

Э. С. ГАБРИЕЛЯН, А. Г. АЙВАЗЯН

ВЛИЯНИЕ ПАПАВЕРИНА НА ВЕЛИЧИНУ ЛОКАЛЬНОГО
МОЗГОВОГО КРОВОТОКА И ОБЪЕМНУЮ СКОРОСТЬ
КРОВОТОКА ВО ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ
В УСЛОВИЯХ ИНГИБИРОВАНИЯ БИОСИНТЕЗА
ПРОСТАГЛАНДИНОВ

Установлено, что в условиях ингибирования биосинтеза простагландинов (ПГ) индометацином усиливаются эффекты папаверина на системное артериальное давление как по величине, так и по длительности [1].

С целью установления связи между эффектами папаверина на кровоснабжение головного мозга и биосинтезом ПГ нами было изучено влияние папаверина на величину локального мозгового кровотока кошек, а также изменение скорости кровотока во внутренней сонной артерии в условиях предварительного ингибирования биосинтеза ПГ индометацином.

Материал и методика. Опыты поставлены на 9 кошках (весом 2,5—3 кг) и 5 собаках (весом 10—12 кг), анестезированных этилаином натрия (40 мг/кг), введенным внутривенно, обездвиженных листеноном (5 мг/кг, внутривенно через каждые 30 мин.) и переведенных на искусственную вентиляцию легких (смесь закиси азота с кислородом) с помощью дыхательного насоса (Beatmungs pumpe, pack Schuler, Model 2 HSE, ФРГ). Величину локального мозгового кровотока определяли методом водородного очищения [2, 5]. Измерение скорости кровотока во внутренней сонной артерии собак производили методом электромагнитного определения кровотока (электромагнитный расходомер крови Model RT-500 Narcomatic, Narcobyosystem США). Синхронно регистрировали артериальное давление в бедренной артерии через катетер, соединенный с датчиком EMT-35 и усилителем EMT-1 (Elema-Schönander). Запись осуществлялась на самописце Watanabe-Multicorder. Одновременно производилось измерение pH, P_{CO_2} и P_{O_2} артериальной крови с помощью аппарата «Микросистема крови» (Radiometer, Дания). Достоверность различий между данными контрольных и опытных групп оценивалась с помощью критерия Фишера-Стьюдента.

Результаты. Определяя мозговой кровоток в контроле и в усло-

виях влияния папаверина (2мг/кг, внутрикаротидно), мы наблюдали незначительное увеличение мозгового кровотока (на 7,6%, рис. 1), некоторое понижение артериального давления (от 160 до 149 мм рт. ст.), рН, P_{CO_2} и незначительное увеличение P_{O_2} артериальной крови (на 9,5%). Затем производили внутривенную инфузию раствора индометацина, приготовленного по методу Palmer и соавт. [7], со скоростью

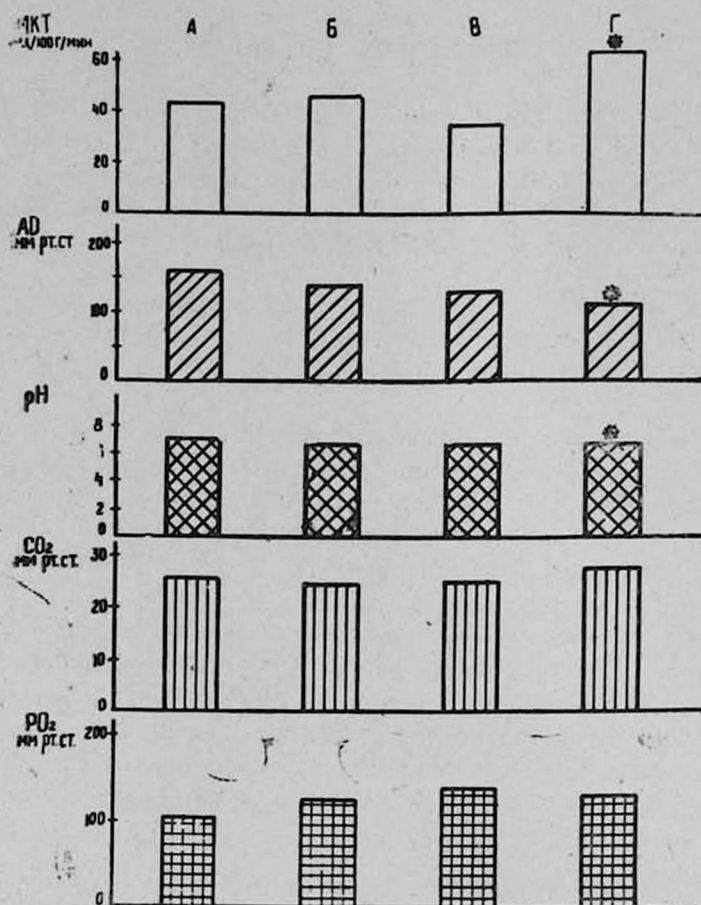


Рис. 1. Изменение скорости локального мозгового кровотока под влиянием папаверина в условиях подавления биосинтеза ПГ. Обозначения: А—контроль, Б—после внутрикаротидного введения папаверина (2 мг/кг), В—после индометацина (1 мг/мл/мин в течение 30 мин), Г—после папаверина на фоне индометацина, *—статистически значимый сдвиг, МКТ—скорость локального мозгового кровотока, АД—системное артериальное давление.

1мг/кг/мин в течение 30 мин. с помощью автоматического шприца (Perfusor-E). К концу инфузии проводили измерение кровотока. При этом отмечалась некоторая тенденция к уменьшению мозгового кровотока (на 12%), артериального давления (на 9%), рН, незначительное увеличение P_{O_2} и P_{CO_2} артериальной крови. При введении папаверина

на фоне действия индометацина наступало выраженное увеличение мозгового кровотока (на 67,1%) по сравнению с исходной величиной. Указанное увеличение является в 7,6 раза большим, чем увеличение, вызванное папаверином в условиях, когда нет угнетения биосинтеза ПГ, несмотря на то, что при этом отмечается заметное снижение артериального давления (на 33%).

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о том, что в условиях ингибирования биосинтеза ПГ индометацином значительно возрастает способность папаверина увеличивать кровоснабжение головного мозга.

Таблица

Изменение скорости кровотока во внутренней сонной артерии собак под влиянием папаверина на фоне подавления биосинтеза ПГ индометацином (ИМ) (данные 5 опытов)

Процедура	Показатели				
	МКТ, мл/мин	АД, мм рт. ст.	pH арт. крови	Р _{О₂} арт. крови	Р _{СО₂} арт. крови
Контроль	125,4±20,5	104±16,8	7,284±0,03	98,2±10,1	36,54±4,8
Папаверин, 1 мг/кг, в/в	187,2±42,4	188±20,7	7,30±0,04	97,9±8,04	36,4±5,23
ИМ, 1 мг/мл/мин, в/в	139,4±25,1	226±13,55	7,28±0,04	101,4±8,15	42,3±6,6
Папаверин, 1 мг/кг в/в	218±39,29*	214±12,8	7,30±0,04	102,2±5,5	41,4±7,03

Примечание. *—статистически значимый сдвиг по сравнению с контролем, МКТ—скорость кровотока во внутренней сонной артерии, АД—системное артериальное давление, в/в—внутривенное введение.

В следующей серии экспериментов были изучены изменения скорости кровотока во внутренней сонной артерии собак под влиянием папаверина, введенного на фоне подавления биосинтеза ПГ индометацином. На рис. 2 представлена запись кривых величин скорости кровотока и артериального давления одного из таких опытов. Обобщенные результаты этой серии экспериментов представлены в таблице. При введении папаверина (1 мг/кг внутривенно) после инфузии индометацина наблюдается значительное и достоверное увеличение скорости кровотока во внутренней сонной артерии собак (на 74% или в 1,74 раза по сравнению с контролем) при некотором снижении артериального давления.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в условиях угнетения эндогенного биосинтеза ПГ влияние папаверина на скорость кровотока во внутренней сонной артерии собак значительно увеличивается и по величине и по длительности.

Обсуждение. Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что усиление сосудорасширяющего действия папаверина в условиях угнетения биосинтеза ПГ имеет место и на уровне

интрапаренхимальных сосудов мозга, а также магистральных сосудов, питающих мозг [1].

Нами также установлено, что под влиянием папаверина происходит значительное увеличение биосинтеза и высвобождения ПГ типа Е и F в мозге крыс и спинномозговой жидкости кошек (содержание ПГЕ увеличивается в 3 раза, а ПГF—в 4 раза). Аналогичные данные были получены Mogcillo с соавт. [6], обнаружившими способность некоторых вазодилататоров, таких как брадикинин, гистамин, нитроглицерин, в том числе и папаверин, увеличивать высвобождение ПГ из различных тканей *in vitro*. Индометацин также увеличивал реакцию периферических сосудов задней конечности собак к указанным препаратам.

На основании полученных нами данных можно считать, что сосудорасширяющий эффект папаверина является независимым от продукции ПГ типа Е, а углубление гипотензивного его действия на фоне ингибирования биосинтеза ПГ индометацином по-видимому обусловлено угнетением продукции ПГF_{2α}, обладающих сосудосуживающей активностью. Очевидно, это является одной из причин того, что но-шпа, не оказывая существенного влияния на биосинтез и высвобождение ПГF в мозге и спинномозговой жидкости, не меняет силу своего гипотензивного действия после введения индометацина [1].

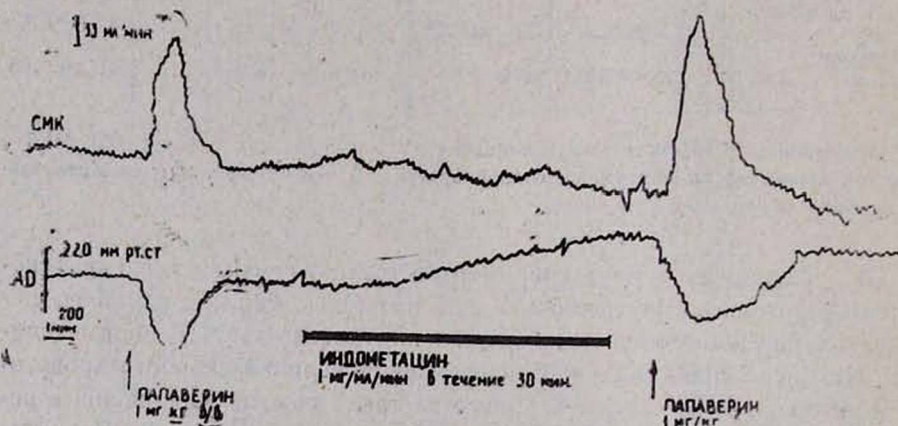


Рис. 2. Изменение скорости кровотока во внутренней сонной артерии собак под влиянием папаверина в условиях подавления биосинтеза ПГ индометацином. Обозначения: АД—системное артериальное давление, СМК—скорость кровотока во внутренней сонной артерии.

Каковы механизмы, обеспечивающие биосинтез и высвобождение ПГ под влиянием папаверина, пока сказать трудно. Однако Пыхтиной и Мартынычевой [3] было обнаружено, что папаверин обладает способностью стимулировать гипофизо-адреналовую систему. Основываясь на результатах этого исследования можно предположить, что усиление биосинтеза и высвобождения ПГ под влиянием папаверина, возможно, происходит при участии симпатической нервной системы, которая, как известно, является одним из стимуляторов биосинтеза ПГ. Это предположение подтверждается недавней работой Тишкина [4], ко-

торый установил, что папаверин, нитрит натрия и другие препараты приводят к выраженному росту уровня адреналина в сосудистой ткани.

Заслуживает внимания факт увеличения сосудорасширяющей активности папаверина в условиях блокирования биосинтеза ПГ не только на уровне мозговых, но и магистральных сосудов, так как известно, что имеется определенное различие в реакциях мелких мозговых и крупных магистральных сосудов в ответ на различные физиологические и фармакологические воздействия. В данном случае имеет место однотипная реакция указанных сосудов в ответ на введение папаверина.

По-видимому, в эффектах папаверина на регионарное кровообращение, в частности, на мозговое, участвуют ПГЕ и ПГФ, последний из которых может препятствовать, несмотря на наличие своего физиологического антагониста ПГЕ, полному проявлению сосудорасширяющего и гипотензивного влияния папаверина.

Следовательно, селективное ингибирование сосудосуживающих ПГ при клиническом применении папаверина, а возможно и других гипотензивных средств приобретает определенную практическую ценность.

Ереванский медицинский институт

Поступила 12/XII 1980 г.

Է. Ս. ԳԱԲՐԵԼՅԱՆ, Ա. Գ. ԱՅՎԱԶՅԱՆ

ՊԱՊԱՎԵՐԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ԱՐՅԱՆ ՏԵՂԱՅԻՆ
ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ՄԵԾՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ ԵՎ ՆԵՐՔԻՆ ՔՆԱՅԻՆ
ԶԱՐԿԵՐԱԿՈՒՄ ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ԾԱՎԱԼԱՅԻՆ
ԱՐԱԳՈՒԹՅՈՒՆԸ ՊՐՈՍՏԱԳԼԱՆԴԻՆԵՐԻ ԲԻՍՏԻՆԵԶԻ
ԱՐԳԵԼԱԿՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ա. մ փ ն փ ու մ

Շների և կատուների վրա կատարված սուր փորձերի ժամանակ հաստատվել է, որ պրոստագլանդինների բիոսինթեզի ինդոմետացինով արգելված պայմաններում բավականաչափ անոթ է պլուդեղի արյան շրջանառությունը մեծացնելու և զարկերակային ճնշումը իջեցնելու պապավերինի ունակությունը:

E. S. Gabrielian, A. G. Ayvazian

Effect of Papaverin on the Size of the Local Brain Blood Flow and Volumetric Speed of the Blood Flow in the Internal Carotid Artery in Conditions of Inhibition of Prostaglandin Byosynthesis

S u m m a r y

In acute experiments on dogs and cats it is established that in conditions of inhibition of PG by indometacine the ability of papaverin to increase the brain blood supply and decrease arterial pressure significantly rises.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Айвазян А. Г., Габриелян Э. С. Кровообращение АН Арм. ССР, 1979, XII, 5, 3.
2. Габриелян Э. С., Амроян Э. А., Оганесян Э. С. Кровообращение АН Арм. ССР, 1976, IX, 2, 9.
3. Пыхтина А. А., Маргынычева А. В. Фармакология и токсикология, 1968, 6, 700.
4. Тишкин В. С. Канд. дисс. 1978, М. 5.
5. Aukland K., Bower B. F., Berliner R. W. Circul. Res., 1964, XIV, 164.
6. Morcillo E., Lucchasi B., Pitt B. Abstr. 7-th Intern. Congr. Pharmacol, 1978, Paris, 807.
7. Palmer M. A., Priscilla J., Piper H., Vane J. R. Br. J. Pharmac., 1973, 49, 226.