

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.125.41>

**ВЛИЯНИЯ КОРТЕКСИНА, ВАЛСАРТАНА, ПЕРИНДОПРИЛА И РАМИПРИЛА НА ИЗМЕНЕНИЯ
ОБЪЁМНОЙ СКОРОСТИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА В ПОСТИШЕМИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ**

Научная статья

Арльт А.В.^{1,*}

¹ORCID : 0000-0001-5721-0613;

¹Волгоградский Государственный Медицинский университет, Пятигорск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (arlt_av[at]bk.ru)

Аннотация

Ишемические поражения сердечно-сосудистой системы – актуальная проблема современной медицины. Профилактика и лечение ишемических поражений сердца и мозга являются актуальной задачей на современном этапе. С целью предупреждения инфарктов и инсультов на современном этапе в практической медицине имеется ряд лекарственных препаратов, способствующих предотвращению сердечно-сосудистых катастроф. Однако с каждым днем ведется работа по синтезу и изучению новых веществ природного и синтетического происхождения, стабилизирующих и способствующих сохранению полноценной работы сердечно-сосудистой системы. В клинической практике известно, что высокое артериальное давление в совокупности со стрессорным фактором [1] является мощным фактором риска и неблагоприятными последствиями для больного. Поэтому сдерживание высоких цифр артериального давления — одна из перспективных задач практических клиницистов. Влияние антигипертензивных препаратов на изменения в кровоснабжении мозга представляет актуальную проблему, особенно это важно в периоды транзиторных ишемических атак, периоде инсульта и постисшемическом периоде.

Ключевые слова: эксперимент, лабораторные животные, артериальное давление, мозговое кровообращение.

**THE EFFECTS OF CORTEXIN, VALSARTAN, PERINDOPRIL, AND RAMIPRIL ON CHANGES IN CEREBRAL
BLOOD FLOW VOLUME RATE IN THE POSTISCHEMIC PERIOD**

Research article

Arlt A.V.^{1,*}

¹ORCID : 0000-0001-5721-0613;

¹Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russian Federation

* Corresponding author (arlt_av[at]bk.ru)

Abstract

Ischemic lesions of the cardiovascular system are a relevant problem of modern medicine. Prevention and treatment of ischemic lesions of the cardiac and cerebral systems is an urgent task at the present stage. In order to prevent heart attacks and strokes at the present stage in the practical medicine there are a number of drugs that contribute to the prevention of cardiovascular accidents. However, the work on synthesis and research of new compounds of natural and synthetic origin, which stabilize and promote the maintenance of the full performance of the cardiovascular system, is being carried out every day. It is known in clinical practice that high blood pressure in combination with a stressor factor [1] is a powerful risk factor and adverse consequences for the patient. Therefore, the suppression of high blood pressure levels is one of the promising tasks of practical clinical specialists. The effect of antihypertensive drugs on changes in the blood supply to the brain is a relevant problem, especially important in the periods of transient ischemic attacks, the period of stroke and postischemic period.

Keywords: experiment, laboratory animals, blood pressure, cerebral circulation.

Введение

При ишемических поражениях мозга широко применяют лекарственные средства специфической терапии, влияющие на различные звенья патогенеза при конкретной патологической ситуации. Достаточно сложным для терапии и реабилитации у пациентов является постисшемический период. На современном этапе предполагается не столько тенденция к вазодилатации или констрикции сосудов, сколько влияние на восстановление процессов метаболизма в мозге [2], [12]. Кортексин – пептидный по своей структуре препарат, демонстрирующий нейрометаболические, антиоксидантные и антигипоксические воздействия, с широким нейрометаболическим действием. Известно, что под влиянием кортексина происходит усиление продуктивности метаболизма аминокислот (возбуждающего и тормозного характера), серотонина и допамина; ГАМК–ергическое влияние, что проявляется уменьшением степени пароксизмальной намеренности мозга. Кортексин сдерживает также формирование свободных радикалов, что отражается в конечном итоге прогрессированию метаболизма в мозге. Кортексин отличается многофункциональным, тканеспецифическим влиянием на головной мозг, что отражается в нормализации метаболизма, нейропротекции, нейрофункциональной модуляции, динамичности нейротрофики. Кортексин усиливает продуктивность энергетического метаболизма клеток мозга, стимулирует внутриклеточный биосинтез белка. [2], [3], [4]. Кортексин усиливает процессы репарации в головном мозге. Периндоприл – препарат, обладающий гипотензивным, вазодилатирующим, кардиопротективным, натрийуретическим действиями. Действенный метаболит периндоприлат (содержащий карбоксиалкильную группу) в организме принимает участие с атомом цинка в молекуле

ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Инактивируя АПФ в плазме, эндотелия сосудистой стенки, и предположительно, в клетках почечных клубочков и канальцев, ткани легких, сердца, надпочечников и мозга, снижает в крови и тканях величину ангиотензина II, уменьшает продукцию и освобождение альдостерона из надпочечников, сдерживает выход норадреналина из окончаний симпатических нервных волокон и формирование эндотелина в сосудистой стенке. Истощение пред- и постнагрузки на миокард одновременно сопровождается артериальной и венозной вазодилатацией, уменьшением конечного диастолического давления в желудочках сердца, постепенному понижению ЧСС, интенсивности сердечного выброса. Под воздействием препарата наблюдается повышение активности калликреин-кининовой системы, стабилизация показателя брадикинина, вазодилаторных ПГЕ₂, предсердного натрийуретического пептида, эндотелинзависимого релаксирующего показателя. Периндоприл уменьшает вазоконстрикторные (адренергические) эффекты на сосуды, предотвращает отсрочку натрия в организме, повышает диурез. Также препарат выражает антиоксидантные параметры, притормаживает течение привыкания к нитратам и потенцирует их вазодилатирующий эффект.

Рамиприл – препарат с гипотензивным, кардиопротекторным действием. Действенно-активный метаболит - рамиприлат - угнетает активность АПФ более интенсивно, чем рамиприл. Рамиприл ингибирует АПФ, вследствие чего (без участия активности ренина плазмы) формируется гипотензивный эффект без компенсаторного повышения ЧСС. Угнетение активности АПФ понижает показатель ангиотензина II, и снижает секрецию альдостерона. В итоге уменьшается концентрация ангиотензина II, за счет ликвидации отрицательной обратной связи, осуществляется повышение активности ренина плазмы. Рамиприл влияет на АПФ, непосредственно находящегося в крови и тканях, а также в сосудистой стенке. При хроническом применении рамиприл вызывает уменьшение течения гипертрофии миокарда у пациентов с высоким артериальным давлением [5].

Снижая темп нарушения ритма при реперфузии сердечной мышцы рамиприл, стимулирует кровоснабжение ишемии мышцы сердца, тормозит разрушение брадикинина и повышает формирование оксида азота (NO) в эндотелии. Конкурентным блокаторм рецепторов ангиотензина II (подтипа AT₁) является валсартан. Препарат подавляет все опосредованные через AT₁ рецепторы эффекты ангиотензина II, а именно вазоконстрикцию и секрецию альдостерона. Происходит уменьшение гипертрофии миокарда у больных артериальной гипертензией.

Цель исследования

Оценка церебропротекторной активности кортексина, валсартана, периндоприла и рамиприла, изучение преобразования темпа мозгового кровотока, артериального давления и сопротивления сосудов мозга у животных в эксперименте.

Материал и методы исследования

Исследование проводили на белых крысах линии Wistar (в наркотизированном состоянии), массой 230–250 г. Все манипуляции с животными осуществлялись в соответствии с правилами международными этики и порядками действий с лабораторными животными [6]. Наркоз лабораторным крысам вызывали с помощью тиопентала натрия, (35 мг/кг массы тела, в/б). Скорость мозгового кровотока (объемную) регистрировали методом водородного клиренса в стоке венозных синусов при искусственной вентиляции легких. Исследуемые препараты - кортексин, периндоприл, рамиприл вводили в/б, за 60 минут до начала проведения эксперимента в дозах 1,0 мг/кг, валсартан в дозе 10,0 мг/кг. В качестве препарата сравнения был выбран кортексин. Контрольной группе животных вводили эквивалентный объем физиологического раствора. Показатели статистических расчётов экспериментов приводились с учетом критерия Стьюдента и компьютерного пакета BIOSTAT [7].

Обсуждение результатов исследования

Под влиянием периндоприла, валсартана и рамиприла с 30 мин эксперимента наблюдали повышение скорости мозгового кровотока достоверное по отношению к контрольным опытам и у рамиприла достоверно по отношению к препарату сравнения – кортексину (на 30 и 45 минутах). Из таблицы 1 отмечаем снижение уровня скорости мозгового кровотока с 15 минуты до финала эксперимента в среднем на 40%, что вызвано ишемией мозга. Совокупность ишемического и гипоксического факторов в мозге вызывает падение скорости мозгового кровотока.

Таблица 1 - Динамика изменений объемной скорости мозгового кровотока (ОСМК) у белых крыс при введении (1мл, в/б) кортексина, периндоприла, валсартана, рамиприла (M±m, n=8, D%) в сравнении с контрольными опытами (мл/100г/мин) после ишемии мозга

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.125.41.1>

Время после введения	Контроль (физ.р-р) 1 мл в/б	Кортексин ОСМК мл/100г/мин 1 мг/кг	Периндоприл ОСМК мл/100г/мин 1 мг/кг	Валсартан ОСМК мл/100г/мин 10 мг/кг	Рамиприл ОСМК мл/100г/мин 1 мг/кг
Исход	150,3 ±17,7	67,4 ± 4,9	92,7 ± 2,1	88,3 ± 4,9	76,5 ± 5,8
5 мин	+17,6 ± 6,5	-4,4 ± 5,6	-11,5 ± 10,9	+13,8 ± 6,9*	+13,5 ± 8,4*#
15 мин	-34,5 ±13,8	+2,3± 6,9*	-14,5 ± 8,4*	-0,5 ± 7,4*	+15,7 ± 7,2*#
30 мин	-47,3± 7,2	+6,0 ± 5,0*	+19,2 ± 3,4*	+4,3 ± 7,8*	+17,7 ± 2,6*#
45 мин	-42,8 ± 7,4	+5,2 ± 5,7*	+5,1 ± 2,7*	+2,6± 7,4*	+19,6±2,1*#
60 мин	-47,3± 7,4	+12,9 ± 9,0*	+9,2 ± 5,2*	+8,9 ± 8,0*	+17,1 ± 8,7*

Примечание: * - достоверно относительно контрольных значений; $p < 0,05$; # - достоверно относительно препарата сравнения (кортексин); $p < 0,05$

Приведенные данные показывают об оптимизации скорости мозгового кровотока под влиянием изучаемых препаратов (наиболее значимое увеличение параметров ОСМК отмечено у рамиприла в дозе 1 мг/кг) в постишемическом периоде. Так в постишемическом периоде с 15 минуты наблюдается повышение скорости мозгового кровотока (+13,5±8,4). Положительная динамика сохраняется до конца экспериментального исследования. Характерно что полученные данные достоверны к исходным значениям, и данным препарата сравнения – кортексин, что имеет важное значение при таких патологических состояниях, как - ГБ и ИБС. Известно, что основополагающее направление сосудистой структуры головного мозга сохранение стабильности гемодинамического и биохимического равновесия при всевозможных патологических ситуациях, что решает тяжелую ультраструктурную основу развития саморегуляции мозгового кровообращения [8], [9], [10].

Сравнительная характеристика влияния кортексина, валсартана, периндоприла и рамиприла на изменения системного артериального давления (в постишемическом периоде)

Таблица 2 - Динамика изменений системного артериального давления (САД) у белых крыс при введении (1 мл, в/б) кортексина, периндоприла, валсартана и рамиприла ($M \pm m$, $n=8$, D%) в сравнении с контрольными опытами (мм рт.ст.) после ишемии мозга

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.125.41.2>

Время после введения	Контроль (физ.р-р) 1 мл в/б	Кортексин САД мм рт.ст. 1 мг/кг	Периндоприл САД мм рт.ст. 1 мг/кг	Валсартан САД мм рт.ст. 10 мг/кг	Рамиприл САД мм рт.ст. 1 мг/кг
Исход	104,3 ± 4,3	93,6 ± 2,7	93,7 ± 3,3	90,5 ± 6,4	93,1 ± 3,1
5 мин	-3,5 ± 5,1	2,0 ± 3,4	-8,6 ± 4,9	2,2 ± 5,6	0,2 ± 6,4*
15 мин	-21,8 ± 4,0	-2,5 ± 1,9*	-11,3 ± 3,1*#	-4,0 ± 4,3*	-5,6 ± 3,9*
30 мин	-26,9 ± 3,5	-1,8 ± 1,6*	-9,1 ± 3,7*#	-5,0 ± 4,2*	-4,5 ± 4,2*
45 мин	-30,4 ± 4,2	-5,2 ± 1,6*	-9,8 ± 3,2*	-6,2 ± 4,4*	-6,8 ± 2,7*
60 мин	-32,1 ± 4,5	-5,1 ± 2,1*	-11,0 ± 2,8*	-7,2 ± 3,8*	-6,7 ± 3,5*

Примечание: * - достоверно относительно контрольных значений, $p < 0,05$; # - достоверно относительно препарата сравнения (кортексин); $p < 0,05$

Результаты исследований показывают, что препарат рамиприл, наряду с повышением уровня мозгового кровотока, незначительно мягко, снижает значения артериального давления.

В контрольной серии заметно стабильное падение уровня артериального давления (к 60-й минуте составило - 32,1±4,5). Исследуемые препараты незначительно влияют на уменьшение артериального давления и полученные данные достоверны по отношению к контрольной группе.

Сравнительная характеристика влияния кортексина, валсартана, периндоприла и рамиприла на изменения сопротивления сосудов мозга (в постишемическом периоде) представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Динамика изменений сопротивления сосудов мозга (ССМ) у белых крыс при введении (1 мл, в/б) кортексина, периндоприла, валсартана и рамиприла ($M \pm m$, $n=8$, D%) в сравнении с контрольными опытами (мл рт.ст./100г/мин) после ишемии мозга

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.125.41.3>

Время после введения	Контроль (физ.р-р) 1 мл в/б	Кортексин ССМ мм рт.ст./100г/мин 1 мг/кг	Периндоприл ССМ мм рт.ст./100г/мин 1 мг/кг	Валсартан ССМ мм рт.ст./100г/мин 10 мг/кг	Рамиприл ССМ мм рт.ст./100г/мин 1 мг/кг
Исход	0,76 ± 0,1*	1,4 ± 0,1*	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,1*	1,2 ± 0,8
5 мин	0,43 ± 7,2	8,7 ± 6,1	-7,5 ± 1,1\$	-8,2 ± 7,5	2,8 ± 4,6\$
15 мин	65,2 ± 5,2	-2,2 ± 5,8\$	-8,2 ± 5,6\$	1,2 ± 1,1\$	-9,9 ± 9,5\$
30 мин	60,1 ± 3,1	-6,1 ± 3,8\$	-17,3 ± 1,2\$	-6,4 ± 6,7\$	-2,0 ± 6,0\$
45 мин	40,2 ± 2,6	-8,2 ± 4,7\$	-4,4 ± 2,4\$	-4,8 ± 6,3\$	-7,5 ± 2,4\$
60 мин	47,1 ± 9,7	-13,1 ± 5,4*\$	-9,3 ± 3,4\$	-11,1 ± 8,5\$	-8,4 ± 3,3\$

Примечание: * - достоверно относительно контрольных значений, $p < 0,05$; \$ - достоверно относительно препарата сравнения (кортексин), $p < 0,05$

Заключение

Проведенные исследования показывают практически идентичные показатели в отношении значений ОСМК, САД и ССМ у препарата рамиприл в сравнении с кортексином. Значимым эффектом является:

1-повышение объёмной скорости мозгового кровотока более выраженное у рамиприла;

2- снижение АД (наиболее значимо у периндоприла);

3-снижение сопротивления сосудов у всех исследуемых препаратов по сравнению с группой контрольной серии.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Малюкова Т.И. Реакция сердечно-сосудистой системы на стрессовые воздействия / Т.И. Малюкова // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – С. 195-206.
2. Верещагин Е.И. Современные возможности нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травме (обзор литературы) / Е.И. Верещагин // Журнал интенсивной терапии. – 2006. – № 3. – С. 3-28.
3. Пруидзе Е.А. Эффективность кортексина при фармакотерапии больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью / Е.А. Пруидзе, Т.А. Прокаева, М.П. Рябов и др. // Вестник Бурятского государственного университета. – 2014. – С. 71-75.
4. Касатова Т.Б. Обоснование выбора рациональных гипотензивных препаратов в терапии АГ: кому отдать предпочтение / Т.Б. Касатова, А.В. Шипилов, Н.В. Малышева // РМЖ. Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. Избранные лекции для семейных врачей. – 2010. – № 30. – С. 1870-1874.
5. Оганезова Л.Г. Рамиприл в лечении артериальной гипертензии / Л.Г. Оганезова // РМЖ. – 2012. – № 5. – С. 232.
6. Percy du Cert N.P. ARRIVE 2.0 Guidelines: Updated guidelines for animal research reporting / N.P. Percy du Cert, V. Hurst, K. Lidster et al. // Biology Plos. – 2020. – Vol. 18. – № 7. – P.3000410.
7. Макарова Н.В. Статистический анализ медико-биологических данных с использованием пакетов статистических программ Statistica, SPSS, NCSS, SYSTAT / Н.В. Макарова. – СПб.: Политехника-сервис. – 2012. – 178 с.
8. Федин А.И. Состояние ауторегуляции мозгового кровотока / А.И. Федин, М.Р. Кузнецов, Н.Ф. Берестень и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 1(111). – С. 68-73.
9. Katsogridakis E. Random perturbations of arterial blood pressure for the assessment of dynamic cerebral autoregulation / E. Katsogridakis et al. // Physiol meas. – 2012. – Vol. 33 (2). – P. 103–116.
10. Gommer E.D. Dynamic cerebral autoregulation: different signal processing methods without influence on results and reproducibility / E.D. Gommer et al. // Med. biol. Eng. comput. – 2010. – Vol. 48 (12). – P. 1243–1250.
11. Мельник С.Н. Влияние физической и умственной нагрузки на состояние центральной и мозговой гемодинамики молодых людей в зависимости от типа кровообращения и церебральной микроциркуляции / С.Н. Мельник, В.А. Мельник, Е.С. Сукач и др. // Человек и его здоровье. – 2016. – № 1. – С. 117–123.
12. Глушанко В.С. Анализ проблемы распространённости модифицируемых факторов риска развития болезней системы кровообращения (обзорная статья) / В.С. Глушанко, Л.И. Орехова // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – № 2. – С. 363-380.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Maljukova T.I. Reakcija serdechno-sosudistoj sistemy na stressovye vozdeystviya [Reaction of the cardiovascular system to stressful effects] / T.I. Maljukova // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. – 2020. – № 6. – P. 195-206. [in Russian]
2. Vereshhagin E.I. Sovremennye vozmozhnosti nejroprotekcii pri ostryh narushenijah mozgovogo krovoobrashhenija i cherepno-mozgovoj travme (obzor literatury) [Modern possibilities of neuroprotection in acute disorders of cerebral circulation and traumatic brain injury (literature review)] / E.I. Vereshhagin // Zhurnal intencivnoj terapii [Journal of Intensive therapy]. – 2006. – № 3. – P. 3-28. [in Russian]
3. Pruidze E.A. Jeffektivnost' korteksina pri farmakoterapii bol'nyh s hronicheskoy cerebrovaskuljarnoj nedostatochnost'ju [Efficacy of cortexin in pharmacotherapy of patients with chronic cerebrovascular insufficiency] / E.A. Pruidze, T.A. Prokaeva, M.P. Rjabov et al. // Vestnik Burjatskogo gosudarstvennogo universiteta [Bulletin of the Buryat State University]. – 2014. – P. 71-75. [in Russian]

4. Kasatova T.B. Obosnovanie vybora racional'nyh gipotenzivnyh preparatov v terapii AG: komu otdat' predpochtenie [Substantiation of the choice of rational antihypertensive drugs in the therapy of hypertension: who to give preference to] / T.B. Kasatova, A.V. Shipilov, N.V. Malysheva // RMZh. Klinicheskie rekomendacii i algoritmy dlja praktikujushhih vrachej. Izbrannye lekicii dlja semejnyh vrachej [Breast cancer. Clinical guidelines and algorithms for practicing physicians. Selected lectures for family doctors]. – 2010. – № 30. – P. 1870-1874. [in Russian]
5. Oganezova L.G. Ramipril v lechenii arterial'noj gipertonii [Ramipril in the treatment of arterial hypertension] / L.G. Oganezova // RMZh. – 2012. – № 5. – P. 232. [in Russian]
6. Percy du Cert N.P. ARRIVE 2.0 Guidelines: Updated guidelines for animal research reporting / N.P. Percy du Cert, V. Hurst, K. Lidster et al. // *Biology Plos.* – 2020. – Vol. 18. – № 7. – P.3000410.
7. Makarova N.V. Statisticheskij analiz mediko-biologicheskikh dannyh s ispol'zovaniem paketov statisticheskikh programm Statistica, SPSS, NCSS, SYSTAT [Statistical analysis of biomedical data using statistical software packages of the Statistica package and SPSS, ncss, system topics] / N.V. Makarova. – Spb.: Politehnika-servis. – 2012. – 178 p. [in Russian]
8. Fedin A.I. Sostojanie autoreguljicii mozgovogo krovotoka [The state of autoregulation of cerebral blood flow] / A.I. Fedin, M.R. Kuznecov, N.F. Beresten' et al. // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov]. – 2011. – № 1(111). – P. 68-73. [in Russian]
9. Katsogridakis E. Random perturbations of arterial blood pressure for the assessment of dynamic cerebral autoregulation / E. Katsogridakis et al. // *Physiol meas.* – 2012. – Vol. 33 (2). – P. 103–116.
10. Gommer E.D. Dynamic cerebral autoregulation: different signal processing methods without influence on results and reproducibility / E.D. Gommer et al. // *Med. biol. Eng. comput.* – 2010. – Vol. 48 (12). – P. 1243–1250.
11. Mel'nik S.N. Vlijanie fizicheskoj i umstvennoj nagruzki na sostojanie central'noj i mozgovoj gemodinamiki molodyh ljudej v zavisimosti ot tipa krovoobrashhenija i cerebral'noj mikroциркуляцii [The influence of physical and mental stress on the state of central and cerebral hemodynamics of young people depending on the type of blood circulation and cerebral microcirculation] / S.N. Mel'nik, V.A. Mel'nik, E.S. Sukach et al. // *Chelovek i ego zdorov'e* [Man and his health]. – 2016. – № 1. – P. 117–123. [in Russian]
12. Glushanko V.S. Analiz problemy rasprostranjonnosti modificiruemyh faktorov riska razvitija boleznj sistemy krovoobrashhenija (obzornaja stat'ja) [Analysis of the problem of the prevalence of modifiable risk factors for the development of diseases of the circulatory system (review article)] / V.S. Glushanko, L.I. Orehova // *Sovremennye problemy zdavoohranenija i medicinskoj statistiki* [Modern problems of healthcare and medical statistics]. – 2019. – № 2. – P. 363-380. [in Russian]