

УДК 615.322:547.587].015.11:616.831-005-092.9

ВЛИЯНИЕ ОКСИКОРИЧНЫХ КИСЛОТ НА СИСТЕМУ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

© 2013 Ивашев М.Н., Чулкин Р.Е.

ivashev@bk.ru

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России,
г. Пятигорск

В официальной медицине все большее внимание уделяется применению средств растительного происхождения для профилактики и терапии начальных стадий расстройств сердечно-сосудистой системы, в том числе оксикоричных кислот. Объемную скорость мозгового кровотока регистрировали стандартным методом водородного клиренса с помощью имплантированного платинового электрода, расположенного на поверхности сагиттального синуса головного мозга в области стока синусов. Кофейная и феруловая кислоты при курсовом применении существенно увеличивают уровень объемной скорости мозгового кровотока у животных в условиях экспериментальной нормы. Кофейная и феруловая кислоты при курсовом профилактическом применении в течение 14 дней существенно уменьшают выраженность патологических цереброваскулярных феноменов (гиперперфузии и гипоперфузии), что значительно уменьшает риск отека ткани нервной системы в период первой фазы – гиперперфузии и также уменьшает процент смертности животных в период второй фазы – гипоперфузии.

Ключевые слова: кофейная и феруловая кислоты, мозговое кровообращение, экспериментальная фармакология.

Введение

Частота патологии мозгового кровообращения (инсульты) в России ежегодно растет, летальность достигает 35% (в 2005г. – 350 тысяч инсультных поражений; в 2007 г. – 400 тысяч; в 2010 г. – 450 тысяч; в 2011 г. – 480 тысяч). Около 10% больных, переживших острую стадию заболевания, остаются инвалидами, полностью лишенными возможности самообслуживания; а не более 20% из них возвращаются к трудовой деятельности (статистический отчет Минздрава РФ за 2005 г., 2007 г., 2010 г.) [1,2].

В официальной медицине все большее внимание уделяется применению средств растительного происхождения для профилактики и терапии начальных стадий расстройств сердечно-сосудистой системы. Активно изучаются фенольные соединения с одним ароматическим кольцом. К этой группе соединений относятся простые фенолы, фенолоспирты, фенолокислоты (оксикоричные кислоты), кумарины, хромоны, лигнаны. Оксикоричные кислоты (п-кумаровая, кофейная, феруловая и синаповая) в различных комбинациях, в свободном виде или в составе гликозидов и сложных эфиров содержатся во многих высших растениях. Наиболее распространены в природе кофейная кислота и ее производные (хлорогеновая и ее изомеры). Хлорогеновая кислота в больших количествах присутствует в зернах кофе, листьях черники обыкновенной, арники горной, ромашки лекарственной и др. Оксикоричные кислоты содержатся также в эхинацее, корнях лопуха, в боярышнике, ревене.

В настоящее время имеется обширная информация о биологической активности соединения – феруловой кислоты (Назарова Л.Е., 2002-2008, Абисалова, И.Л., 2004, Дьяков А.А., 2002, Дьякова И.Н., 2003, Огурцов Ю.А., 1988 – 1995, Оганова М.А., 2006-2008, Zhonghua Yan Ke Za Zhi., 2003, Yao Xue Xue Bao., 2005, L.R. Fassbender., 2005). Наиболее важна информация об антиоксидантной и церебропротективной активности феруловой кислоты, полученная рядом авторов в экспериментальных исследованиях (Дьякова И.Н., 2003, L.R. Fassbender., 2005, Назарова Л.Е., Дьякова И.Н., 2006.).

Согласно литературным данным и по данным исследований, проведенных на кафедре физиологии Пятигорской государственной фармацевтической академии, под руководством профессора Назаровой Л.Е. - феруловая кислота обладает следующими видами активности:

- радиопротекторной;
- антигипоксической, увеличивая продолжительность жизни мышей при гиперкапнической и гемической гипоксиях;
- церебропротекторной;
- антиоксидантной;
- подавляет экспрессию генов апоптоза;
- противовоспалительной – ингибирует цикл арахидоновой кислоты и тем самым уменьшает образование провоспалительных и проагрегантных факторов;
- проявляет способность активировать митоз и синтез ДНК, что предполагает способность ускорять неовазогенез в постишемическом периоде;

- уменьшает нарушения, возникающие при введении глутамата в пренатальном периоде у крыс.

Разносторонняя активность феруловой кислоты косвенно свидетельствует о возможной активности кофейной кислоты при поражениях сердечной мышцы и мозговой ткани, которая также, как и феруловая кислота относится к оксикоричным кислотам и содержится в больших количествах в природных источниках [3].

Согласно литературным данным, в растительных объектах и прополисе содержание кофейной кислоты в процентном отношении превосходит содержание феруловой кислоты. Наиболее распространены в природе кофейная кислота и ее производные (хлорогеновая и ее изомеры). Кофейная кислота в больших количествах, чем феруловая присутствует в зернах кофе, листьях черники обыкновенной, арники горной, ромашки лекарственной и др. Оксикоричные кислоты, в том числе кофейная, содержатся также в эхинаеце, корнях лопуха, в боярышнике, ревене. Несмотря на большое количество информации по кофейной кислоте в интернете (более 6 тысяч источников), сведений о влиянии чистой кофейной кислоты на показатели кровоснабжения мозга в доступной нам литературе не обнаружено.

Следует также принимать во внимание то, что список лекарственных средств для адекватной терапии патологии кровоснабжения и функционирования мозга ограничен, поэтому поиск потенциальных активных веществ актуален до настоящего времени.

Цель и задачи исследования

Изучение влияния кофейной и феруловой кислот на церебральную гемодинамику лабораторных животных в условиях экспериментальной нормы и патологии.

Для достижения цели в работе определены следующие задачи:

1. Изучить влияние кофейной и феруловой кислот на уровень мозгового кровотока в условиях экспериментальной нормы на нормотензивных животных.
2. Изучить влияние кофейной и феруловой кислот на уровень мозгового кровотока в условиях экспериментального ишемического инсульта.

Материалы и методы

Объекты исследования: крысы (по 8 животных в серии) получали изучаемые средства – кофейную и феруловую кислоты. Оба соединения вводили курсовым методом в дозировке 100 мг/кг в течение 14 дней. Эксперимент проводился в течение 90 минут после последнего введения веществ на 14 день. Чистая кофейная и феруловая кислоты представлены фирмой «Викинг» г. Москва. Контрольной группе животных вводили в эквивалентном объеме раствор физиологический (0,9% раствор натрия хлорида). Для наркоза использовали хлоралгидрат в дозе 300 мкг/кг, внутривенно. В случае перерасчета доз с человека на животных использовали специальный коэффициент. Перерасчет доз с человека (средний вес 70кг) на животных – белых крыс - 5,9 в сторону увеличения [4]. Лабораторные животные: экспериментальные исследования проведены на наркотизированных белых крысах. Животные содержались на стандартном режиме вивария: температура окружающего воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$, 12-часовой синхронизированный световой режим, комбинированный корм и вода *ad libitum*. Объемную скорость мозгового кровотока (ОСМК) регистрировали методом водородного клиренса с помощью имплантированного платинового электрода, расположенного на поверхности сагиттального синуса головного мозга в области стока синусов. Метод основан на скорости вымывания предварительно введенного водорода из мозговой ткани и позволяет определить ОСМК. Результаты оценивались по кривой изменения напряжения водорода на электроде полярографическим способом. Статистическую обработку полученных результатов производили по t-критерию Стьюдента [4, 5].

Результаты и их обсуждение

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что кофейная и феруловая кислоты достоверно увеличивают ОСМК (таблица 1). Так, кофейная кислота в дозе 100 мг/кг массы тела животного оказывала достоверное увеличение ОСМК, начиная с 30 минуты наблюдения, и этот эффект регистрировали до конца экспериментального исследования. Феруловая кислота в дозе 100 мг/кг при курсовом профилактическом введении увеличивала ОСМК на 45, 60 и 90 минутах наблюдения. Сравнивая выраженность эффекта двух веществ, следует выделить кофейную кислоту как более эффективное средство по влиянию на ОСМК в условиях экспериментальной нормы (таблица 1).

Таблица 1 – Влияние кофейной и феруловой кислот на объемную скорость мозгового кровотока у крыс ($M \pm t$, $n=8$, мл/100 г/мин, % к исходу)

Время после введения	Контроль	Кофейная кислота (100 мг/кг)	Феруловая кислота (100 мг/кг)
Исход	102±3,6	108±5,2	104±6,1
Через 5 мин	1,4±1,3	1,3±1,2	1,5±1,2
15 мин	-1,1±0,7	6,8±4,6	3,8±1,9
30 мин	-2,9±2,2	8,8±2,2*	10,2±1,6*
45 мин	1,6±1,2	12,2±2,1*	10±4,1*
60 мин	-2,5±1,9	19±4,2*	9,5±5,4
90 мин	-2,3±1,8	16±3,1*	8±1,8*

Примечание: * - $P < 0,05$ - достоверно относительно исхода.

Кофейная и феруловая кислоты не влияли на артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) (таблица 2, 3) [6,7,8].

Таблица 2 – Влияние кофейной и феруловой кислот на артериальное давление у крыс ($M \pm t$, $n=8$, мл/100г/мин, % к исходу)

Время после введения	Контроль	Кофейная кислота (100 мг/кг)	Феруловая кислота (100 мг/кг)
Исход	98±5,2	99±4,8	102±4,1
Через 5 мин	-0,6±0,5	-3,2±3,0	-0,9±0,5
15 мин	3,3±2,6	-2,3±2,1	-1,5±1,3
30 мин	-1,2±1,1	-5,5±3,3	-0,9±0,7
45 мин	1,8±1,5	-6,8±4,2	-3,8±2,5
60 мин	3,2±2,8	-8,8±7,4	-7,8±5,5
90 мин	-1,5±1,4	-4,2±3,8	-4,7±3,9

Примечание: * - $P < 0,05$ - достоверно относительно исхода.

Таблица 3 – Влияние кофейной и феруловой кислот на частоту сердечных сокращений у крыс ($M \pm t$, $n=8$, мл/100 г/мин, % к исходу)

Время после введения	Контроль	Кофейная кислота (100 мг/кг)	Феруловая кислота (100 мг/кг)
Исход	314±14,8	324±15,2	328±19,3
Через 5 мин	0,8±0,7	5,8±3,9	2,3±1,7
15 мин	-1,6±0,9	12,4±8,7	11,8±6,6
30 мин	3,5±2,6	-1,6±1,2	-0,4±0,5
45 мин	7,4±6,6	8,3±5,9	-2,8±2,3
60 мин	5,6±4,8	7,4±6,8	5,6±3,5
90 мин	6,4±5,2	1,3±0,6	1,1±0,8

Примечание: * - $P < 0,05$ - достоверно относительно исхода.

Также оценивали влияние кофейной и феруловой кислот на церебральную гемодинамику крыс в условиях экспериментальной патологии. Постишемические цереброваскулярные феномены воспроизводили путём двухсторонней окклюзии сонных артерий в течение 10-12 минут, при снижении АД до 40 мм рт.ст., с помощью выведения крови из артерии. После ишемии осуществляли реинфузию крови в артериальную систему животного и проводили регистрацию ОСМК методом водородного клиренса. Кофейную кислоту в дозе 100 мг/кг и феруловую кислоту в дозе 100 мг/кг вводили внутривенно в течение 14 дней. Регистрацию показателей проводили в течение 90 минут после последнего введения препаратов. Известно, что в пост-ишемическом периоде ярко проявляются цереброваскулярные феномены: вначале наблюдается короткий период гиперперфузии, а затем ОСМК падает значительно ниже нормы (феномен гипоперфузии). Период гиперперфузии в системе мозгового кровообращения опасен развитием отека мозга и существенным увеличением осложнений вплоть до летальных исходов. Период гипоперфузии существенно уменьшает доставку кислорода и питательных веществ к клеткам головного мозга. В этот период регистрируют смертельные исходы как у животных, так и у человека [1, 2]. Данные контроля представлены в таблице 4.

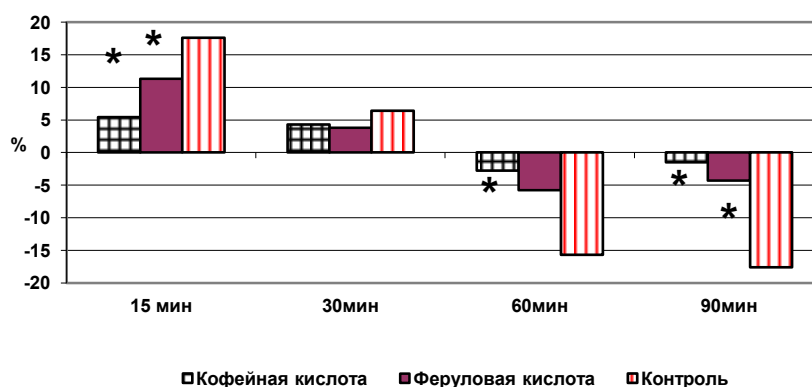
Таблица 4 – Изменение мозгового кровотока и артериального давления у крыс в постшемическом периоде ($M \pm t$, $n=8$, % к исходно)

Время после введения	Мозговой кровоток (мл/100 г/мин)	Артериальное давление (мм рт. ст.)
Исход	93±5,6	94±6,2
Через 5 мин	9,9±1,3*	0,9±0,8
15 мин	18,5±1,7*	-1,4±1,1
30 мин	8,5±4,3	-2,7±2,1
45 мин	-7,4±5,2	-7,8±5,1
60 мин	-14,9±2,5*	-9,8±7,9
90 мин	-18,3±3,7*	-5,8±3,3

Примечание: * - $P < 0,05$ - достоверно относительно исхода.

Предварительное курсовое введение кофейной кислоты в дозе 100 мг/кг вызывало уменьшение выраженности как первой, так и второй фазы постшемических цереброваскулярных феноменов (рисунок 1). Такой же эффект выявлен впервые и для феруловой кислоты в дозе 100 мг/кг. Уменьшение первой фазы – гиперперфузии свидетельствует о возможном противоотечном эффекте оксикоричных кислот.

Кофейная и феруловая кислоты предотвращают развитие второй фазы постшемических цереброваскулярных феноменов, то есть существенно повышают уровень ОСМК у животных после ишемического инсульта. Полученные данные свидетельствуют о выраженном церебропротекторном действии кофейной и феруловой кислот при моделируемой патологии – ишемии головного мозга (рисунок 1).



Примечание: * - $P < 0,05$ - достоверно относительно исхода.

Рисунок 1. - Влияние кофейной и феруловой кислот на динамику постшемических цереброваскулярных феноменов

Таким образом, в условиях экспериментальной ишемии мозга исследуемые соединения при их профилактическом введении существенно изменяют динамику развития постшемических цереброваскулярных феноменов, уменьшают степень проявления реактивной гиперемии и тормозят развитие фазы невосстановления ОСМК у экспериментальных животных. Для терапии патологии мозгового кровообращения в комплексном лечении можно рекомендовать к назначению изученные соединения при курсовом назначении, а также продукты, содержащие кофейную и феруловую кислоты.

Выводы

1. Кофейная и феруловая кислоты при курсовом применении существенно увеличивают уровень объемной скорости мозгового кровотока у животных в условиях экспериментальной нормы.
2. Кофейная и феруловая кислоты при курсовом профилактическом применении в течение 14 дней существенно уменьшают выраженность патологических цереброваскулярных феноменов (гиперперфузии и гипоперфузии), что значительно уменьшает риск отека ткани нервной системы в период первой фазы – гиперперфузии и также уменьшает процент смертности животных в период второй фазы – гипоперфузии.

Литература

1. Исследование роли нейро-гуморальных систем в патогенезе экспериментальной хронической сердечной недостаточности / С.Ф. Дугин и соавт. // Информационный бюллетень РФФИ. – 1994. - Т.2. - №4. - С. 292.
2. Ивашев М.Н., Петров В.И., Щербакова Т.Н. Влияние ГАМК и пираретама на мозговое кровообращение и нейрогенные механизмы его регуляции // Фармакология и токсикология.–1984.– № 6.– С.40 – 43.
3. Назарова Л.Е., Абисалова И.Л. Влияние кислоты феруловой на систему крови у облученных крыс // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2006. – № 2. – С. 325-326.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М., 2005. – 458с.
5. Изучение эффектов некоторых аминокислот при гипоксической гипоксии / К.Т. Сампиева и соавт.// Биомедицина. – 2010. – Т.1. – № 4. – С. 122 – 123.
6. Чуклин Р.Е., Оганова М.А., Ивашев М.Н. Биологическая активность кофейной и феруловой кислот // International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации). – 2009. – Т.11. – № 1. С. 141а.
7. Чуклин Р.Е., Ивашев М.Н. Влияние кофейной кислоты на системную гемодинамику // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – № 6. – С. 307-308.
8. Чуклин Р.Е., Ивашев М.Н. Влияние кофейной кислоты на сердечный ритм // Клиническая фармакология и терапия. –2010. – № 6. – С. 71-72.

Чуклин Роман Евгеньевич – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры фармакологии и патологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО Волг ГМУ Минздрава России. Область научных интересов – фармакология, клиническая фармакология.

Ивашев Михаил Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО Волг ГМУ Минздрава России. Область научных интересов – фармакология, клиническая фармакология. E-mail: ivashev@bk.ru