

Э. С. ГАБРИЕЛЯН, Э. А. АМРОЯН, Э. С. ОГАНЕСЯН

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛОКАЛЬНОГО МОЗГОВОГО КРОВОТОКА ПОД ВЛИЯНИЕМ НОРАДРЕНАЛИНА В УСЛОВИЯХ ИНГИБИРОВАНИЯ ЭНДОГЕННОГО БИОСИНТЕЗА ПРОСТАГЛАНДИНОВ

Установлено [3, 5], что ингибирование биосинтеза простагландинов (ПГ) усиливает эффекты норадреналина (НА) на тотальное периферическое сопротивление сосудов мозга. В литературе нет данных о количественных сдвигах мозгового кровотока в аналогичных условиях.

Целью настоящего исследования явилось выяснение вопросов, связанных с адренергической регуляцией интрапаренхимального мозгового кровотока.

Методика. В острых опытах на 19 кошках весом 3—4 кг, наркотизированных уретаном (600 мг/кг) и хлоразолом (50 мг/кг), проводилось количественное измерение локального мозгового кровотока методом водородного «очищения» [4], основанным на способности молекул водорода распадаться на ионы на поверхности платинового электрода. Поскольку ионный ток прямо пропорционален количеству поступающего водорода при введении его в кровь, кривая «очищения» будет соответствовать около-электродному кровотоку. Для повышения чувствительности электрода он подвергался «серому» платинированию. После критического отбора в экспериментальных условиях существующих методов платинирования [1, 2, 4, 6] была отработана следующая методика:

1. Промывание электрода в растворе 3 см³ 12N HCl, 1 см³ 16N HNO₃, 4 см³ H₂O в течение 15 мин.
2. Выдерживание электрода в концентрированной HNO₃ в течение 5 мин. с последующим промыванием дистиллированной водой.
3. Катодизация электрода в очень слабом растворе H₂SO₄ в течение 10 мин. при напряжении 3 в с последующим промыванием дистиллированной водой.
4. Анодизация электрода в 3-процентном растворе платиновой кислоты с 0,02% раствором уксуснокислого свинца при напряжении 3 в.
5. Катодизация в предыдущем растворе при токе 30—50 мкА в течение 10 мин. с последующим промыванием дистиллированной водой.

Платинированный таким образом электрод сохраняет свои свойства в течение одного месяца и более при хранении его в растворе Рингера либо в изотоническом растворе NaCl, в отличие от электродов, платинированных известными способами, которые пуждаются в еженедельной обработке.

Для измерения ионного тока была собрана схема (рис. 1).

После фиксации животного на стереотаксическом аппарате и обнажения парietальной поверхности черепа просверливалось трепанационное отверстие диаметром 4 мм и платиновый электрод вводился в серое вещество мозга. С целью предотвращения диффузии водорода отверстие герметизировалось парафином.

Контролируемая ротаметрами воздушно-водородная смесь подавалась интратрахеально при помощи дыхательного аппарата Univent-100 с выключением спонтанного дыхания миорелаксантом листеноном. На регистрирующем приборе (Hitachi Recor-

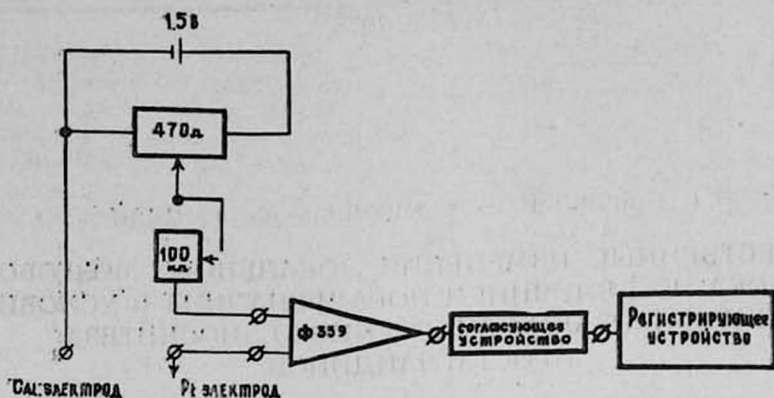


Рис. 1. Блок-схема измерения ионного тока и регистрации кривой «очищения».

der) контролировался и определялся пик насыщения электрода водородом, после чего подача водорода прекращалась и регистрировался процесс «очищения» (рис. 2, А). Полупериод экспоненты «очищения» переносился на полулогарифмическую бумагу, где определялся кровоток с помощью формулы:
$$i = \lambda \frac{0.693}{T_{1/2}} \times 100.$$
 В зависимости

от полученной экспоненциальной кривой вычисляли как средний кровоток (рис. 2, Б), так и кровоток в сером и белом веществе с помощью расщепления основной экспоненты на составные части (рис. 2 В). Сопротивление сосудов мозга вычислялось при помощи деления среднего артериального давления на величину мозгового кровотока.

Параллельно регистрировалось среднее артериальное давление ртутным манометром с демпфером при помощи катетера, введенного в бедренную артерию. Синхронно проводили определение рН и pCO_2 артериальной крови микрометодом Аструпа на системе Radiometer.

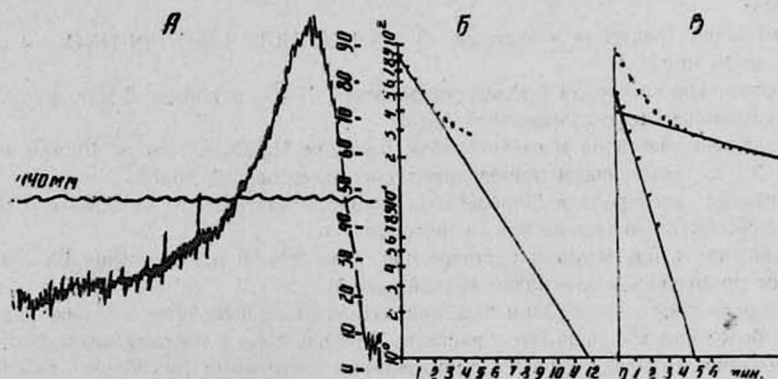


Рис. 2. Кривая «очищения» водорода (А), графический расчет среднего кровотока (Б) и (В)—расщепление экспоненты на «медленную» (I) и «быструю» (II) компоненты.

Перед каждым экспериментом снималась контрольная кривая «очищения».

НА (Bayes. 5 и 1 мкг/кг) вводился в мозг через внутреннюю сонную артерию. Растворенный [8] индометацин (Pofla) вводился в виде внутривенной инфузии (1 мг/мл/мин) при помощи автоматического шприца, сконструированного нами.

Результаты и их обсуждение. Внутрикотидное введение НА в дозе 5 мкг/кг вызывает уменьшение локального мозгового кровотока, увеличение цереброваскулярного сопротивления и повышение среднего артериального давления (рис.3). Из приведенной диаграммы, отражающей суммарные данные 9 опытов, видно, что под влиянием НА локальный мозговой кровоток уменьшается от $27,01 \pm 1,65$ до $23,5 \pm 1,5$ мл/мин/100 г (13%, $P > 0,05$). Отмечается также статистически значимое увеличение цереброваскулярного сопротивления (от $5,03 \pm 0,21$ до $6,88 \pm 0,18$ мм рт. ст./мл/мин/100 г; $P < 0,001$).

Среднее артериальное давление также статистически значимо повышается на 19,1% по сравнению с контролем ($P < 0,002$).

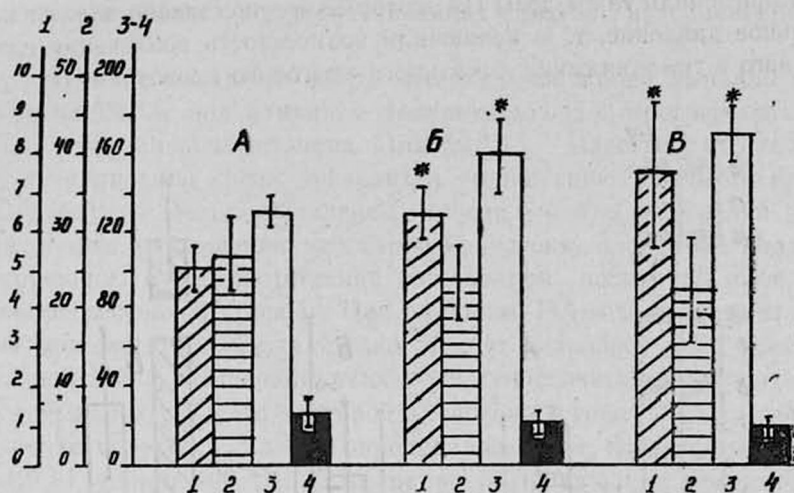


Рис. 3. Влияние норадреналина (5 мкг/кг) на количественные изменения локального мозгового кровотока. Обозначения (здесь и на рис. 4): 1—цереброваскулярное сопротивление в мм рт. ст./мл/мин/100 г; 2—локальный мозговой кровоток в мл/г/мин (средние данные); 3—среднее артериальное давление в мм рт. ст.; 4—напряжение артериальной CO_2 в мм рт. ст.; А—фон; Б—инъекция норадреналина; В—инъекция норадреналина в условиях инфузии индометацина; *—статистически значимое изменение ($P < 0,05$) по сравнению с фоном.

На фоне непрерывной внутривенной инфузии индометацина — ингибитора биосинтеза ПГ — внутрикотидное введение НА сопровождается дальнейшим незначительным уменьшением локального мозгового кровотока ($P > 0,05$) и увеличением цереброваскулярного сопротивления ($P > 0,05$), сравнительно с эффектами НА до инфузии индометацина. При сравнении полученных данных с контрольными величинами обнаруживаются статистически значимые сдвиги цереброваскулярного сопротивления (увеличение на 52,8%; $P < 0,001$) и артериального давления (увеличение на 26,4%; $P < 0,001$).

Полученным фактам можно дать двойное объяснение: либо НА не оказывает существенного влияния на интрапаренхимальное мозговое кровообращение и ПГ не участвует в адренергической регуляции локаль-

ного мозгового кровотока, либо повышение артериального давления инвектурирует истинные эффекты НА как до, так и после ингибирования биосинтеза ПГ. Однако заметное увеличение эффекта НА на цереброваскулярное сопротивление в условиях инфузии индометацина свидетельствует скорее об активной роли ПГ в адренергической регуляции сосудистого тонуса. Статистически незначимое изменение мозгового кровотока в ответ на введение НА, по-видимому, объясняется тем, что повышение артериального давления в силу гидростатических факторов частично компенсирует снижение уровня перфузионного давления, возникшее в результате вазоконстрикторного действия НА.

Для проверки этого предположения в отдельной серии экспериментов мы применили такие дозы НА, которые несущественно влияют на артериальное давление, т. е. исключили возможность вовлечения сдвигов последнего в гемодинамику локального мозгового кровотока.

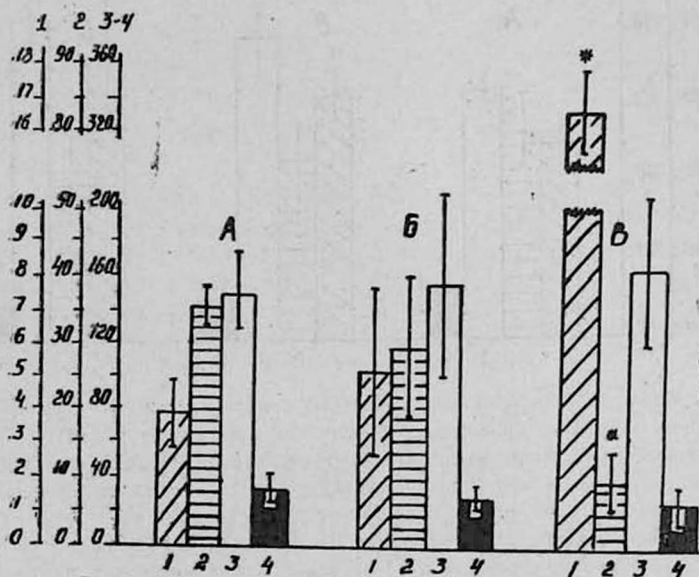


Рис. 4. Влияние норэпинефрина (1 мкг/кг) на количественные изменения локального мозгового кровотока.

Суммарные данные 10 опытов (рис. 4) показывают, что внутрикаротидное введение НА в дозе 1 мкг/кг незначительно влияет на уровень артериального давления, который повышается в среднем всего на 6,6% ($P > 0,05$). При этом, как видно из диаграммы, мозговой кровоток уменьшается на 19,3% ($P > 0,05$) с соответствующим небольшим возрастанием цереброваскулярного сопротивления. В условиях инфузии индометацина введение НА оказывает выраженное влияние на локальное мозговое кровообращение: на фоне небольшого повышения артериального давления (на 11%, $P > 0,05$) мозговой кровоток уменьшается на 72,6% ($P < 0,001$), а цереброваскулярное сопротивление возрастает в четыре раза (от $4,07 \pm 0,37$ до $16,35 \pm 2,67$ мм рт. ст./мл/мин/100 г) сравнительно с контролем.

При сопоставлении полученных результатов с эффектами НА до блокирования биосинтеза ПГ выясняется, что мозговой кровоток уменьшается на 66,1% ($P < 0,001$) вследствие резкого возрастания цереброваскулярного сопротивления (в 3 раза).

Полученные данные свидетельствуют о том, что выключение фактора «добавочного» давления способствует выявлению истинных сдвигов мозговой гемодинамики под влиянием НА. В тех случаях, когда в ответ на введение НА имеет место значительное повышение артериального давления, выраженное изменение мозгового кровотока не наблюдается в результате увеличения перфузионного давления мозга (рис. 3). Таким образом, влияние НА на локальный мозговой кровоток в значительной мере зависит от сопутствующих сдвигов артериального давления.

Синхронное измерение pCO_2 артериальной крови выявило снижение его на 20,6% под влиянием больших доз НА, прогрессирующее в период инфузии индометацина (на 36,3%). Известно, что снижение pCO_2 артериальной крови приводит к уменьшению мозгового кровотока. Поэтому, с целью выявления степени участия изменений pCO_2 в наблюдаемом уменьшении мозгового кровотока, последний подвергался коррекции путем соотнесения с исходной величиной pCO_2 с помощью регрессивной кривой. Под влиянием НА в дозе 5 мкг/кг уменьшение мозгового кровотока только за счет снижения pCO_2 составило 3,7 мл/мин/100 г. Следовательно, если теоретически исключить влияние уменьшения pCO_2 , то мозговой кровоток составит 27,2 мл/мин/100 г, т. е. почти столько, сколько определялось при контрольном измерении (27,01 мл/мин/100 г). В условиях ингибирования биосинтеза ПГ введение НА также не вызывает существенных сдвигов, если исходить из контрольных величин pCO_2 .

Таким образом, некоторое уменьшение мозгового кровотока под влиянием большой дозы НА можно отнести за счет понижения pCO_2 артериальной крови.

Малые дозы НА на фоне инфузии индометацина снижали pCO_2 в среднем на 5,2 мм от исходной величины, что вряд ли могло обусловить наблюдаемое выраженное уменьшение мозгового кровотока. Тем не менее, коррекция показателей кровотока свидетельствует о том, что уменьшение мозгового кровотока под влиянием НА в условиях ингибирования биосинтеза ПГ только из-за снижения pCO_2 составляет всего 1,41 мл/мин/100 г, что не может существенно отразиться на конечном результате действия НА (после коррекции кровотока остается ниже контрольного уровня на 68%).

Таким образом, можно считать, что ингибирование биосинтеза ПГ способствует увеличению констрикторного влияния НА на интрапаренхимальные сосуды мозга, вследствие чего уменьшается количество крови, протекающей через 100 г мозговой ткани за единицу времени.

Следовательно, ЛГ противодействуют эффектам НА на мозговое кровообращение. Отсюда вытекает возможность допущения участия ЛГ в адренергической регуляции мозгового кровообращения.

Ереванский государственный медицинский институт

Поступило 10/XII 1975 г.

Է. Ս. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ, Է. Ա. ԱՄՐՈՅԱՆ, Է. Ս. ՂՈՎԶԱՆՆԻՍՅԱՆ

ՊՐՈՍՏԱԳԼԱՆԳԻՆՆԵՐԻ ԲԻՈՍԻՆԹԵԶԸ ԸՆԿՃԵԼՈՒ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ
 ԼՈԿԱԼ ՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ԱՐՅՈՒՆԱՀՈՍՔԻ ՔԱՆԱԿԱԿԱՆ
 ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՆՈՐԱԴՐԵՆԱԼԻՆԻ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ ՏԱԿ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Տվյալները վկայում են, որ պրոստագլանդինների բիոսինթեզը ինդամետացինով ընկճելու պայմաններում առավել խորն է դրսևորվում նորադրենալինի ազդեցության տակ ուղեղի արյան հոսքի նվազումը:

Հավանաբար պրոստագլանդինները ունեն որոշակի դեր ուղեղի արյան շրջանառության ազդեցողիկ կարգավորման պրոցեսում:

E. S. GABRIELIAN, E. A. AMROYAN, E. S. OGANESSIAN

THE QUANTITATIVE CHANGES OF LOCAL CEREBRAL
 BLOODFLOW UNDER THE INFLUENCE OF NORADRENALIN
 DURING CONDITIONS OF INHIBITION OF ENDOGENOUS
 BIOSYNTHESIS OF PROSTAGLANDINS

S u m m a r y

The inhibition of biosynthesis of prostaglandins by the use of indometacins in acute experiments on cats has caused the significant decrease of local cerebral blood-flow after the injection of noradrenalin.

It is likely that prostaglandins have played the definite role in the adrenergic regulation of cerebral bloodflow.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Демченко И. Т. и Буров С. В. Физиол. журн. СССР, 1971, LVII, 1553.
2. Дональдсон П. В кн.: «Электронные приборы в биологии и медицине», 1963, М.
3. Мирзоян С. А., Габриелян Э. С., Амроян Э. А. Бюлл. экпер. биол и мед., 1975, 5, LXXIX, 75.
4. Auckland K. Circulation research, 1964, XIV, 164.
5. Gabrielian E. S., Boroyan R. G., Amroyan E. A. Abstr. VI Intern. Congress of Pharmacology, 1975, Helsinki, 593.
6. Gotoh F., Meyer J. S. Arch. Neurol., 1966, 15, 549.
7. Harper A. M., Glass H. J. J. Neurol. Neurosurg., Psychiat., 1965, 28, 5, 449.
8. Palmer M. A., Piper P. J., & Vane J. R. Brit. J. Pharmacol., 1973, 49, 226.