

Э. С. ГАБРИЕЛЯН, Э. А. АМРОЯН

ДАННЫЕ О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ ИНТЕНСАИНА НА МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Экспериментальные и клинические данные убедительно свидетельствуют о том, что интенсаин обладает выраженным коронарорасширяющим свойством и обнаруживает способность оказывать эффективное действие при ишемической болезни сердца [1, 5, 6, 10].

Учитывая, что эффекты интенсаина на различные циркуляторные зоны и, в частности, на мозговое кровообращение, крайне недостаточно изучены [2, 3], мы задались целью проследить за действием интенсаина на мозговую гемодинамику и изменением некоторых показателей кислотно-щелочного равновесия (КЩР) цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и артериальной крови, а также выяснить роль концентрации водородных ионов ЦСЖ в механизме действия интенсаина на мозговое кровообращение.

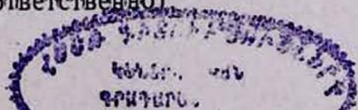
Методы исследования

Исследования проводили на 54 кошках под уретан-хлоралозовой анестезией (500 мг/кг уретана и 50 мг/кг хлоралозы). Интенсаин (5 и 10 мг/кг) вводили внутривенно в виде раствора, подогретого до температуры тела. Определение физико-химических показателей в пробах ЦСЖ и артериальной крови производили до и после введения интенсаина.

Изменения кровоснабжения головного мозга регистрировали с помощью записи электроплетизмограммы [4] и термистрограммы [7]. Одновременно регистрировали на миннографе артериальное давление и дыхание. Параллельно в анаэробно взятых пробах ЦСЖ и артериальной крови макро-методом Аструпа с помощью рН-метра фирмы «Radiometer» определяли рН и $p\text{CO}_2$, а в крови также $p\text{O}_2$. При использовании номограмм Северинхауза и Сигард-Андерсена дополнительно определялись избытки оснований (Base Excess), тотальная углекислота и бикарбонаты в ЦСЖ и артериальной крови, а также кислородное насыщение и буферные основания (Buffer Base) в крови. Полученные показатели корректировались к температуре тела при помощи калькулятора кровяных газов Северинхауза.

Результаты исследований и обсуждение

Под влиянием 5 и 10 мг/кг интенсаина, в зависимости от функционального состояния организма, происходит сдвиг рН ЦСЖ как в сторону ацидоза (увеличение концентрации водородных ионов на 67,8 и 65,3% соответственно), так и алкалоза (уменьшение концентрации водородных ионов на 32,1 и 34,6% соответственно).



Эффекты интенсина на мозговое кровообращение во многом обусловлены изменением концентрации водородных ионов в ЦСЖ.

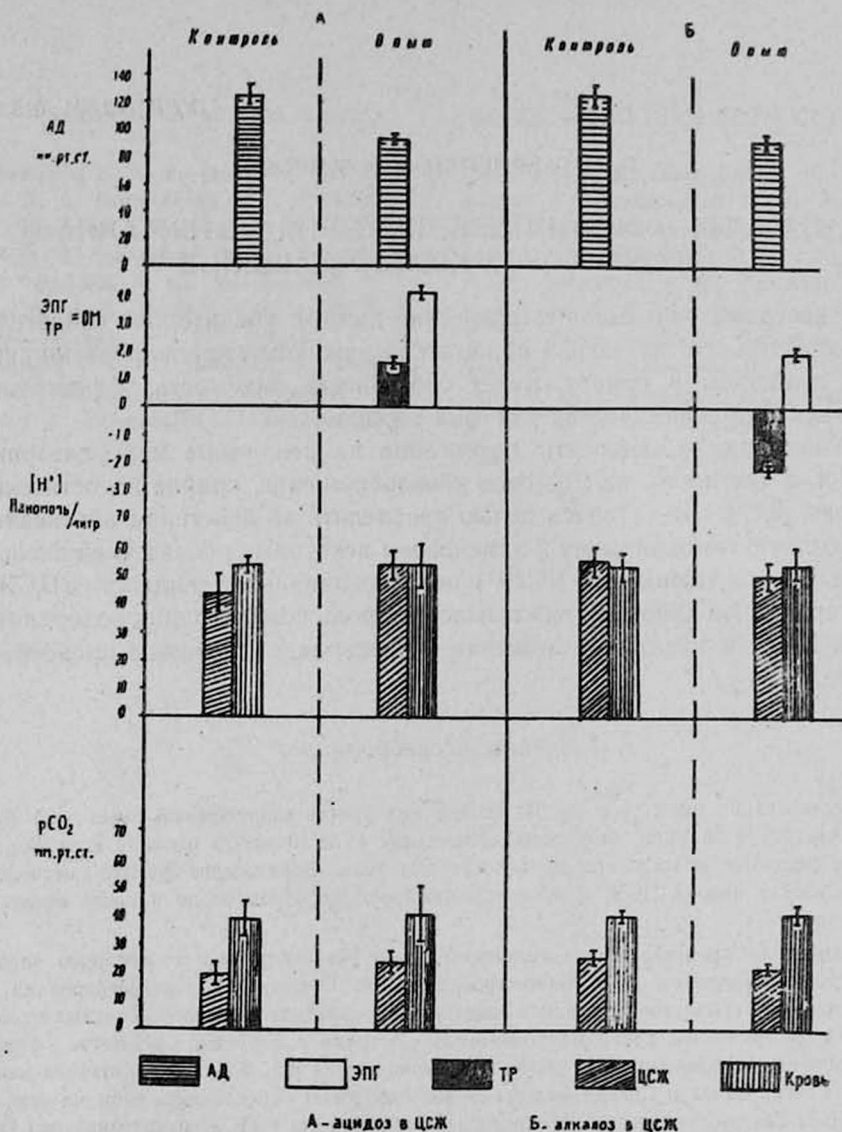


Рис. 1. Эффекты интенсина (5 мг/кг) на кровоснабжение головного мозга и кислотно-щелочное равновесие ЦСЖ и артериальной крови (обобщенные данные). Обозначения сверху вниз: АД — артериальное давление, ЭПГ — электроплетизмография, ТР — термистрография, Н₊ — концентрация водородных ионов.

Из рис. 1 видно, что в контроле концентрация водородных ионов составляет в ЦСЖ $44,2 \pm 2,67$, а в артериальной крови — $54,8 \pm 0,91$ наномоль/литр (рН 7,35 и 7,25 соответственно), рСО₂ в ЦСЖ составляет $18,9 \pm 1,76$, а в крови — $39,4 \pm 2,3$ мм рт. ст. Через 2 мин. после введения

интенсаина линейная скорость локального мозгового кровотока увеличивается на 1,64 ом, а кровенаполнения — на 4,16 ом по сравнению с исходным фоном, отмеченным на диаграмме на уровне изолинии. При этом артериальное давление снижается на 23,7%. Параллельно наблюдается увеличение концентрации водородных ионов в ЦСЖ на 23,5%, а в артериальной крови отмечается незначительный сдвиг в сторону алкалоза. Со стороны $p\text{CO}_2$ в ЦСЖ наблюдается увеличение на 28,6% и небольшой сдвиг в том же направлении в артериальной крови.

Обработка экспериментальных данных выявляет высокую степень корреляции между возрастанием концентрации водородных ионов в ЦСЖ и увеличением внутричерепного кровенаполнения ($r = +0,96$, $P < 0,05$) и локального мозгового кровотока ($r = +0,78$, $P < 0,05$).

В опытах со сдвигом pH ЦСЖ в сторону алкалоза под влиянием 5 мг/кг интенсаина также наблюдается определенная корреляция между изменениями концентрации водородных ионов ЦСЖ и сдвигами в термистограмме (рис. 1, Б). Через 2 мин. после введения 5 мг/кг интенсаина концентрация водородных ионов в ЦСЖ уменьшается на 8,9%, а $p\text{CO}_2$ — на 11,9%. Одновременно обнаруживается уменьшение скорости локального мозгового кровотока на 2,27 ом. В крови наблюдаются нерезкие сдвиги в противоположном направлении. Степень корреляции между изменениями концентрации водородных ионов ЦСЖ и скоростью локального мозгового кровотока остается в пределах достоверности ($r = +0,71$, $P < 0,05$), что нельзя сказать в отношении внутричерепного кровенаполнения. Из рис. 1, Б видно, что, несмотря на понижение концентрации водородных ионов в ЦСЖ, внутричерепное кровенаполнение возрастает на 2,08 ом, что в два раза меньше величины, обнаруженной при сдвиге pH в сторону ацидоза.

Так как электроплетизмография отражает суммарные изменения всего внутричерепного кровенаполнения, такой эффект, видимо, является результатом уменьшения оттока венозной крови вследствие расширения мозговых вен, приводящего к венозному застою. Такой вывод подтверждается клиническими исследованиями [2], в которых было обнаружено отчетливое снижение тонуса мозговых вен под влиянием интенсаина.

С другой стороны, уменьшение скорости локального мозгового кровотока, регистрируемого с помощью микротермистра с поверхности коры, свидетельствует о том, что сдвиги в пиальном кровотоке хорошо коррелируются с изменениями в концентрации водородных ионов ЦСЖ, т. е. сдвиг pH ЦСЖ в сторону алкалоза под влиянием интенсаина больше всего отражается на корковой гемодинамике.

При внутривенном введении 5 мг/кг интенсаина, сопровождающемся повышением концентрации водородных ионов ЦСЖ от 41 до 48 наномоль/литр (pH снижается от 7,38 до 7,31), кровоснабжение мозга увеличивается, что выражается повышением линейной скорости кровотока и внутричерепного кровенаполнения на 3,6 и 2,6 ом соответственно (рис. 2). Артериальное давление несколько снижается. Одновременно обнаруживаются определенные сдвиги в КЩР артериальной крови, причем напря-

жение CO_2 после введения интенсаина увеличивается на 9 мм рт. ст. Учитывая высокую чувствительность мозговых сосудов к изменениям pCO_2 , можно было считать, что увеличение кровоснабжения головного мозга является результатом повышения парциального давления углекислоты в артериальной крови. Однако повышение уровня гемодинамики головного мозга параллельно с увеличением концентрации водородных ионов в ЦСЖ нами было обнаружено также в тех опытах, когда под влиянием интенсаина наблюдалось уменьшение pCO_2 в артериальной крови. Приведенные на рис. 1 обобщенные данные также свидетельствуют о несущественности повышения pCO_2 в артериальной крови.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют, что в эффектах интенсаина на мозговое кровообращение ведущая роль при-

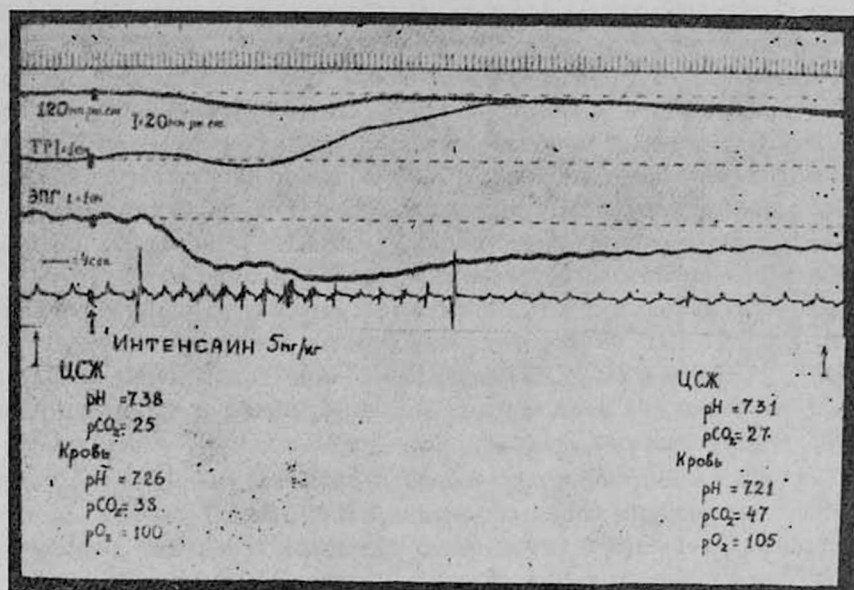


Рис. 2. Влияние интенсаина на кровоснабжение головного мозга и кислотно-щелочное равновесие ЦСЖ и артериальной крови. Обозначения сверху вниз: отметка времени, артериальное давление, ТР—термистрограмма (повышение от изолинии означает увеличение скорости локального мозгового кровотока), ЭПГ—электроплетизмограмма (повышение от изолинии означает уменьшение внутричерепного кровенаполнения), дыхание.

надлежит водородным ионам ЦСЖ, причем проявляется определенная избирательность по отношению к пиальному кровообращению.

Эффекты 10 мг/кг интенсаина на мозговое кровообращение подчинены тем же закономерностям, которые были описаны выше для 5 мг/кг препарата.

Небезынтересно отметить, что в экспериментальных состояниях, например при гиперкалнии, полностью нарушается обнаруженная корреляция между изменениями pH ЦСЖ и мозговым кровообращением в ответ на введение интенсаина.

Известно, что при высоком парциальном давлении CO_2 в артериальной крови нарушается ауторегуляция мозговых сосудов [8, 9]. Введение интенсаина в этих условиях сопровождается сдвигами в мозговом кровотоке, целиком обусловленными изменениями артериального давления, независимо от отклонения pH ЦСЖ (рис. 3). Так, из рис. 3 видно, что исходное значение pCO_2 в артериальной крови составляет 59 мм рт. ст. Внутривенное введение препарата на этом фоне сопровож-

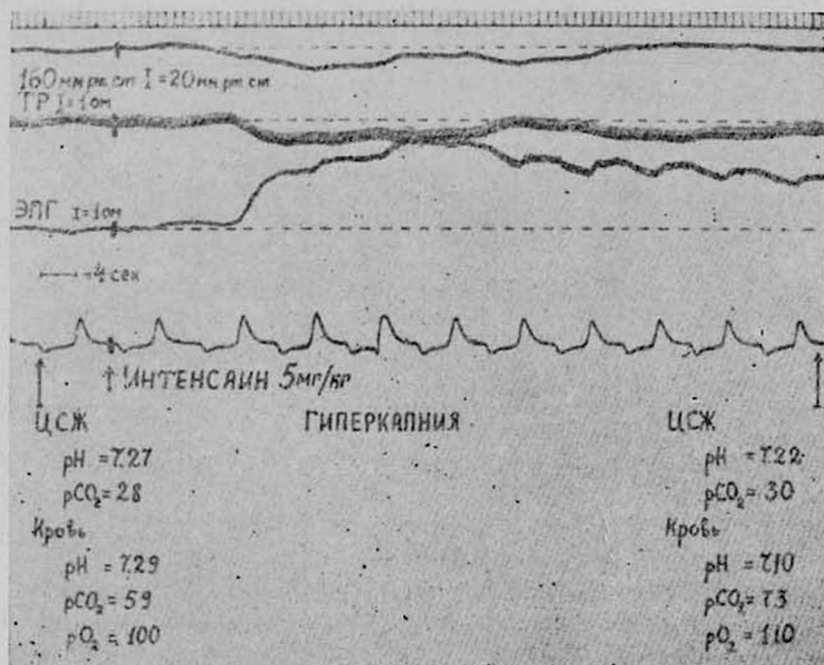


Рис. 3. Влияние интенсаина на кровоснабжение головного мозга и кислотно-щелочное равновесие ЦСЖ и артериальной крови в условиях гиперкапнии. Обозначения те же, что на рис. 2.

дается снижением уровня среднего артериального давления, уменьшением скорости локального мозгового кровотока и внутрисердечного кровенаполнения. По мере восстановления среднего артериального давления скорость кровотока и внутрисердечное кровенаполнение постепенно возвращаются к исходному уровню. На второй минуте действия препарата гиперкапния еще более углубляется. Таким образом, при нарушении ауторегуляции в условиях гиперкапнии эффекты интенсаина на мозговое кровообращение обуславливаются изменением артериального давления, что выражается в появлении пассивной зависимости мозгового кровотока от системного давления.

Нам интересно было более детально выяснить вопросы, связанные со способностью интенсаина изменять концентрацию водородных ионов в ЦСЖ.

Из табл. 1 видно, что через 2 мин. после инъекции препарата pH ЦСЖ снижается на 0,1, что соответствует увеличению концентрации во-

дородных ионов на 10,4 наномоль/л (23,4% по сравнению с контролем). Этот сдвиг обусловлен повышением $p\text{CO}_2$ в ЦСЖ, который вряд ли является результатом угнетения дыхательной функции, ибо напряжение углекислоты в артериальной крови повышается незначительно. По-види-

Таблица 1

Влияние интенсаина (5 мг/кг) на кислотно-щелочное равновесие ЦСЖ и артериальной крови (сдвиг pH ЦСЖ в сторону ацидоза)

Показатели	Контроль	Ношпа 0,5 мг/кг через 2 мин.
Цереброспинальная жидкость		
pH	$7,35 \pm 0,02$	$7,25 \pm 0,02^*$
$p\text{CO}_2$ мм рт. ст.	$18,90 \pm 1,76$	$24,32 \pm 1,29^*$
BE мэкв/л	$-15,02 \pm 0,48$	$-15,33 \pm 0,53$
Tot- CO_2 ммол/л	$10,78 \pm 0,53$	$11,05 \pm 0,52$
HCO_3 мэкв/л	$9,98 \pm 0,50$	$10,18 \pm 0,48$
Артериальная кровь		
pH	$7,25 \pm 0,01$	$7,26 \pm 0,02$
$p\text{CO}_2$ мм рт. ст.	$39,40 \pm 2,30$	$41,44 \pm 3,99$
$p\text{O}_2$ мм рт. ст.	$99,20 \pm 2,63$	$101,60 \pm 3,40$
O_2 -Sat, в %	$95,8 \pm 0,78$	$96,40 \pm 0,89$
BE _a мэкв/л	$-10,66 \pm 1,44$	$-8,40 \pm 1,25$
BE _p мэкв/л	$-9,8 \pm 1,63$	$-9,52 \pm 1,65$
Tot- CO_2 ммол/л плазмы	$16,94 \pm 1,47$	$17,46 \pm 1,95$
HCO_3 мэкв/л	$18,04 \pm 1,13$	$18,96 \pm 1,38$
HCO_3 st. мэкв/л	$15,16 \pm 1,08$	$17,50 \pm 1,05$
BB мэкв/л	$38,77 \pm 1,56$	$39,15 \pm 1,64$

Обозначения для табл. 1—3: BE (Base excess)—избыток основания; Tot- CO_2 (Total CO_2)—тотальная углекислота; HCO_3 a (Actual bicarbonate)—истинные бикарбонаты; HCO_3 st (Standard bicarbonate)—стандартные бикарбонаты; O_2 -Sat. (Oxygen saturation)—кислородное насыщение; BE_a—(Base excess actual oxygen saturation)—избыток основания цельной крови; BE_p (Base excess plasma)—избыток основания плазмы; BB (Buffer base)—буферные основания; * статистически значимое изменение ($P < 0,05$).

* Представленные данные являются средними показателями, полученными в 19 опытах.

тому, такой эффект является результатом уоилиения обменных процессов в головном мозгу под влиянием интенсаина. Некоторую тенденцию к возрастанию тотальной углекислоты и бикарбонатных ионов также можно расценивать как результат повышения $p\text{CO}_2$ ЦСЖ. В артериальной крови значимых изменений в показателях КЩР не обнаруживается.

При введении более высокой дозы препарата (10 мг/кг) наблюдаются аналогичные сдвиги со стороны ЦСЖ и артериальной крови.

Интересно отметить, что при введении интенсаина на фоне гиперкапнии отчетливо выступают сдвиги в метаболическом компоненте КЩР как артериальной крови, так и ЦСЖ (табл. 2). Из таблицы видно, что через 2 мин. после введения 5 мг/кг препарата pH ЦСЖ понижается на 0,05 единиц, т. е. концентрация водородных ионов увеличивается на 7 наномоль/литр. Параллельно с этим, несмотря на высокий уровень $p\text{CO}_2$ в артериальной крови, обнаруживается тенденция к понижению напряжения углекислоты в ЦСЖ. Следовательно, увеличение концентрации

водородных ионов в ЦСЖ не может быть связано со сдвигом напряжения углекислоты.

Такой эффект со стороны $p\text{CO}_2$ ЦСЖ, возможно, является результатом компенсаторной реакции биохимических систем мозга, стремящейся сохранить нормальный уровень КЩР в условиях гиперкапнии. Однако из таблицы видно, что под влиянием интенсина значительно возрастает количество нелетучих кислот в ЦСЖ, что приводит к возрастанию не-

Таблица 2

Влияние интенсина (5 мг/кг) на кислотно-щелочное равновесие ЦСЖ и артериальной крови (сдвиг pH ЦСЖ в сторону ацидоза) при гиперкапнии

Показатели	Контроль	Ношпа 0,5 мг/кг через 2 мин.
Цереброспинальная жидкость		
pH	$7,27 \pm 0,02$	$7,22 \pm 0,03^*$
$p\text{CO}_2$ мм рт. ст.	$25,56 \pm 0,84$	$23,90 \pm 1,24$
BE мэкв/л	$-12,78 \pm 0,93$	$-17,13 \pm 1,00^*$
Tot.- CO_2 ммол/л	$13,73 \pm 0,98$	$10,03 \pm 0,93^*$
HCO_3 мэкв/л	$12,87 \pm 0,98$	$9,18 \pm 0,90^*$
Артериальная кровь		
pH	$7,20 \pm 0,02$	$7,18 \pm 0,03$
$p\text{CO}_2$ мм рт. ст.	$51,85 \pm 1,62$	$52,90 \pm 3,47$
$p\text{O}_2$ мм рт. ст.	$88,00 \pm 4,17$	$84,33 \pm 1,82$
O_2 -Sat. в %	$97,16 \pm 0,14$	$96,20 \pm 0,39^*$
BE _a мэкв/л	$-8,80 \pm 1,15$	$-10,86 \pm 1,73$
BE _p мэкв/л	$-7,32 \pm 1,06$	$-7,52 \pm 1,44$
Tot.- CO_2 ммол/л плазмы	$20,15 \pm 0,91$	$19,55 \pm 1,34$
HCO_3 мэкв/л	$18,67 \pm 0,88$	$18,10 \pm 1,31$
HCO_3 мэкв/л	$17,76 \pm 0,76$	$16,44 \pm 1,19$
BB мэкв/л	$37,39 \pm 1,02$	$37,24 \pm 1,41$

* Представленные данные являются средними показателями, полученными в 8 опытах.

гативного знака избытка оснований на 34%. Результатом указанного эффекта и можно считать смещение pH ЦСЖ в сторону ацидоза. Можно предположить, что увеличение количества нелетучих кислот происходит за счет возрастания количества недоокисленных продуктов в ЦСЖ, чему способствует также понижение $p\text{O}_2$ и кислородного насыщения в артериальной крови. Наряду с этим обнаруживается уменьшение тотальной углекислоты и бикарбонатных ионов в ЦСЖ вследствие уменьшения $p\text{CO}_2$.

При введении высокой дозы интенсина (10 мг/кг) в условиях гиперкапнии проявляется качественное отличие его влияния на КЩР ЦСЖ и артериальной крови (табл. 3).

Из таблицы видно, что параллельно с увеличением концентрации водородных ионов в ЦСЖ $p\text{CO}_2$ увеличивается на 33%. Обнаруживаемые при этом сдвиги в остальных показателях КЩР ЦСЖ являются незначимыми. Совершенно очевидно, что сдвиг pH ЦСЖ в сторону ацидоза под влиянием интенсина целиком обусловлен повышением парциального давления углекислоты в ЦСЖ. Значительный интерес пред-

ставляют сдвиги, обнаруженные в КЩР артериальной крови. В частности, наблюдается возрастание количества оснований в крови, что находит выражение в увеличении тотальной углекислоты и истинных бикарбонатов на 16,8%, стандартных бикарбонатов — на 13,7% и буферных оснований — на 11,1%. В результате такого эффекта, несмотря на стремление к повышению $p\text{CO}_2$, отчетливо проявляется тенденция к понижению негативного знака избытка оснований цельной крови и плазмы.

Эти данные свидетельствуют о регулирующей способности сравнительно высоких доз интенсаина в условиях нарушения КЩР артериальной крови, которая обеспечивается за счет влияния препарата на метаболический компонент КЩР артериальной крови.

Таблица 3

Влияние интенсаина (10 мг/кг) на кислотно-щелочное равновесие ЦСЖ и артериальной крови в условиях гиперкапнии (сдвиг pH ЦСЖ в сторону ацидоза)

Показатели	Контроль	Ношпа 0,5 мг/кг через 2 мин.
Цереброспинальная жидкость		
pH	$7,31 \pm 0,02$	$7,24 \pm 0,02^*$
$p\text{CO}_2$ мм рт. ст.	$24,54 \pm 1,60$	$32,66 \pm 3,57^*$
BE мэкв/л	$-12,50 \pm 1,35$	$-14,02 \pm 1,29$
Tot- CO_2 мМол/л	$13,62 \pm 0,95$	$13,87 \pm 1,58$
HCO_3 мэкв/л	$12,20 \pm 0,97$	$11,84 \pm 2,41$
Артериальная кровь		
pH	$7,20 \pm 0,01$	$7,21 \pm 0,01$
$p\text{CO}_2$ мм рт. ст.	$52,67 \pm 3,27$	$60,25 \pm 4,41$
$p\text{O}_2$ мм рт. ст.	$81,50 \pm 3,90$	$87,75 \pm 5,80$
O_2 -Sat. в %	$94,80 \pm 0,63$	$95,60 \pm 0,67$
BE _a мэкв/л	$-10,36 \pm 1,32$	$-6,22 \pm 1,17^*$
BE _p мэкв/л	$-6,64 \pm 0,94$	$-2,78 \pm 1,07^*$
Tot- CO_2 мМол/л плазмы	$21,52 \pm 1,03$	$25,14 \pm 1,12^*$
HCO_3 мэкв/л	$19,94 \pm 1,00$	$23,30 \pm 1,06^*$
HCO_3 мэкв/л	$18,20 \pm 0,73$	$20,70 \pm 0,74^*$
BB мэкв/л	$36,91 \pm 1,02$	$41,02 \pm 0,84^*$

* Представленные данные являются средними показателями, полученными в 7 опытах.

Все вышеизложенное дает нам основание полагать, что интенсаин способен активно влиять на звенья, обеспечивающие регуляцию pH в организме.

Выявленная корреляция между изменениями концентрации водородных ионов ЦСЖ и сдвигами в кровоснабжении головного мозга позволяет допустить участие pH ЦСЖ в механизме действия интенсаина на мозговое кровообращение.

Է. Ս. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ, Է. Ա. ԱՄՐՈՅԱՆ

ՏՎՅԱԼՆԵՐ ՈՒՂԵՂԻ ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ ԻՆՏԵՆՍԱԻՆԻ
ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԵԽԱՆԻԶՄԻ ՄԱՍԻՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հեղինակների կողմից ստացված փորձնական տվյալները թույլ են տալիս ենթադրելու, որ ինտենսայինը ընդունակ է ակտիվորեն ազդել օրգանիզմում կարգավորումը ապահովող օղակների վրա:

E. S. GABRIELIAN. E. A. AMROYAN

DATA RELATING TO THE MECHANISM OF THE ACTION OF
INTENSAIN ON CEREBRAL BLOOD CIRCULATION

S u m m a r y

Relying on the results they have obtained the authors believe that intensain can actively influence the centres accounting for the regulation of pH in the organism.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вотчал Б. Е., Лозинский Л. Г. Сб. докл. симп. «Интенсаин», М., 1968, 86.
2. Вотчал Б. Е., Жмуркин В. П., Рогунов Г. А., Трошина Т. Ф., Алиева З. М. Сб. докл. симп. «Интенсаин», М., 1968, 40.
3. Жаров Е. И., Мартынов А. И. Сб. докл. симп. «Интенсаин», М., 1968, 52.
4. Москаленко Ю. Е. Динамика кровенаполнения головного мозга в норме и при гравитационных нагрузках, Л., 1967.
5. Нитц Р. Э. Сб. докл. симп. «Интенсаин», М., 1968, 16.
6. Шхвацабая И. К., Мясников Л. А., Метелица В. И., Григорьянц Р. А. Кардиология, 1969, 9, 2, 66—70.
7. Cooper R. Med. Electron. Biol. Engn. 1:3, 529, 1963.
8. Higgssedal E., Tohansson B. Acta Physiol. Scand. 1965, 66, suppl. 258, 27—53.
9. Harper A. M. Acta Neurol. Scand., suppl 14, 1965, 41.
94. 10. Várkony Gy-Therapiekoche. 1966, 16, 191—192.