ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ: ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅՈՒՆ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР, КРОВООБРАЩЕНИЕ

X, № 1, 1977

УДК 612+615

В. П. АКОПЯН

# УЧАСТИЕ СДВИГОВ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВИ И СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ В ЭФФЕКТАХ ГАМК И ЕЕ СОЧЕТАНИЙ С НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТОЙ И НИКОТИНАМИДОМ НА МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Успехи нейрохимии привели к установлению наличия гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе позвоночных и раскрытию ее участия в функциональных и биохимических процессах мозга [1, 7].

В настоящее время получены новые данные, раскрывающие роль ГАМК как медиатора тормозных процессов [9]. Обнаружено влияние ее на мозговое кровообращение [2, 3], показано наличие ГАМК и ферментов, участвующих в ее обмене, в стенках артерии мозга [4, 5].

Целью настоящей работы явилось изучение влияния ГАМК и сочетания ее с никотиновой кислотой и никотинамидом на кровоснабжение различных участков мозга с одновременным определением показателей кислотно-щелочного равновесия (КЩР) артериальной крови и спинномозговой жидкости (СМЖ).

**Методика.** Опыты проведены на 42 кошках весом 3—4 кг под общей анестезией (уретан 600 мг/кг и хлоралоза 60 мг/кг внутрибрюшинно). Внутричерепное кровенаполнение определяли электроплетизмографией с помощью тензостанции типа 4 ТУ-В6-ТД с видоизмененной мостовой схемой одного канала аппарата [6]. Одновременно регистрировался локальный мозговой кровоток с помощью микротермистров [10] в коре, гипоталамусе и белом веществе мозга. Артериальное давление регистрировали в бедренной артерии с помощью датчика-манометра мингографа, а датчик дыхания через полиэтиленовую трубку подключали к трахее животного. Одновременная регистрация всех перечисленных параметров производилась на мингографе-81 (Elema Schönander, Швеция).

Синхронно с кровотоком определяли показатели КЩР артериальной крови и СМЖ с помощью pH-метра 27Б [8]. Пробы СМЖ в количестве 0,15 мл брали из Cisterna magna, а артериальную кровь (0,25 мл)—из бедренной артерии.

**Результаты опытов и их обсуждение.** При внутривенном и внутрикаротидном введении ГАМК (в дозе 3—10 мг/кг) обнаруживает способность увеличивать кровоснабжение различных участков мозга.

Как видно из рис. 1, после внутривенного введения ГАМК (5 мг/кг) параллельно со снижением среднего артериального давления (САД) постепенно повышается линейная скорость кровотока как на поверхности коры, так и в белом веществе мозга, причем в последнем более умеренно. Характерны сила и продолжительность повышения линейной скорости кровотока коры. Одновременно постепенно увеличивается внутричерепное кровенаполнение, достигающее максимума в конце 2-й минуты. Видимых изменений в дыхании не наблюдается. Очевидно, что ГАМК способствует увеличению кровотока, в первую очередь коры, потом белого вещества мозга, в результате чего увеличивается кровоснабжение внутричерепных структур.

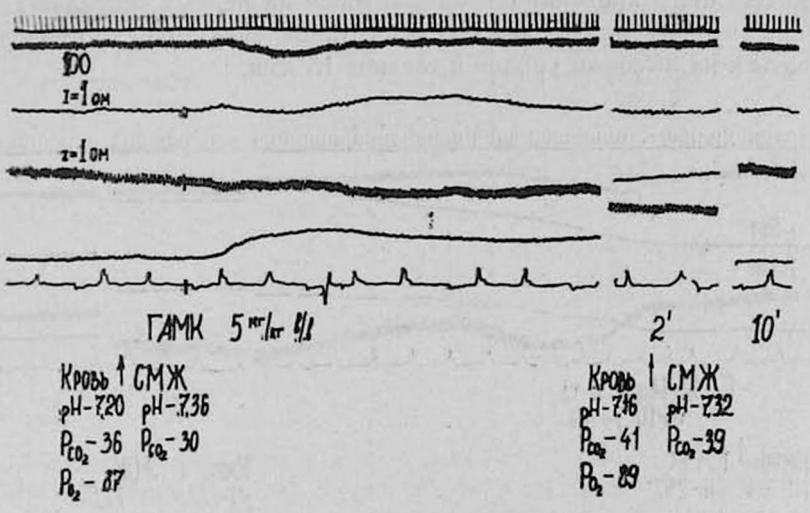


Рис. 1. Влияние ГАМК на кровоснабжение головного мозга и КЩР артериальной крови и СМЖ. Обозначения (здесь и на рис. 2): кривые сверху вниз—отметка времени (1 сек), артериальное давление, Тр. Б. в-термистрограмма белого вещества, ЭПГ—электроплетизмограмма, Тр. К—термистрограмма коры, дыхание. Стрелками указаны моменты взятия проб, а вертикальной чертой—инъекция препаратов.

Одновременное определение показателей КЩР, СМЖ и артериальной крови свидетельствует о том, что под влиянием ГАМК они значительно изменяются. В первую очередь, обращает на себя внимание однонаправленность сдвигов $pCO_2$ и концентрации $H^+$ артериальной крови и СМЖ.. Так, до введения ГАМК $pCO_2$ артериальной крови 36 мм рт. ст., а на 2-й минуте после введения повышается на 13,8%; pH артериальной крови понижается (от 7,20 до 7,16). Со стороны $pCO_2$ не отмечается существенных изменений, что можно объяснить постоянством дыхания.

Одновременно наблюдаются сдвиги pH СМЖ в сторону ацидоза (от 7,36 до 7,32), т. е. повышение концентрации водородных ионов на 9% по сравнению с исходным уровнем.

Влияние ГАМК на кровоснабжение головного мозга усиливается и удлиняется при сочетании с никотиновой кислотой и никотинамидом, в отдельности оказывающих весьма кратковременное и незначительное влияние на него.

Результаты комбинированного влияния ГАМК с никотиновой кислотой приведены на рис. 2. Через 10 сек. после введения указанного сочетания (по 10 мг/кг) САД понижается на 26 мм рт. ст., проявляя тенденцию к быстрому восстановлению, однако в конце 1-й мин. вновь понижается, достигая ко 2-й мин. 20 мм рт. ст.

Введение сочетанных препаратов способствует повышению линейной скорости кровотока как в коре, так и в белом веществе мозга.

Введение препаратов сопровождается и выраженным увеличением внутричерепного кровенаполнения, которое на первых секундах составляет 5,2 ом, проявляя тенденцию к восстановлению, однако продолжает оставаться на высоком уровне в течение 15 мин.

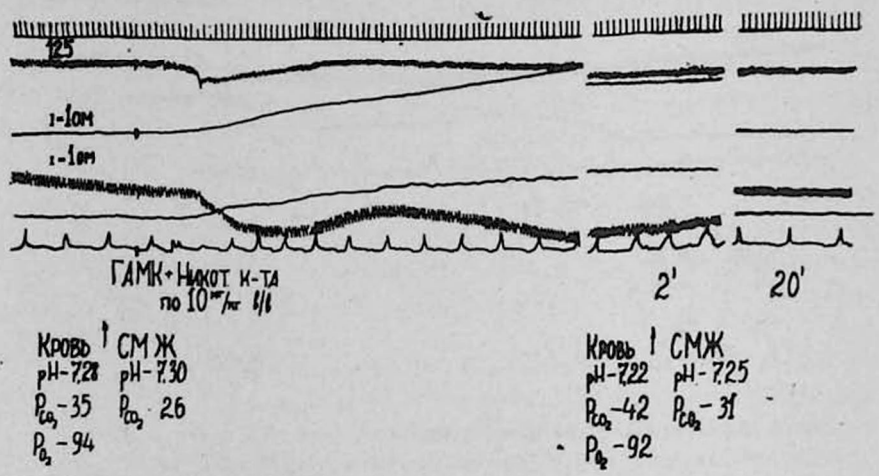


Рис. 2. Влияние ГАМК с никотиновой кислотой на кровоснабжение головного мозга и КЩР артериальной крови и СМЖ.

Через 10 мин. после введения препаратов, везде, за исключением белого вещества, все еще имеет место повышение кровоснабжения головного мозга.

Характерно, что на 10-й мин. САД почти возвращается к исходному состоянию, однако увеличение внутричерепного кровоснабжения продолжается. Усиление мозгового кровотока в указанном опыте не является следствием колебаний артериального давления, что свидетельствует о сосудорасширяющем действии препаратов на мозговые сосуды.

Сочетанные препараты оказывают значительное влияние на главные показатели КЩР артериальной крови и СМЖ. Так, после введения препаратов на 2-й мин. обнаруживается наглядное повышение концентрации водородных ионов. Отмечается также повышение напряже-

ния углекислоты, которое превышает исходное состояние в артериальной крови на 20%, а в СМЖ—на 19,2%. Со стороны $pO_2$ заметных изменений не наблюдается как на 2-й, так и на 10-й мин. после введения. Изменение КЩР артериальной крови и СМЖ продолжается и на 10-й мин., правда, отмечается значительное восстановление их показателей.

Таблица 1

Влияние ГАМК на КЩР артериальной крови и СМЖ

| | Показатели | Контроль | ГАМК 5 мг/кг | |
|---|---|---|---|---|
| | | | через 2 мин. | через 10 мин. |
| Артериальная кровь | pH | 7,28±0,02 | 7,23±0,03 | 7,21±0,02* |
| | $pCO_2$ (в мм рт. ст.) | 36,72±2,13 | 43,61±2,15* | 41,63±3,3 |
| | $pO_2$ (в мм рт. ст.) | 96,71±8,35 | 94,65±7,82 | 95,78±8,22 |
| | $O_2$—нас (в %) | 91,68±6,33 | 89,63±3,45 | 92,81±5,31 |
| | ИИО (в мэкв/л) | —11,89±0,87 | —10,46±0,42 | —9,34±0,23* |
| | ИО пл (в мэкв/л) | —10,75±0,97 | —9,75±0,39 | —9,62±0,13 |
| | $CO_2$ тот. (в мМол/л плазмы) | 18,56±1,2 | 19,49±2,34 | 22,18±1,54* |
| | $HCO_3$ ист. (в мэкв/л) | 17,34±1,21 | 18,69±1,21 | 20,41±1,37* |
| | $HCO_3$ ст. (в мэкв/л) | 15,51±1,23 | 15,78±1,13 | 16,28±2,03 |
| | БО (в мэкв/л) | 37,28±1,34 | 38,39±2,07 | 39,22±2,41 |
| Спинномозговая жидкость | pH | 7,31±0,01 | 7,25±0,02* | 7,28±0,02 |
| | $Pco_2$ (в мм рт. ст.) | 32,68±2,11 | 35,77±3,05 | 34,61±3,16 |
| | ИО (в мэкв/л) | —8,92±0,63 | —11,88±0,94* | —10,01±0,27 |
| | $CO_2$—тот (в мМол/л) | 16,63±0,52 | 14,47±0,71 | 15,96±0,72 |
| | $HCO_3$ (в мэкв/л) | 15,41±0,67 | 12,83±0,67 | 15,03±0,49 |

*Обозначения:* $O_2$-нас—кислородное насыщение; ИИО—истинный избыток оснований; ИО пл—избыток оснований плазмы; $CO_2$ тот.—тотальная углекислота; $HCO_3$—истинные бикарбонаты: $HCO_3$ ст.—стандартные бикарбонаты; БО—буферные основания; ИО—избыток оснований; Х—статистически значимые изменения по сравнению с контролем.

Приведенные данные показывают, что изменение кровоснабжения головного мозга под влиянием ГАМК в сочетании с никотиновой кислотой больше всего коррелирует со сдвигами КЩР артериальной крови и СМЖ. Однако строгого параллелизма между ними не существует, поскольку на 10-й мин. значительно восстанавливаются показатели КЩР как артериальной крови, так и СМЖ, но увеличение кровоснабжения головного мозга продолжается.

Аналогично и влияние комбинации ГАМК с никотинамидом. Полученные данные свидетельствуют, что под влиянием ГАМК и ее комбинаций усиление скорости кровотока больше наблюдается в гипоталамической области и в коре, т. е. в местах, где естественное количество ГАМК большее, чем в белом веществе мозга [7]. Анализ результатов экспериментов показал, что понижение тонуса сосудов и усиление кровоснабжения мозга не находятся в прямой зависимости от величины САД. Часто при введении ГАМК и ее комбинаций непосред-

ственно в мозговые сосуды при неизменном уровне САД наблюдается выраженное усиление скорости кровотока и понижение цереброваскулярного сопротивления, что позволяет предположить избирательное влияние препаратов на тонус мозговых сосудов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в осуществлении эффектов ГАМК и ее комбинации важно изменение главных показателей КЩР артериальной крови и СМЖ (табл. 1). Оказалось, что введение препаратов наряду с увеличением внутричерепного кровоснабжения способствует увеличению напряжения $CO_2$ в артериальной крови, уменьшению pH с одновременным повышением концентрации бикарбонатов и тотальной углекислоты. Очевидно, что препараты влияют на респираторные и метаболические компоненты КЩР артериальной крови. Важно значимое повышение концентрации водородных ионов в СМЖ. Очевидно, что препараты вызывают однонаправленные сдвиги в $pCO_2$ артериальной крови и концентрации $H^+$ в СМЖ.

Можно предполагать, что повышение концентрации $H^+$ и увеличение $pCO_2$ в СМЖ обусловлено повышением $pCO_2$ в артериальной крови. Установлено [8], что даже незначительные колебания $pCO_2$ артериальной крови мгновенно отражаются на $pCO_2$ и частично на концентрации $H^+$ в СМЖ, что обусловлено способностью $CO_2$ легко проникать через стенки капилляров мозга.

Следовательно, можно считать, что в механизмах усиления внутричерепного кровоснабжения под влиянием ГАМК и ее комбинаций значительную роль играет их способность повышать концентрацию $H^+$ и СМЖ и $pCO_2$ артериальной крови. В этом аспекте заслуживают особого внимания данные [11, 12] о мощном вазодилятаторном свойстве $CO_2$ в отношении мозговых сосудов. Однако остается открытым вопрос, на какие звенья сосудистой системы влияет $CO_2$ при увеличении кровотока. При этом важным является представление, согласно которому повышение артериальной $pCO_2$ способствует увеличению концентрации $H^+$ в СМЖ, которые и действуют на специальные рецепторы гладких мышечных образований сосудов мозга.

В аспекте этих исследований полученные нами данные позволяют заключить, что в механизмах осуществления эффектов ГАМК и ее комбинаций с никотиновой кислотой и никотинамидом на мозговое кровообращение значительную роль играют изменения главных показателей КЩР артериальной крови и СМЖ.

Однако, придавая большое значение этому фактору, мы не отрицаем и существования других, не менее важных звеньев, на которые могут действовать препараты, что является предметом наших дальнейших исследований.

Ереванский медицинский институт

Поступило 23/VII 1976 г.

Վ. Պ. ՀԱԿՈԲՅԱՆ

# ԳԱՄՄԱ–ԱՄԻՆՈԿԱՐԱԳԱԹՎԻ ԵՎ ՆՐԱ ԶՈՒԳՈՐԴՈՒՄՆԵՐԻ՝ ՆԻԿՈՏԻՆԱԹՎԻ ԵՎ ՆԻԿՈՏԻՆԱՄԻԴԻ, ՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ ՈՒՆԵՑԱԾ ՆԵՐԳՈՐԾՈՒԹՅՈՒՆՈՒՄ ՋԱՐԿԵՐԱԿԱՅԻՆ ԱՐՅԱՆ ԵՎ ՈՒՂԵՂ–ՈՂՆՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ՀԵՂՈՒԿԻ ԹԹՎԱ–ՀԻՄՆԱՅԻՆ ՀԱՎԱՍԱՐԱԿՇՌՈՒԹՅԱՆ ՏԵՂԱՇԱՐԺԵՐԻ ՄԱՍՆԱԿՑՈՒԹՅՈՒՆԸ

## Ա մ փ ո փ ո ւ մ

*Ստացված տվյալները վկայում են, որ գլխուղեղի տարբեր հատվածներում արյան հոսքի ուժեղացումը գամմա-ամինոկարագաթթվի և նրա զուգորդումների՝ նիկոտինաթթվի և նիկոտինամիդի ներգործությամբ, որոշակիորեն պայմանավորված է զարկերակային արյան մեջ ածխաթթվի լարվածության մեծացմամբ, ինչպես նաև ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկում չրածնի իոնների քանակության շատացման հետ։*

V. P. HAGOPIAN

# THE ROLE OF ACID-BASE BALANCE CHANGES IN THE ARTERIAL BLOOD AND CEREBRO-SPINAL FLUID IN THE ACTION OF CAMMA-AMINOBUTYRIC ACID AND ITS COMBINATIONS NICOTINIC ACID AND NICOTINEAMIDE ON THE CEREBRAL BLOOD FLOW

## S u m m a r y

The results confirm that in different parts of the cerebrum the increase in blood flow under the influence of camma-aminobutyric acid (GABA), and its combinations nicotinic acid and nicotineamide is certainly conditioned by the increase in the partial pressure of carbonic acid in the arterial blood, as well as by the increase in the amount of hydrogen ions in the cerebrospinal fluid.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Бунятян Г. Х.* Ж. Всесоюзн. хим. общества им. Д. И. Менделеева, 1964, 9, 4, 412. 2. *Мирзоян С. А., Акопян В. П.* ДАН Арм. ССР, 1966, 42, 1, 53. 3. *Мирзоян С. А., Акопян В. П.* Фармакология и токсикология, 1967, 5, 572. 4. *Мирзоян С. А., Акопян В. П.* ДАН СССР, 1969, 168, 1, 231. 5. *Мирзоян С. А., Казарян Б. А., Акопян В. П.* ДАН СССР, 1970, 190, 5, 1241. 6. *Москаленко Ю. Е.* В сб. «Физиол. механизмы регуляции мозгового кровообращения», 1963, 45. 7. *Сытинский И. А.* ГАМК в деятельности нервной системы Л., 1972. 8. *Astrup P.* Clinical Chem., 1961, 7, 11. 9. *Bowery M. J.* Brit. J. Pharmacol., 1974, 50, 2, 205. 10. *Cooper R.* Med. Electron. Biol. Engng., 1963, 3, 329. 11. *Harper A. M.* Acta Neurol. Scand., Suppl. 1965, 14, 41. 12. *Lassen N. A.* Folia angiol., 1970, 1, 121.

ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
ԳՐԱԴԱՐԱՆ