

Э. С. ГАБРИЕЛЯН, А. М. ГАРПЕР

О ВЛИЯНИИ ТИРАМИНА И НОРАДРЕНАЛИНА НА МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ И ВОЗМОЖНОЕ ЕГО УЧАСТИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ МИГРЕНЕВОЙ БОЛЕЗНИ

(Работа выполнена в Великобритании в 1967—1968 гг.)

За последние годы появились сообщения о способности тирамина провоцировать приступы мигрени. Отмечалось, что у больных, лечившихся блокаторами моноаминоксидазы (МАО), начинался тяжелый мигренозный приступ после употребления сыра [2, 3]. Причиной такого приступа считают интенсивное всасывание тирамина из сыра вследствие блокады фермента МАО в желудочно-кишечном тракте.

После применения блокаторов МАО сыр может провоцировать даже гипертонический криз [2, 3, 16]. Экспериментальными исследованиями обнаружено высокое содержание МАО в слизистой кишечника [14]. Некоторые авторы считают, что биологическая функция фермента заключается в детоксикации в кишечнике прессорных аминов, которые образуются при бактериальном декарбоксилировании аминокислот [4].

При назначении больным, отметившим связь мигренозного приступа с пищевыми факторами, тирамина у них наблюдали типичную картину мигренозного приступа с продромальными симптомами [10]. Эти факты послужили основанием для проведения серии экспериментов по изучению влияния тирамина на мозговое кровообращение.

Методика. Опыты ставились на зрелых собаках. После предварительной анестезии животным вставляли интубационную трубку, которую затем соединяли с аппаратом искусственного дыхания типа Старлинг. Аппарат газового наркоза (Boyle) подсоединялся ко входу дыхательного насоса и анестезия поддерживалась смесью закиси азота с кислородом в соотношении (4:1). В качестве миорелаксанта применялся сколин.

Мозговой кровоток определяли радиоактивным инертным газом криптон 85 [13, 11], вычисляя среднее значение кровотока по формуле:

$$\text{кровоток мл/гм/мин} = \frac{\lambda \text{ Log } e^2}{T_{\frac{1}{2}}}$$

Среднее артериальное давление определялось мантографом или ртутным манометром с демпфером. При каждом измерении мозгового кровотока определялась артериальная рН и рСО₂ микро-Аstrup тонометром.

Результаты. Проведенные эксперименты свидетельствуют, что тирамин, введенный путем непрерывной внутривенной инфузии или дробными дозами, не вызывает существенных сдвигов в регионарном мозговом кровотоке, несмотря на значительное возрастание сопротивления

мозговых сосудов (рис. 1). Отсутствие заметных сдвигов в мозговом кровотоке можно объяснить одновременным повышением среднего артериального давления ($P < 0,02$), которое нивелирует истинный эффект тирамина.

Проводились серии экспериментов с более детальным изучением эффекта норадреналина на мозговой кровоток, что объяснялось следующим обстоятельством.

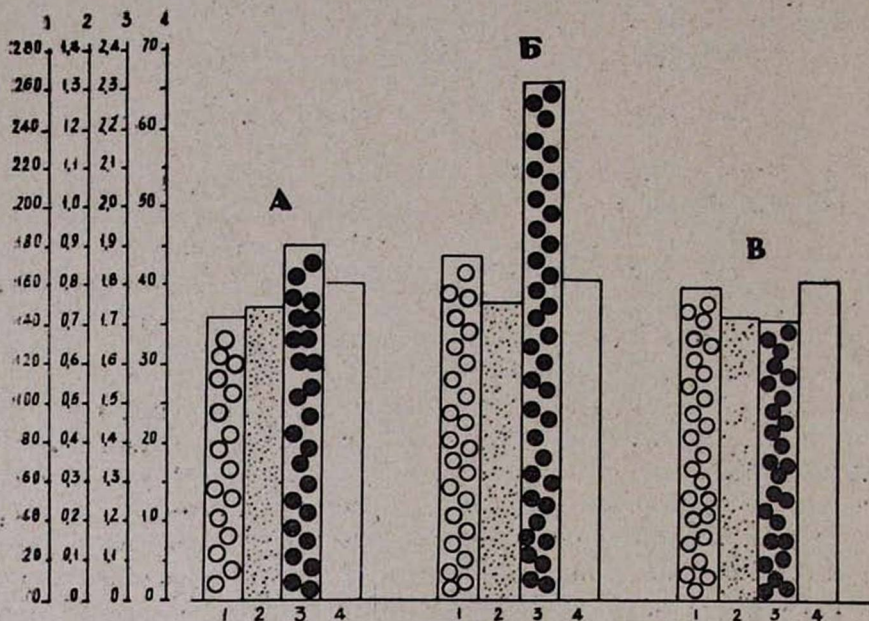


Рис. 1. Влияние внутривенной непрерывной инфузии тирамина (100 мкг/мин) на регионарный мозговой кровоток. Обозначения: 1. Среднее артериальное давление в мм рт. ст. 2. Регионарный мозговой кровоток в мл/гм/мин. 3. Сопротивление мозговых артерий в мм рт. ст. /мл/100 гм/мин 4. Напряжение артериальной CO_2 в мм рт. ст. А) контроль, Б) инфузия тирамина, В) контроль.

Тирамин известен как биогенный амин, адреномиметический эффект которого проявляется в освобождении норадреналина из его резервов, т. е. из гранул аксоплазмы. Такой вывод был сделан на основании экспериментов, показывающих, что постганглионарная симпатическая денервация значительно уменьшает симпатомиметический эффект тирамина [5—8]. Особенность такого действия тирамина объясняет наблюдаемую тахифилаксию к нему. При блокировании МАО образование тахифилаксии значительно ускоряется. И действительно, при непрерывной инфузии тирамином для поддержания среднего артериального давления на постоянном уровне приходится увеличивать темп инфузии, так как вследствие возникшей тахифилаксии артериальное давление проявляет заметную тенденцию к понижению.

Опыты выявили аналогичное с тирамином действие норадреналина на мозговой кровоток. Инфузия норадреналина почти не влияет на ко-

личественные сдвиги регионарного мозгового кровотока, несмотря на значительное возрастание сопротивления мозговых сосудов (от $1,4 \pm 0,01$ до $2,05 \pm 0,08$ мм рт. ст./мл/100 г/мин). Данный эффект, как и в опытах с тирамином, является результатом одновременного повышения среднего артериального давления (от $137 \pm 4,7$ до $187 \pm 4,5$ мм рт. ст.).

Этот вывод подтверждается как в опытах с внутрикаротидным введением норадреналина (рис. 2), так и с внутривенной непрерывной инфузией препарата в условиях искусственно вызванной гипотензии.

Как видно из рис. 2, инъекция норадреналина вызывает некоторое повышение среднего артериального давления ($P=0,25$). Отмечается выраженное уменьшение регионарного мозгового кровотока (от $0,96 \pm 0,016$ до $0,73 \pm 0,014$ мл/г/мин, $P<0,001$) и заметное возрастание сопротивления мозговых сосудов (от $1,5 \pm 0,07$ до $2,4 \pm 0,07$ мм рт. ст./мл/100 г/мин., $P<0,001$).

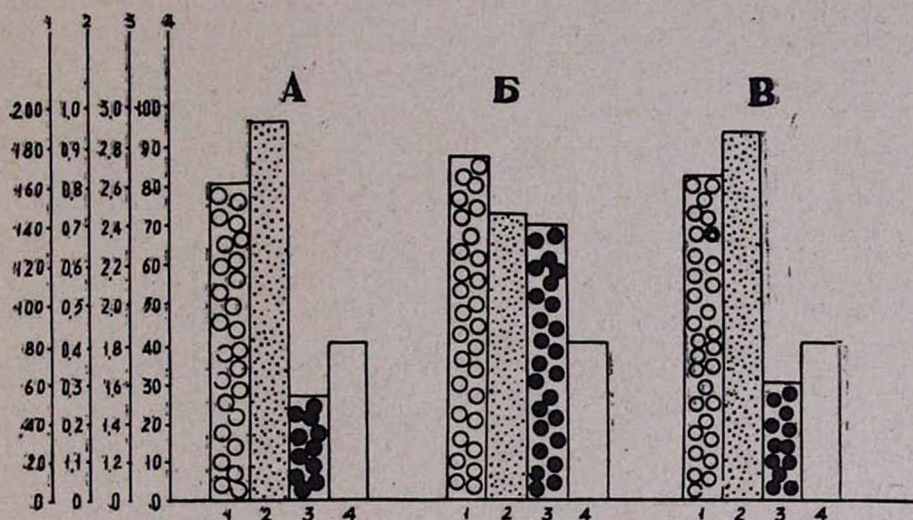


Рис. 2. Влияние внутрикаротидного введения норадреналина (12 мкг) на регионарный мозговой кровоток. Обозначения те же. А) контроль, Б) введение норадреналина, В) контроль.

В опытах с искусственно вызванной умеренной гипотензией при введении норадреналина наблюдается уменьшение мозгового кровотока и увеличение сопротивления мозговых сосудов.

Как видно из рис. 3, при инфузии норадреналина увеличение среднего артериального давления не превышает контрольной величины, что исключает возможность влияния резидуального повышения артериального давления на гемодинамические сдвиги в головном мозге.

Таким образом, истинный эффект норадреналина выражается в уменьшении регионарного мозгового кровотока. Важное значение в воздействии норадреналина на мозговое кровообращение имеет исходное состояние напряжения CO_2 в артериальной крови. Так, например, при гипокапнии, несмотря на значительное повышение среднего артериаль-

ного давления при введении норадреналина, заметно уменьшается регионарный мозговой кровоток и увеличивается сопротивление мозговых сосудов [1].

На основании вышесказанного можно предположить следующий механизм участия тирамина в патогенезе мигренозной болезни (рис. 4). Известно, что тирамин интенсивно разрушается ферментом МАО, обнаруженной во многих структурах организма, в том числе в пищеварительном канале, печени и мозге. При блокировании МАО или наследст-

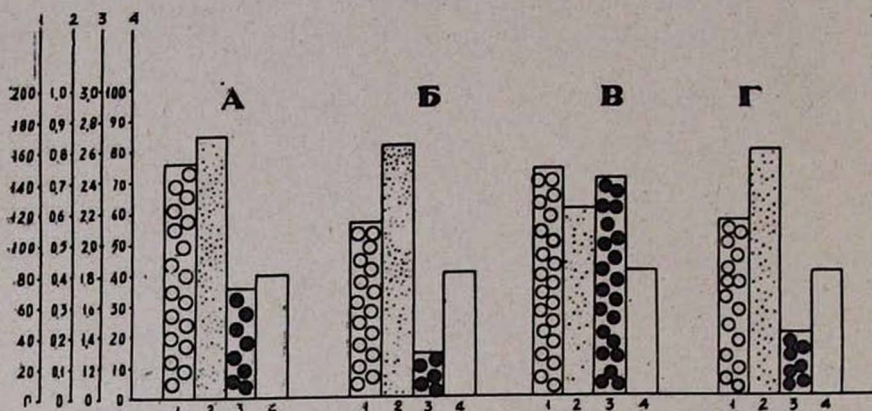


Рис. 3. Эффекты внутривенной непрерывной инфузии норадреналина на регионарный мозговой кровоток при гипотензии. Обозначения те же. А) контроль, Б) кровопускание, В) инфузия норадреналина (24 мкг), Г) контроль (гипотензия).

венном дефиците тирамин не разрушается, а, вытесняя норадреналин, занимает его место. Выброс последнего сопровождается сужением сосудов мозга, чему могут способствовать местное понижение напряжения CO_2 , функциональная недостаточность определенных сосудистых областей в головном мозге и т. д. Этот момент соответствует продромальному периоду или первой вазоспастической фазе болезни. Она непродолжительна, так как быстро наступает тахифилаксия к тирамину (гранулы аксоплазмы оккупированы тирамином) вследствие прекращения секреции норадреналина.

В дальнейшем, в связи с угнетением функции симпатической нервной системы, происходит выраженное расширение экстракраниальных сосудов.

Наши эксперименты на обезьянах, проведенные методом электромагнитного измерения кровотока, показали, что при введении тирамина после предварительного уменьшения наблюдается длительное и выраженное увеличение кровотока через art. carotis externa.

В опытах по изучению мозгового кровотока после введения тирамина не удалось обнаружить выраженные сдвиги. При расширении ветвей art. carotis externa возникает сильная головная боль (вазодилататорная фаза), причиной которой считают растяжение нервных элементов [9]. Длительность приступа можно объяснить, с одной стороны, мед-

мя мигренового приступа увеличивается количество серотонина в моче [12]. Возможно, тирамин способен стимулировать также выход серотонина.

Разумеется, ряд звеньев в предполагаемой цепи развития болезни носит гипотетический характер и в дальнейшем будет подвергнут экспериментальному исследованию.

Ереванский государственный
медицинский институт

Поступило 11/II 1969 г.

Է. Ս. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ, Ա. Մ. ՀԱՐՊԵՐ

ԹԻՐԱՄԻՆԻ ԵՎ ՆՈՐԱԴՐԵՆԱԼԻՆԻ ՆԵՐԴՈՐԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ԱՌՅԱՆ
ՇՐՋԱՆԱԹՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՀՆԱՐԱՎՈՐ
ՄԱՍՆԱԿՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՄԻԳՐԵՆԻ ՊԱԹՈԳԵՆԵԶԻՄ

Ա մ ֆ ռ ի յ մ

Ռադիոակտիվ իններս գազ կրիպտոն 85-ի օգնությամբ ուսումնասիրվել է թիրամինի և նորադրենալինի ներգործությունը ուղեղի կեղևի արյան շրջանառության վրա:

Գրական սովալների և սեփական ուսումնասիրությունների հիման վրա փորձ է կատարվում առաջարկելու հիպոթետիկ սխեմա միգրենի պաթոգենեզում՝ թիրամինի և նորադրենալինի մասնակցության վերաբերյալ:

E. S. GABRIELIAN, A. M. HARPER

ON THE EFFECT OF TYRAMINE AND NORADRENALINE ON THE BRAIN CIRCULATION AND THEIR PROBABLE PARTICIPATION IN THE MIGRAINE DISEASE PATHOGENESIS

S u m m a r y

The effect of tyramine and noradrenaline on the brain cortex circulation in dogs is studied by a method of quantitative determination of the regional brain circulation, making use of the radioactive inert gas Krypton-85.

An attempt is made to suggest a hypothetic model of the probable participation of tyramine and noradrenaline in the migraine disease pathogenesis.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Габриелян Э. С. и Гарпер А. М. Фарм. и токс., в печати.
2. Blackwell B. The Lancet, 1963, 2, 849.
3. Blackwell B., Mabbitt L. A. The Lancet, 1965, 1, 938.
4. Blaschko H. Pharm. Rev., 1952, 4, 415.
5. Burn J. H. a. Tainter M. E. Ibid., 1931, 71, 169.
6. Burn J. H. J. Pharmacol., 1952, 46, 75.
7. Euler U. S. a. Lishajko F. Experientia,

- 1960, 16, 376. 8. *Fleckenstein A. a. Burn J. H.* Brit. J. Pharmacol., 1953, 8, 69. 9. *Graham J. a. Wolff H.* Trans. Amer. Neurol. Assoc., 1937, 63, 164. 10. *Hanington E.* Brit. Med. Journ., 1967, 1, 550. 11. *Harper A. M., Glass H. I. a. Glover M. M.* Scot. Med. Journ., 1961, 6, 12. 12. *Lance J., Anthony M., Hinterberger H.* Headache, 1967, 7, 93. 13. *Lassen N. a. Inguar D.*, Experientia (Basel) 1961, 17, 42. 14. *Levine R. J., Sjoerd-sma A. J.* Pharmacol., 1962, 135, 7. 15. *Nett N. a. Costa E.* Life Sci., 1967, 5, 10, 951. 16. *Ogilvie C.* Quart. J. Med., 1955, 24, 175.