

С. А. МИРЗОЯН, Э. С. ГАБРИЕЛЯН, Т. Л. ВИРАБЯН

ОБ УЧАСТИИ КАТЕХОЛАМИНОВ В МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ АРПЕНАЛА И АМИЗИЛА НА МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

В работах некоторых авторов имеются определенные данные, свидетельствующие о действии арпенала и амизила на сопротивление сосудов мозга. Причем в эффекте арпенала и амизила на кровоснабжение мозга принимает участие и адренергический механизм, что находит свое выражение в повышении тонуса мозговых сосудов и уменьшении в них объемной скорости кровотока [1, 2].

В литературе отмечалось [3], что центральные холинолитики, в том числе и амизил, способны вызывать двигательное возбуждение у крыс. Авторами было высказано предположение, что наряду с блокадой холинорецепторов, холинолитики, по-видимому, оказывают действие на адренергические структуры. В дальнейшем было подтверждено значение катехоламинов в развитии гиперкинеза у крыс и мышей под влиянием амизила [4, 5].

Задачей настоящего исследования явилось изучение влияния арпенала и амизила на содержание катехоламинов в коре мозга и гипоталамуса у крыс в дозах, способных изменить мозговое кровообращение.

Методика. Были поставлены опыты на 50 белых крысах. Арпенал и амизил вводили внутримышечно, через 30 мин. после чего осуществляли декапитацию.

Определение адреналина и норадреналина производилось спектрофотометрическим методом [6]. В качестве адсорбента (взамен дауэкса) использовалась окись алюминия, обработанная по Брокману. Кусочки тканей, взятые из гипоталамуса и коры мозга, гомогенизировали в 5 мл 0,4 N перхлорной кислоты и ставили на лед на 1 час, после чего центрифугировали с охлаждением в течение 10 мин. при 9000 g. Затем к надосадочной жидкости добавляли этилендиаминтетраацетат и титровали 5 N раствором карбоната калия до $pH=8,2$. Полученный осадок удаляли повторным центрифугированием, после чего прозрачную жидкость пропускали через хроматографическую колонку, содержащую 1 г окиси алюминия, со скоростью 0,25 мл в минуту. Элюацию катехоламинов производили с помощью 5 мл 0,25 N раствора уксусной кислоты.

Адреналин и норадреналин окисляли с помощью 0,1 мл 0,25% раствора ферроцианида калия с последующим добавлением 1 мл смеси, содержащей 1 часть 2% раствора витамина С и 9 частей 5 N едкого натрия.

Флуоресценцию в пробах измеряли с помощью флуоресцентного спектрофотометра фирмы Hitachi (MPF-2A).

Результаты. Исследования показывают, что арпенал и амизил, в зависимости от дозы, не одинаково влияют на содержание адреналина и норадреналина в головном мозгу.

Следует подчеркнуть, что количество катехоламинов в различных структурах головного мозга меняется по-разному в ответ на введение одной и той же дозы холинолитика. И, наконец, под влиянием препаратов четко разграничиваются особенности их действия на изменение уровня адреналина и норадреналина в головном мозгу.

В табл. 1 представлены сдвиги уровня катехоламинов в головном мозгу под влиянием арпенала. Из приведенных данных очевидно, что арпенал в малых дозах значительно и одинаково уменьшает содержание адреналина в коре головного мозга и гипоталамусе (36,3% в коре, 36,2% в гипоталамусе). Интересно, что арпенал почти незначительно уменьшает (2,7%) количество норадреналина в коре головного мозга, а в гипоталамусе уже на 17,5%.

Таблица 1

Эффекты арпенала на содержание катехоламинов (в мкг/г) в головном мозгу

Препарат	Кора головного мозга			Гипоталамус		
	А	НА	А+НА	А	НА	А+НА
Контроль	$0,069 \pm 0,009$	$0,079 \pm 0,008$	$0,148 \pm 0,019$	$0,354 \pm 0,083$	$1,044 \pm 0,150$	$1,398 \pm 0,21$
Арпенал (0,5—1 мг/кг)	$0,044 \pm 0,0063$ $P < 0,05$	$0,0769 \pm 0,0071$ $P > 0,05$	$0,1209 \pm 0,015$ $P < 0,05$	$0,226 \pm 0,054$ $P < 0,05$	$0,862 \pm 0,094$ $P < 0,05$	$1,098 \pm 0,13$ $P < 0,05$
Арпенал (2,5—5 мг/кг)	$0,053 \pm 0,007$ $P < 0,05$	$0,0629 \pm 0,0064$ $P < 0,05$	$0,1159 \pm 0,017$ $P < 0,05$	$0,424 \pm 0,072$ $P > 0,05$	$0,763 \pm 0,11$ $P < 0,05$	$1,187 \pm 0,22$ $P < 0,05$

Обозначения: А—адреналин, НА—норадреналин, А+НА—суммарные катехоламины.

Уменьшение содержания суммарных катехоламинов в коре и гипоталамусе соответственно составляет 18,4 и 22,2%. Очевидно, что понижение уровня катехоламинов в коре наступает за счет уменьшения содержания адреналина, между тем как в гипоталамических структурах оно является результатом одновременного понижения уровня адреналина и норадреналина. Причем, как свидетельствуют результаты опытов, в обнаруживаемом эффекте удельный вес изменения количества адреналина значительно больше (79,2%), чем норадреналина (20,8%).

Большие дозы арпенала оказывают несколько иное воздействие на содержание катехоламинов в коре головного мозга и гипоталамусе: во-первых, уменьшение адреналина в корковых структурах менее выражено (23,2%) по сравнению с результатами опытов при малых дозах; во-вторых, изменения уровня адреналина в гипоталамусе носят диаметрально противоположный характер.

Хотя обнаруженные изменения являются статистически незначимыми, тем не менее, этот факт свидетельствует о качественном различии эффек-

та малых и больших доз арпенала. В отличие от адреналина, изменение уровня норадреналина носит более стабильный характер, что выражается в заметном и достоверном уменьшении количества норадреналина как в коре (20,4%), так и в гипоталамусе (27%).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что под влиянием больших доз арпенала изменяется также соотношение суммарных катехоламинов в коре и гипоталамусе, что находит свое выражение в уменьшении их количества в корковых структурах (21,7%) и в гипоталамусе (15,1%).

Хотя арпеналу присущи те же основные свойства по блокирующему влиянию на центральные холинергические синаптические системы, что и амизилу, однако полученные данные по обмену катехоламинов свидетельствуют о неоднородном характере их биохимического эффекта (табл. 2). Так, малые дозы амизила, в противоположность арпеналу, не только не уменьшают, но и значительно увеличивают содержание адреналина в корковых структурах головного мозга (54,5%). Количество норадреналина, наоборот, отчетливо уменьшается (25,4%) и этот сдвиг еще сильнее проявляется в гипоталамусе (34,6%).

Таблица 2

Эффекты амизила на содержание катехоламинов (мкг/г) в головном мозгу

Препарат	Кора головного мозга			Гипоталамус		
	А	НА	А+НА	А	НА	А+НА
Контроль	$0,077 \pm 0,015$	$0,193 \pm 0,026$	$0,270 \pm 0,032$	$0,461 \pm 0,074$	$1,336 \pm 0,301$	$1,797 \pm 0,343$
Амизил (1 мг/кг)	$0,119 \pm 0,025$ $P < 0,05$	$0,144 \pm 0,024$ $P < 0,05$	$0,263 \pm 0,018$ $P > 0,05$	$0,420 \pm 0,066$ $P > 0,05$	$0,874 \pm 0,194$ $P < 0,05$	$1,294 \pm 0,216$ $P < 0,05$
Амизил (3 мг/кг)	$0,049 \pm 0,01$ $P < 0,05$	$0,195 \pm 0,031$ $P > 0,05$	$0,244 \pm 0,019$ $P > 0,05$	$0,355 \pm 0,021$ $P < 0,05$	$1,327 \pm 0,213$ $P > 0,05$	$1,682 \pm 0,352$ $P > 0,05$

Обозначения те же, что и в табл. 1.

Содержание адреналина в гипоталамических структурах уменьшается незначительно (статистически недостоверно).

Амизил в больших дозах приводит к выраженному уменьшению количества адреналина в коре мозга (36,4%) и почти не влияет на содержание норадреналина. Аналогичные сдвиги обнаруживаются в гипоталамусе, где уменьшение количества адреналина составляет 23%, а уровень норадреналина приближается к исходному.

Следует отметить, что наши данные, полученные в опытах с амизилом, несколько отличны от результатов других исследователей [5], которые обнаружили уменьшение содержания норадреналина в головном мозгу на 30% под влиянием 10 мг/кг амизила. Указанное разногласие объясняется, как нам кажется, следующими причинами: во-первых, в наших опытах было использовано значительно меньшее количество ами-

зила, во-вторых, определение содержания катехоламинов осуществлялось спустя 30 мин. после введения препарата, а другими авторами—через 20 мин. О прямой зависимости наблюдаемых изменений содержания катехоламинов от количества вводимого препарата свидетельствуют наши исследования с применением различных доз холинолитиков, а доказательством роли фактора времени могут послужить данные других авторов [5], которые спустя 60 мин. после введения амизила сумели обнаружить диаметрально противоположный эффект—увеличение содержания норадреналина в головном мозгу на 30%.

Таким образом, очевидно, что арпенал в малых дозах уменьшает тканевые запасы адреналина в коре и гипоталамусе, а норадреналин—только в гипоталамусе. Под влиянием более высоких доз увеличивается также выброс норадреналина из корковых структур, а в гипоталамусе обнаруживается тенденция к депонированию адреналина.

Малые дозы амизила оказывают противоположное действие. Они способствуют депонированию адреналина и выделению норадреналина как из корковых, так и гипоталамических структур. При этом уровень адреналина в гипоталамусе мало изменяется. Большие дозы, наоборот, способствуют высвобождению адреналина как из коры мозга, так и из гипоталамуса и почти не влияют на содержание норадреналина.

Полученные данные с очевидностью свидетельствуют, что в механизме действия арпенала и амизила на мозговое кровообращение принимают участие адренергические компоненты.

Ереванский медицинский
институт

Поступило 25.IV 1970 г.

Ս. Հ. ՄԻՐԶՅԱՆ, Է. Ս. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ, Տ. Լ. ՎՐԱԲՅԱՆ

ՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ, ԱՐՓԵՆԱԼԻ ԵՎ ԱՄԻԶԻԼԻ
ՆԵՐԳՈՐԾՈՒԹՅԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄՈՒՄ ԿԱՏԵԽԵՈԼԱՄԻՆՆԵՐԻ
ՄԱՍՆԱԿՑՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Սպեկտրոֆոտոֆլուորոմետրիայի օգնությամբ հայտնաբերված է, որ արփինալը և ամիզիլը ունենում են տարբեր ներգործություն հանդեպ ուղեղի կեղևի և ենթատեսակների ադրենալինային և նորադրենալինային պարունակությունը:

S. A. MIRZOYAN, E. S. GABRIELIAN, T. L. VIRABIAN

EFFECT OF CATECHOLAMINES IN THE ACTION OF ARPENAL
AND AMYSIL ON CEREBRAL CIRCULATION

S u m m a r y

The spectrophotofluorometric method is reported to have been used to reveal that in rats arpenal and amysil exert different effects on the adrenaline and noradrenaline level in the cerebral cortex and hypothalamus.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Габриелян Э. С. Материалы 44-й научной сессии Ермединститута, 1967, 13.
2. Мирзоян С. А. и Габриелян Э. С. Фармакология и токсикология, 1969, 1, 35.
3. Крылов С. С. и Снегирев Е. А. Материалы X Всесоюзной конференции фармакологов, 1962, 172.
4. Крылов С. С. и Снегирев Е. А. В кн.: «Биогенные амины (биохимия, физиология, фармакология, патология», 1967, II, 161.
5. Лапин И. П., Азбекьян С. Г., Оксенкруг Г. В. В кн.: «Фармакология центральных холинотиков и других нейротропных средств» Л., 1969, 32.
6. Bertler A., Karlsson A. a. Rosengren E. Acta Physiol. Scand. 1958, 44, 273.