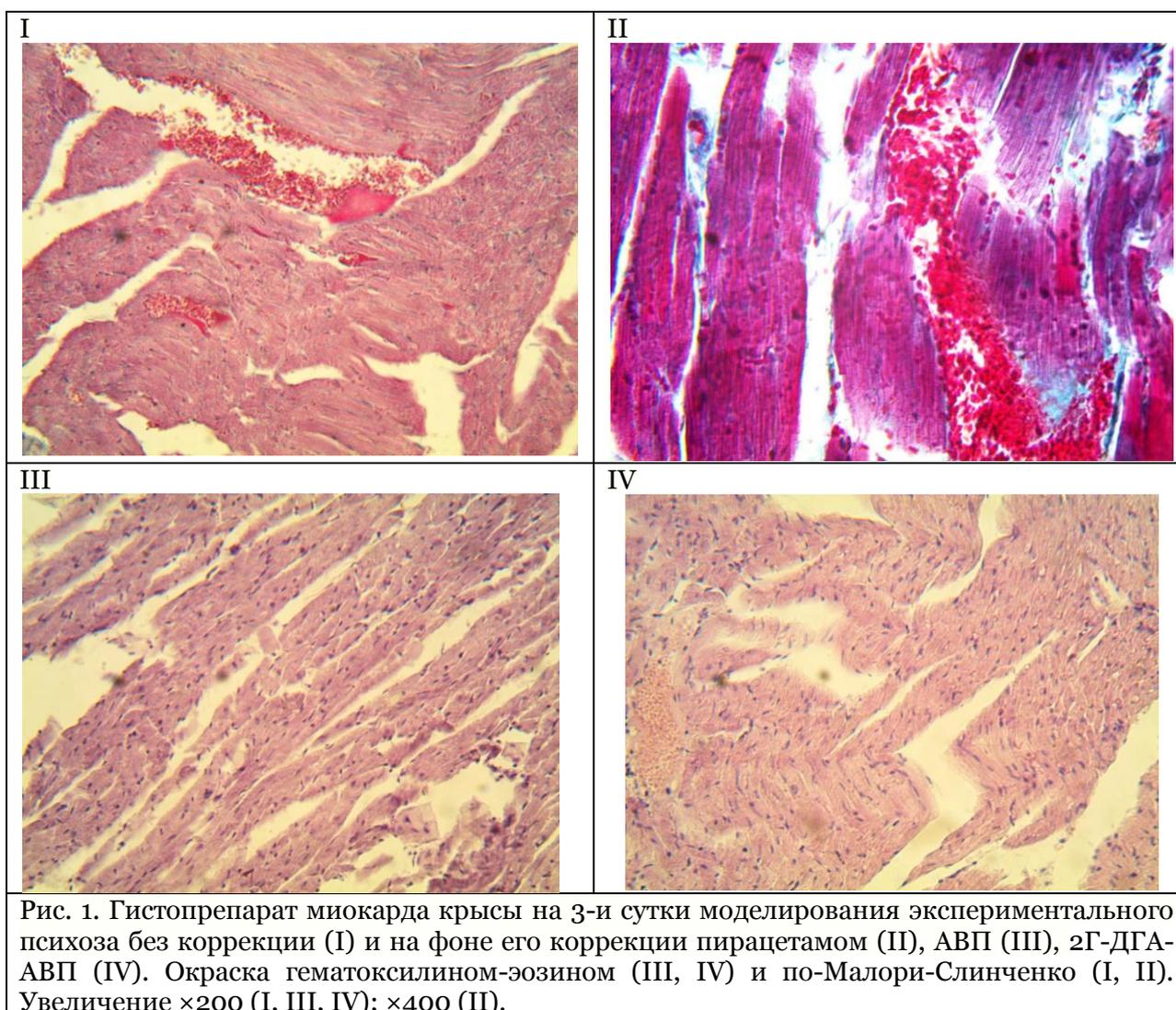
Так, в контрольной группе животных, у которых подострое введение сиднокарба на протяжении 14 суток не сопровождалось фармакологической коррекцией на разных этапах эксперимента, наблюдалось усиление степени выраженности сосудистых проявлений, а также ультраструктурными изменениями морфологии кардиомиоцитов, вызванных вторичными альтеративными процессами. Через трое суток после начала введения сиднокарба наблюдали вазодилатацию в микроциркуляторном отделе, которая, однако, не сопровождалась морфологическими изменениями ишемического характера. Ближе к 7-м суткам наблюдали выраженное увеличение относительного объема капилляров, что сопровождалось изменением ультраструктуры кардиомиоцитов в виде накопления зерен гликогена в околоядерной зоне преимущественного большинства сократительных кардиомиоцитов (резко позитивная шик-реакция). Кроме того, имела место негативная динамика относительного объема миофибрилярного аппарата, что выражалось в снижении степени оксифилии; в это же время миофибриллы периферических зон сохраняли степень оксифилии и ультраструктуру.

Через 14 суток после начала введения сиднокарба имело место выраженное расширение диаметра капилляров в некоторых участках с появлением эффекта разволокнения миокарда в целом. При этом сохранялась тенденция нарастания дефицита макроэргов и угнетения репарационных процессов, связанных с нарушением синтеза сократительных белков.

Описанные выше кардиотропные эффекты длительного периферического симпатомиметического действия, главным патогенетическим звеном которых было

увеличение проницаемости миокардиальных сосудов и гипергидратация миокарда, необходимо корректировать путем активации процессов дренирования сердечной мышечной ткани, что может быть достигнуто с помощью диуретиков. Однако, как правило, при решении вопроса фармакологического корригирования психотических расстройств *in vivo*, в том числе и ноотропными препаратами, во главу угла ставятся психо-социальные ожидания, что, на наш взгляд, должно подкрепляться и сомато-прогностическими соображениями.

В рамках эксперимента были протестированы две группы ноотропных препаратов – производные пирролидона (пирацетам) и группа нейропептидов (вазопрессин и его производные). На 3-и сутки после начала моделирования психоза коррекция вазотропных эффектов пирацетамом имела незначительный эффект, что проявлялось в сохранении сиднокарб-индуцированной вазодилатации с явлениями невыраженного гемостаза (рис. 1.И). На 7-е сутки наблюдалась положительная динамика параметров, отражающих трофические процессы, с уменьшением диаметра мелких сосудов, улучшением реологических свойств крови и отсутствием изменений хромофильности кардиомиоцитов, как это наблюдалось в группе контроля. 14-е сутки эксперимента характеризовались наличием достоверного кардиотропного эффекта пирацетама, проявляющегося в уменьшении застойных явлений (рис. 2.И) в сосудах коронарного русла, снижении признаков интравазального и перивазального отека в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$) (рис. 2.И).



Применение с целью коррекции психотических расстройств препарата группы нейропептидов - АВП, наблюдали следующие характеристики сосудисто-тканевых взаимоотношений в миокарде. На 3-и сутки подострого введения сиднокарба в миокарде

крыс контрольной и экспериментальной групп присутствовали достоверно подобные изменения диаметра капилляров, а также сосудов коронарного русла (рис. 1.ІІІ). Заметные отличия параметров наблюдались на 7-е сутки ($p < 0,05$ в сравнении с предыдущим сроком), которые характеризовались снижением диаметра как капилляров, так и крупных сосудов; явления отека мышечной ткани имели тенденцию к снижению, что отражалось в менее выраженном изменении хромфильности мышечных клеток, которое наблюдалось в условиях отсутствия коррекции психотических расстройств. Однако на 14 сутки экспериментального психоза имело место явное усугубление явлений вазопатии, выражающееся в значительной гипергидратации и расслоении мышечной оболочки сердца (рис. 2.ІІІ), отеке стенок сосудов, локальном повреждении эндотелия.

Применение 2Г-ДГА-АВР – препарата группы нейропептидных ноотропов – на всех этапах экспериментального психоза вызвало изменения, сходные с описанными выше. Так, на 3 сутки мы не наблюдали эффективного влияния 2Г-ДГА-АВР на явления кардиотоксической направленности, вызванные введением сиднокарба (рис. 1.ІV). Частично эти изменения нивелировались ближе к 7-м суткам эксперимента, проявляясь снижением степени гидратации сердечной ткани и стенок коронарных сосудов со снижением степени проявления ишемии ткани. К 14-м же суткам явления капиллярно-венозного застоя и гипергидратации ткани сердечной мышцы нарастали (рис. 2.ІV), превышая даже параметры, определяемые в контрольной группе ($p < 0,05$).

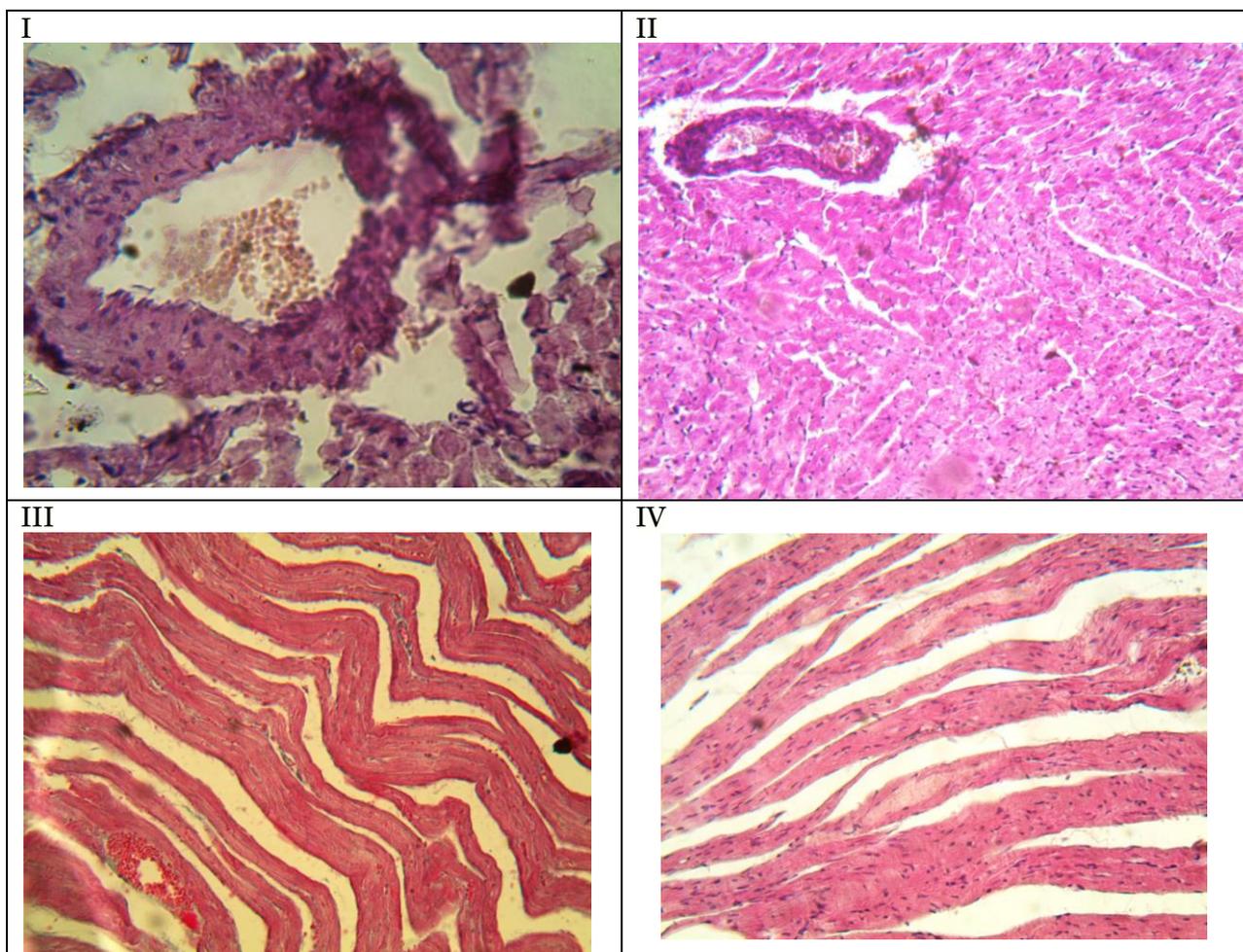


Рис. 2. Гистопрепарат миокарда крысы на 14-е сутки моделирования экспериментального психоза без коррекции (I) и на фоне его коррекции пирацетамом (II), АВР (III), 2Г-ДГА-АВР (IV). Окраска гематоксилином-эозином (III, IV) и по-Малори-Слинченко (I, II). Увеличение $\times 200$ (II, III, IV); $\times 400$ (I).

Оценивая кардиотропные эффекты, оказываемые препаратами из различных групп ноотропных средств, широко применяемых для коррекции сосудистых расстройств, следует отметить, что вазопрессин и его производные оказывают кардиотоксический

эффект при сочетанном их применении с психостимулирующими препаратами, что проявляется в увеличении степени застойных явлений и гипергидратации миокарда, в сравнении с группой контроля, присутствии признаков не только вазопатии, но и эндотелиальной альтерации. Перечисленное выше не относится к пирацетаму, который нивелировал явления венозно-капиллярного застоя в миокарде и выраженных метаболических нарушений в кардиомиоцитах, связанных с процессами репарации и энергосинтеза.

Выводы. Таким образом, наиболее выраженным кардиотропным эффектом в условиях экспериментального сиднокарб-индуцированного психоза обладают ноотропные препараты группы производных пирролидона (пирацетам). Нейропептиды (вазопрессин и его производные) же оказывают дополнительный кардиотоксический эффект, который имеет место при изолированном применении сиднокарба, выражающийся в усугублении венозно-капиллярных явлений застоя в миокарде, а также явлениях сосудистой недостаточности и эндотелиальной альтерации.

Литература

1. Воробьева О.В. Ноотропные препараты – новые возможности известных лекарств / О. В. Воробьева // *Consilium Medicum (Ревматология и неврология)*. – 2008. – Т. 10. – № 2. – С. 7–11.
2. Довгун С.С. Частота применения и структура назначения ноотропных препаратов при лечении острого нарушения мозгового кровообращения / С.С. Довгун, М.А. Демидова // *Современные проблемы науки и образования*. – 2012. – № 3. – С. 23-26.
3. Бурчинский С.Г. Анксиолитики в кардиологической практике / С.Г. Бурчинский // *Медицинская газета «Здоровая Украина»*. – 2008. - №11–1. – С. 30–31.
4. Drozdov A.L. The participation of the neurospecific proteins in processes of learning and forming of conditioned reflex memory / A.L.Drozdov, V.I. Chornaya // *Abstr. Conf. Univer. Curie-Sclodowska, Lublin*. – 2004. – Vol. XVII, № 2. – P. 265-268.
5. Ярош А.К. Современные ноотропные средства и особенности их клинической фармакологии / А.К. Ярош // *Клінічна фармакологія*. – 2002. - № 12. – С. 7-18.

CARDIOTROPIC EFFECTS OF NOOTROPICS IN EXPERIMENTAL SYDNOCARB-INDUCED PSYCHOSIS

6.

The study of cardiotropic effects of nootropic drugs was used in experimental sidnokarb-induced psychosis in rats. Found that the most pronounced cardiotropic effect in experimental sidnokarb-induced psychosis have nootropics of group pyrrolidone derivatives (piracetam). Neuropeptides (vasopressin and its derivatives) contrariwise provides additional cardiotoxic effect that have had sidnokarb only, expressed in exacerbating venous-capillary effects in the myocardium, as well as vascular insufficiency and endothelial alterations.

Keywords: nootropic drugs, cardiotropic effect, sidnokarb, experimental psychosis.