

С. А. МИРЗОЯН, Э. Е. МХЕЯН, Э. С. СЕКОЯН, О. П. СОЦКИИ,  
Т. Д. КАРАПЕТЯН

## ВЛИЯНИЕ ГАНГЛИОЗИДОВ НА ЦЕРЕБРАЛЬНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ И НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МОЗГОВОЙ ТКАНИ

Ганглиозиды, выделенные из серого вещества головного мозга людей, погибших от несчастных случаев, вызывают выраженную вазоконстрикцию церебральных сосудов, снижение объемной и линейной скорости мозгового кровотока в лобной, теменной и затылочной областях коры больших полушарий. В условиях ангиоспазма, вызванного однократным введением ганглиозидов, в сером веществе коры происходит уменьшение содержания РНК. При длительной вазоконстрикции мозговых сосудов изменения со стороны содержания нуклеиновых кислот (РНК, ДНК) и активности сукцинатдегидрогеназы не выявлены.

В настоящее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что ряд эндогенных физиологически активных веществ, являющихся продуктами метаболизма самого мозга, обнаруживает выраженную вазоактивность. Эти факты приобретают особый интерес, поскольку, согласно существующим представлениям, нервная ткань функционирует как высокосовершенная саморегулирующая система, в которой непрерывная смена функциональных состояний тесно сочетается с механизмами сохранения гомеостаза, в том числе и с исключительной адекватностью локального церебрального кровотока.

В указанном аспекте обращают на себя внимание исследования С. А. Мирзояна и сотр., которыми было показано, что ряд компонентов нервной ткани обладает не только выраженной нейроактивностью [40, 41], но и обнаруживает отчетливую вазоактивность в отношении сосудов мозга [11—16, 57].

За последние годы внимание исследователей все больше привлекают ганглиозиды—представители гликолипидов, наличие сравнительно высокого содержания которых в головном мозгу послужило основанием для выяснения их роли в обмене и функциональной деятельности ЦНС [18, 20—22, 24, 28, 30, 37, 42, 44, 46, 47, 51—53, 55, 56, 60—68].

По данным Богоча [34, 36], ганглиозиды в очень низких концентрациях стимулируют сокращение тонкой кишки морской свинки и изолированного сердца моллюсков. Мхеяном [19] показано, что высокие концентрации ганглиозидов останавливают сердце холоднокровных и теплокровных животных.

Наличие сравнительно высокого содержания ганглиозидов в головном мозгу млекопитающих, их участие в обмене и функциональной деятельности ЦНС, а также некоторые данные о физиологической актив-

ности ганглиозидов послужили основанием для изучения влияния последних на церебральную гемодинамику.

Первые же исследования ганглиозидов, выделенных из серого вещества мозга людей, погибших от несчастных случаев, показали их способность оказывать выраженное действие на мозговое кровообращение, что находит свое выражение в повышении сопротивления сосудов мозга, отчетливом снижении церебрального кровотока и значительном уменьшении внутричерепного кровенаполнения [17, 27].

Предметом настоящего сообщения являются результаты дальнейших исследований влияния ганглиозидов на внутричерепную гемоциркуляцию, с одновременным определением в мозговой ткани активности сукцинатдегидрогеназы и содержания нуклеиновых кислот.

Указанный подход диктовался тем, что, согласно полученным за последние годы данным, содержание РНК и ДНК в системе нейроглии меняется при различных условиях функционирования нервной системы [48, 49], в том числе и при гипоксических состояниях мозга [23].

Одновременно мы считали необходимым изучить в мозгу активность сукцинатдегидрогеназы, которая, являясь ФАД-ферментом, в отличие от НАД-зависимых дегидрогеназ, более устойчива к гипоксическим состояниям.

*Материал и методика.* Исследования проведены на 68 кошках, анестезированных внутрибрюшинным введением уретана. Для регистрации сопротивления мозговых сосудов к току крови применялась резистография [31, 32] в соответствии с методом, разработанным Маршаком и сотр. [1, 2].

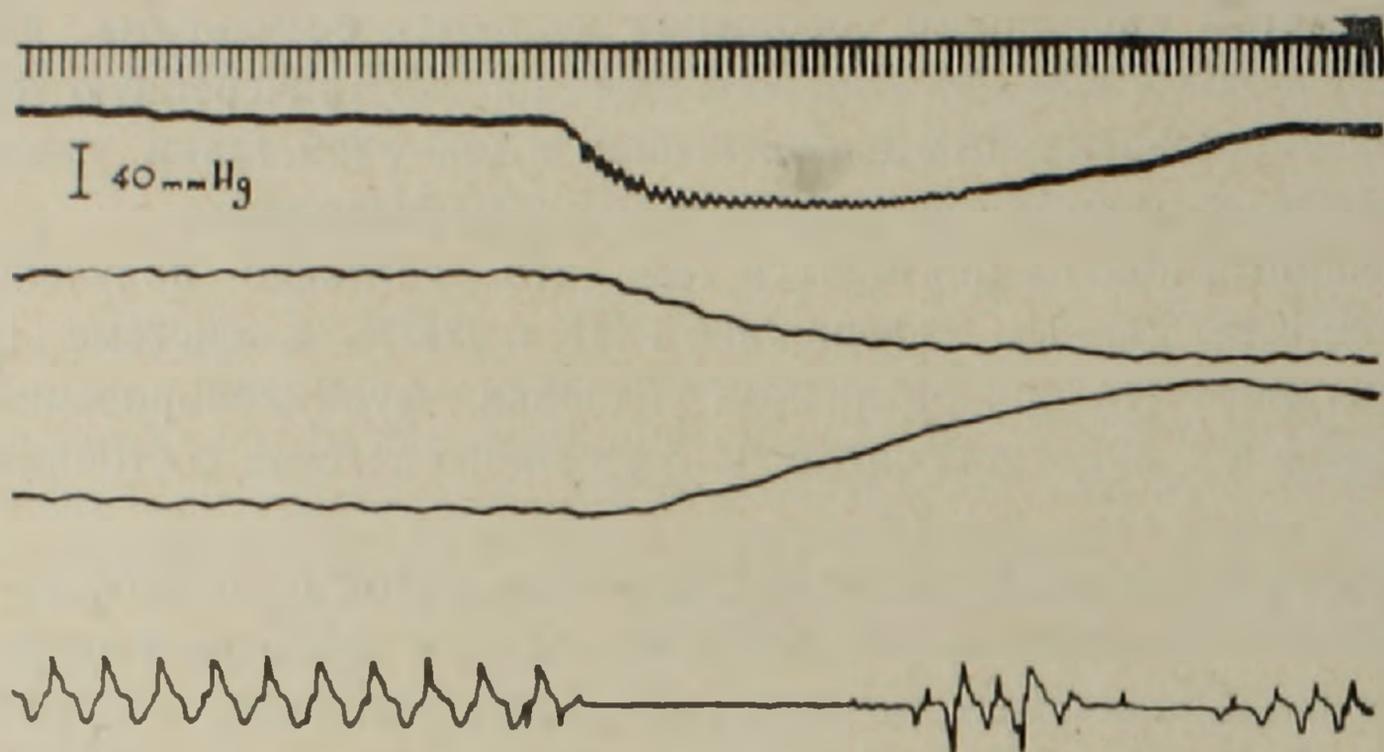
Линейная скорость локального кровотока в коре больших полушарий и в белом веществе мозга определялась с помощью микротермистров, подсоединенных к мостовой схеме, предложенной Купером [39].

Объемная скорость церебрального кровотока изучалась с помощью термпарной методики, предложенной Гиббсом [45], в модификации Маршака [9, 10]. Измерение внутричерепного кровенаполнения осуществлялось методом электролетизмографии с помощью мостовой схемы, предложенной Москаленко (1967).

Определение количественного содержания РНК в сером веществе коры головного мозга проводилось по методу Мунро и Флек [58], а ДНК—по методу Цериоти [38]. Изучение активности сукцинатдегидрогеназы (сукцинат флавопротеин-оксидредуктаза—1.3.99.1.) в коре головного мозга кошек проводилось методом Путилиной и Ещенко [26]. Количество белка определялось по методу Лоури [54]. Ганглиозиды выделялись по методу Богоча [35] из серого вещества головного мозга людей, погибших от несчастных случаев. О чистоте полученных ганглиозидов судили по содержанию фосфора и результатам тонкослойной хроматографии на силикагеле марки КСК [25].

*Результаты и обсуждение.* Результаты проведенных опытов свидетельствуют о том, что внутривенное введение ганглиозидов в дозе 3—5 мг/кг сопровождается снижением линейной скорости церебрального кровотока в лобной, теменной и затылочной областях коры больших полушарий. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что наряду с локальными изменениями кровоснабжения мозга ганглиозиды способствуют уменьшению внутричерепного кровенаполнения, что находит свое выражение в росте электропроводности мозга. (рис. 1).

Указанные сдвиги, свидетельствующие о способности ганглиозидов уменьшать кровоснабжение мозга, выдвинули необходимость сопоставления сосудистых эффектов ганглиозидов в сером и белом веществе головного мозга. Исследования показали, что в экспериментах с измерением линейной и объемной скорости кровотока эффекты ганглиозидов на кровоснабжение проявляются отчетливее в сером веществе головного мозга, чем в белом.



Ч ГАНГА 5 мг/кг

Рис. 1. Влияние ганглиозидов на линейную скорость церебрального кровотока и внутричерепное кровенаполнение. Сверху вниз: отметка времени (5 сек), системное артериальное давление, термистрограмма, ЭПГ, дыхание.

Установлено также, что внутривенное введение ганглиозидов в дозе 3—5 мг/кг влечет за собой отчетливое снижение объемной скорости кровотока в мягкой мозговой оболочке, при этом длительность обнаруживаемых эффектов совпадает с продолжительностью сдвигов, выявленных со стороны кровоснабжения мозговой ткани (рис. 2). Введение ганглиозидов способствует значительному уменьшению линейной скорости кровотока на поверхности мозга, при этом существенно, что сдвиги в кровоснабжении не коррелируют с изменениями в уровне системного артериального давления.

В применяемых количествах ганглиозиды снижают объемную скорость кровотока в а. maxillaris interna, являющейся одной из магистральных артерий головного мозга кошек (рис. 3).

Таким образом, изучение влияния ганглиозидов на церебральную гемодинамику выявило их способность выражено уменьшать кровоснабжение мозговой ткани преимущественно путем выраженной вазоконстрикции мозговых сосудов.

В соответствии с поставленными перед нами задачами, в следующей серии опытов мы изучали влияние ганглиозидов на сопротивление церебральных сосудов с одновременным определением в мозговой ткани содержания нуклеиновых кислот и активности сукцинатдегидрогеназы.

В условиях стабилизированной аутоперфузии головного мозга кошки при постоянном притоке крови внутрикаротидное введение ганглиозидов, выделенных из мозга человека, как правило, влекло за собой исключительно выраженное повышение тонуса церебральных сосудов

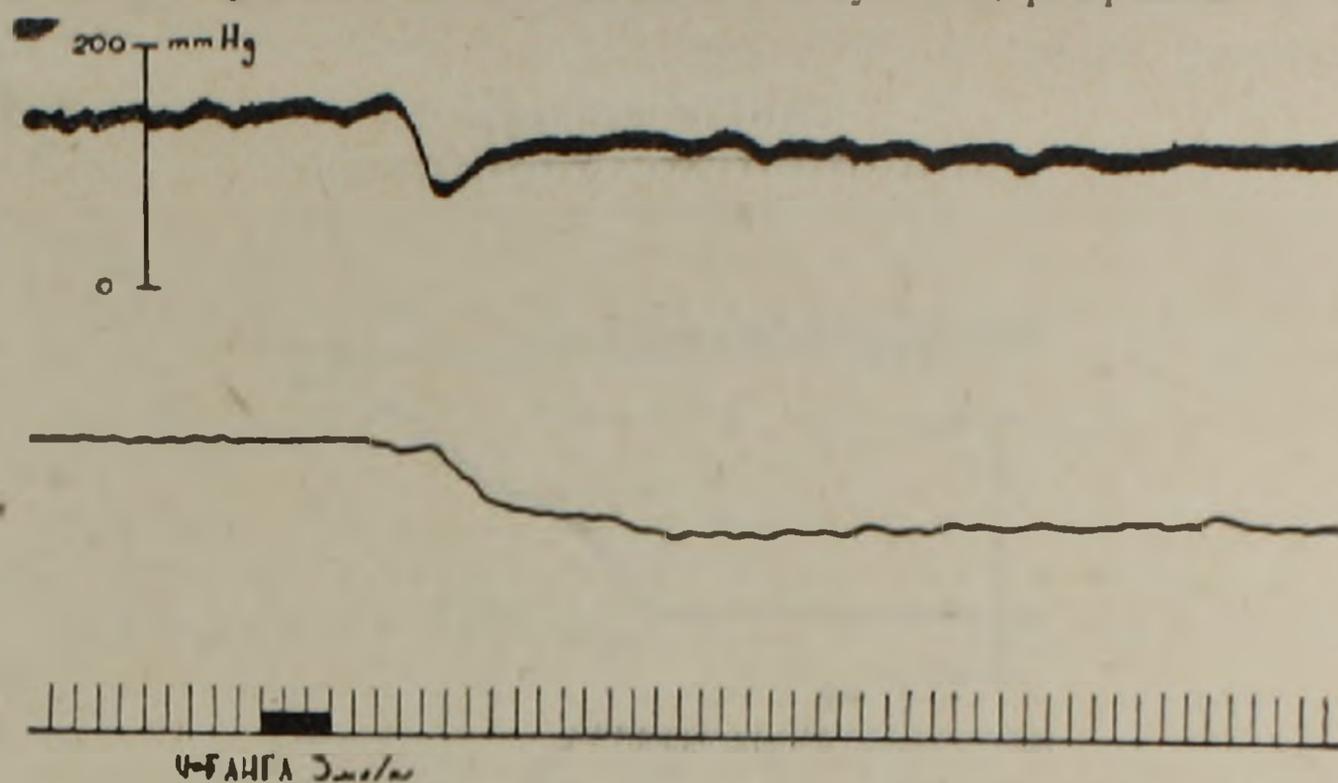


Рис. 2. Эффекты ганглиозидов на зональный кровоток в мягкой мозговой оболочке. Сверху вниз: системное артериальное давление, объемная скорость кровотока (плоский термоэлектрод), отметка времени (5 сек) и введения препарата.

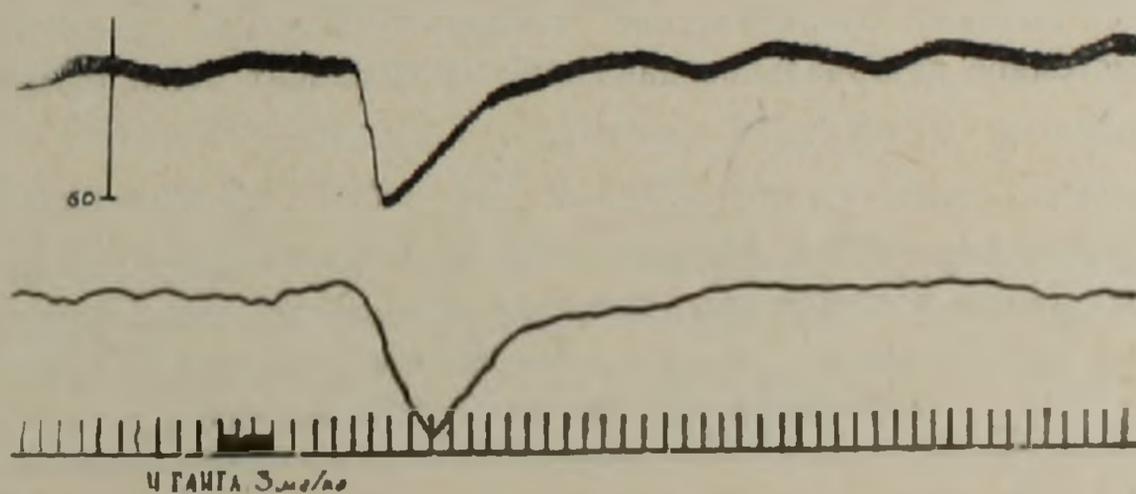


Рис. 3. Действие ганглиозидов на кровоток в а. maxillaris interna. Сверху вниз: системное артериальное давление, объемная скорость кровотока (сосудистый термоэлектрод), отметка времени и введения препарата.

(рис. 4). В момент максимальной вазоконстрикции кошка быстро декапитировалась, в холодных условиях извлекался мозг и брались пробы из серого вещества коры больших полушарий. У контрольных животных также производилась резистография сосудов головного мозга, после чего мозг извлекался и отделялась кора.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у контрольных животных содержание РНК в коре составляет 1,68 мг/г, а ДНК— 0,45 мг/г. Обращает на себя внимание тот факт, что в пробах серого вещества коры, взятых в условиях максимальной вазоконстрикции церебральных сосудов, вызванной введением ганглиозидов, содержание РНК ниже, чем у интактных животных и составляет 1,24 мг/г. В этих условиях уровень ДНК, по сравнению с контролем, несколько повышается (табл. 1).

Становится очевидным, что ганглиозиды, способствуя выраженному повышению сопротивления сосудов мозга, влияют на содержание в мозговой ткани нукленновых кислот. В связи с этим в последующих опытах преследовалась цель изучить изменение количества нуклеиновых кислот

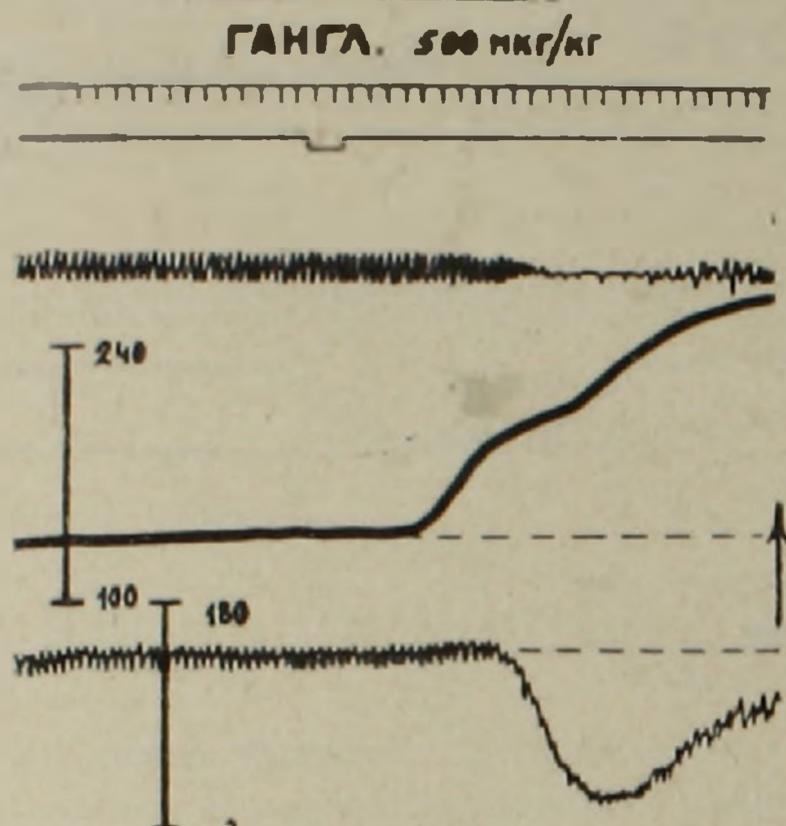


Рис. 4. Вазоконстрикция церебральных сосудов при внутрикаротидном введении ганглиозидов. Сверху вниз: отметка времени (5 сек) и введения препарата, дыхание, сопротивление мозговых сосудов (резистограмма), системное артериальное давление; ↑ — момент декапитации.

Таблица 1

Содержание РНК и ДНК в сером веществе коры больших полушарий у кошек при непродолжительной вазоконстрикции церебральных сосудов, вызванной внутрикаротидным введением ганглиозидов (500 мкг/кг)

Величины	Показатели			
	РНК, мг/г		ДНК, мг/г	
	контроль	опыт	контроль	опыт
M	1,68	1,24	0,45	0,51
$\pm m$	0,092	0,021	0,016	0,012
$\sigma$	0,226	0,048	0,049	0,031
n	6	5	6	6
P	—	=0,01	—	<0,02

(РНК, ДНК) в мозговой ткани при длительной внутрикаротидной инфузии ганглиозидов, обеспечивающей вазоконстрикцию церебральных сосудов в течение более длительного промежутка времени. С этой целью животным вводили в общей сложности 5 мг/кг ганглиозидов, при этом темп инъекции регулировался с таким расчетом, чтобы спазм сосудов мозга продолжался в течение 60 мин.

Подсчеты показали, что вопреки ожидаемому при длительном ангиоспазме сосудов мозга количество РНК не подвергается статистически значимым изменениям. В условиях продолжительного внутриартериального введения ганглиозидов, выделенных из мозга человека, достоверные сдвиги не обнаружены и при определении в сером веществе коры больших полушарий содержания ДНК (табл. 2).

Таблица 2  
Содержание РНК и ДНК в сером веществе коры больших полушарий у кошек в условиях продолжительной вазоконстрикций церебральных сосудов, вызванной длительным внутрикаротидным введением ганглиозидов (5 мг/кг)

Величины	Показатели			
	РНК, мг/г		ДНК, мг/г	
	контроль	опыт	контроль	опыт
M	1,69	1,76	0,38	0,48
$\pm m$	0,083	0,081	0,05	0,079
$\sigma$	0,187	0,181	0,112	0,176
n	5	5	5	5
P	—	>0,5	—	>0,5

В литературе имеются данные о том, что в условиях непродолжительной гипоксической гипоксии в клетках Пуркинье мозжечка и мотонейронах спинного мозга отмечается увеличение содержания РНК [3, 5, 23]. С другой стороны, согласно существующим представлениям, в нейронах и глии изменение содержания РНК может происходить за счет пространственных перемещений РНК в системе нейрон-нейроглиа [48, 49].

Установлено [4, 33], что физиологически адекватное раздражение нервных клеток приводит к увеличению содержания в них РНК, а чрезмерное—к снижению.

В настоящей работе изучение содержания нуклеиновых кислот в нейронах и глиальных элементах в отдельности не проводилось, в связи с чем интерпретация выявленных сдвигов представляется довольно трудной. Можно допустить лишь, что уменьшение содержания РНК при однократном введении ганглиозидов является следствием угнетения синтеза или усиления процессов его распада, в то время как некоторый рост уровня ДНК, по-видимому, реализуется падением ДНК-азной активности. Что касается отсутствия изменений со стороны нуклеиновых кислот в сером веществе коры больших полушарий при длительной вазоконстрикции, вызванной внутрикаротидным введением ганглиозидов, то этот факт может быть расценен, вероятно, как проявление защитно-приспособительных возможностей нервной ткани.

В пользу такого предположения свидетельствуют данные определения в сером веществе коры больших полушарий активности сукцинатдегидрогеназы. Установлено, что в коре интактных кошек, декапитирован

ных после 60-минутной стабилизированной аутоперфузии головного мозга, активность сукцинатдегидрогеназы составляет  $46,7 \pm 3,26$  мкг формазана на 1 мг белка за час. У животных, перенесших 60 минутную вазоконстрикцию церебральных сосудов вследствие внутриартериального введения ганглиозидов, уровень сукцинатдегидрогеназной активности составляет  $40,9 \pm 1,48$  мкг формазана на 1 мг белка за час. Обработка полученных данных показала, что указанные сдвиги являются статистически недостоверными (табл. 3).

Таблица 3

Активность сукцинатдегидрогеназы в сером веществе коры больших полушарий у кошек в условиях продолжительной вазоконстрикции церебральных сосудов, вызванной длительным введением ганглиозидов (5 мг/кг)

Активность сукцинатдегидрогеназы, мкг формазана на 1 мг белка за час	
контроль	опыт
$n=7$ $M=46,7$ $\pm m=3,26$ $\sigma=8,62$	$n=7$ $M=40,9$ $\pm m=1,48$ $\sigma=3,91$ $P<0,2$

Таким образом, становится очевидным, что, несмотря на выраженную и довольно продолжительную вазоконстрикцию церебральных сосудов, влекущую за собой резкое уменьшение регионарного и зонального мозгового кровотока, активность сукцинатдегидрогеназы в сером веществе коры больших полушарий не снижается, что следует расценивать как физиологически выгодную приспособительную реакцию, направленную на компенсацию гемоциркуляторных колебаний в сосудистой системе головного мозга. Не исключается также, что при этом проявляется обнаруженная одним из нас [29] в опытах *in vitro* способность ганглиозидов повышать активность сукцинатдегидрогеназы.

Ереванский государственный медицинский институт,  
кафедра фармакологии,  
кафедра общей и клинической химии

Ս. Հ. ՄԻՐԶՅԱՆ, Է. Ե. ՄԽՅԱՆ, Է. Ս. ՍԵԿՈՅԱՆ, Օ. Պ. ՍՈՑԿԻ, Թ. Գ. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ

ԳԱՆԳԼԻՈԶԻԴՆԵՐԻ ՆԵՐԳՈՐԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ՑԵՐԵԲՐԱԿ ԶԵՐՆԵՐԱԿ ԼԵՍՈՒԴԻՆԱՄԻԿԱՅԻ ԵՎ ՈՒՂԵԳԱՅԻՆ ԼՅՈՒՍՎԱԾՔԻ ՈՐՈՇ ԲԻՈՔԻՄԻԱԿԱՆ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Դժբախտ պատահարից զոհված մարդկանց ուղեղի գորշ նյութից ստացված գանգլիոզիդների ներմուծումը կատուներին ուղեկցվում է մեծ կիսա-

զրնդերի ճակատային, կողմնային և ծոծրակային հատվածների արյան մատակարարման ծավալային և զծային արագության իջեցումով: Գանգլիոզիդների ազդեցությունը զոնալ ուղեղային արյան մատակարարման վրա ավելի ցայտուն է գորշ, քան ուղեղի սպիտակ նյութում:

Գանգլիոզիդները փոքրացնում են ուղեղի փափուկ թաղանթների և *a. maxillaris interna*-ի անոթներում արյան մատակարարման ծավալային արագությունը: Գանգլիոզիդների ներկարոտիդային ներմուծումը հանգեցնում է ուղեղի անոթների բացառիկ անոթասեղմիչ էֆեկտի և սիստեմային արյան ճնշման իջեցման:

Գանգլիոզիդների միանվագ ներմուծման հետևանքով ուղեղային անգիոսպազմի պայմաններում մեծ կիսագնդերի գորշ նյութում նկատվում է ՌՆԹ-ի պարունակության իջեցում: Ուղեղի անոթների տևական վազոկոնստրիկցիայի կեղևի հյուսվածքներում նուկլեինաթթուների (ՌՆԹ, ԴՆԹ) քանակության և սուկցինատդեհիդրոգենազայի ակտիվության փոփոխություններ չի հայտնաբերված:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Блинова А. М., Рыжова Н. М. Вестник АМН СССР, 5, 56, 1961.
2. Блинова А. М., Маршак М. Е. Мат-лы симпозиума: «Физиол. механизмы мозгового кровообращения», Л., 2, 1963.
3. Брумберг В. А., Певзнер Л. З. Цитология, 14, 5, 674, 1971.
4. Винников Я. А., Титова Л. К. Кортнев орган, гистофизиология и гистохимия, М.—Л., 1961.
5. Газенко О. Г., Демин Н. Н., Малкин В. Б., Певзнер Л. З. ДАН СССР, 179, 4, 997, 1968.
6. Доведова Е. Л. Вопросы мед. химии, 12, 5, 483, 1966.
7. Кондрашева М. Н. В сб. Свойства макромолекул и макромолекулярных систем, М., 135, 1969.
8. Кондрашева М. Н. Сб. Митохондрии. Молекулярные механизмы ферментативных реакций. М., 131, 1972.
9. Маршак М. Е. Бюлл. экс. биол. и мед., 43, 1, 121, 1957.
10. Маршак М. Е. Современные методы исследований сердечно-сосудистой системы. М., 13, 1963.
11. Мирзоян С. А., Акопян В. П. Сб. Роль ГАМК в деятельности нервной системы. Л., 1964.
12. Мирзоян С. А., Акопян В. П. Фармакология и химия. М., 1965.
13. Мирзоян С. А., Акопян В. П. ДАН АрмССР, 42, 53, 1966.
14. Мирзоян С. А., Акопян В. П. Фармакология и токсикология, 5, 572, 1967.
15. Мирзоян С. А., Казарян Б. А., Акопян В. П. ДАН СССР, 186, 1, 231, 1969.
16. Мирзоян С. А., Секоян Э. С. ДАН АрмССР, 3, 182, 1969.
17. Мирзоян С. А., Мхоян Э. Е., Секоян Э. С., Соцкий О. П. ДАН СССР, 201, 2, 507, 1971.
18. Мхоян Э. Е. Вопросы биохимии, 3, 1963.
19. Мхоян Э. Е. Тр. Ермединститута, 14, 1964.
20. Мхоян Э. Е. Докт. дисс., Ереван, 1965.
21. Мхоян Э. Е., Соцкий О. П. II Всесоюзн. биохим. съезд. Тез. секц. сообщ. 10 секц. Ташкент, 9, 1969.
22. Мхоян Э. С., Соцкий О. П. Вопросы биохимии мозга, 6, 219, 1970.
23. Певзнер Л. З. Функциональная биохимия нейроглии. Л., 133, 1972.
24. Прохорова М. И. Сб. Нервная система. 8, 31, 1967.
25. Прохорова М. И., Туликова З. И. Большой практикум по углеводному и липидному обмену. Л., 1965.

26. Путилина Ф. Е., Ещенко Н. Д. Вестн. Ленинградск. университета, 21, 112, 1969.
27. Секоян Э. С., Соцкий О. П. Мат-лы 49 научн. сессии Ермединститута, 90, 1971.
28. Соцкий О. П. Мат-лы III респ. научн. конф. молодых научн. работников Армении, Ереван, 227, 1970.
29. Соцкий О. П. Канд. дисс., Ереван, 1970.
30. Таранова Н. П., Ченыкаева Е. Ю., Круглова Э. Э. Вопросы мед. химии, 17, 1, 25, 1972.
31. Хяютин В. М. Физиол. журн. СССР, 44, 7, 645, 1958.
32. Хяютин В. М., Данченков В. А., Цатуров В. Л. Бюлл. эксп. биол. и мед., 45, 2, 117, 1958.
33. Attardi G. Expl. Cell. Res. Suppl, 4, 25, 1957.
34. Bogoch S., Bogoch E. Nature 183, 4653, 53, 1959.
35. Bogoch S. Nature, 190, 4771, 152, 1961.
36. Bogoch S. Brit. J. Pharmacol. and Chemoter., 18, 2, 325, 1962.
37. Burton R. M., Gibbons J. M. Biophys. Acta, 34, 220, 1964.
38. Ceriotti G. J. of Biological chemistry, 198, 1, 297, 1957.
39. Cooper R. Med. Electron. Biol. Engng, 1, 3, 529, 1963.
40. Curtis D. R., Phillips J. W., Watkins J. S. J. Physiol. (London), 146, 185, 1959.
41. Curtis D. R., Watkins J. S. Inhibition in the nervous system and  $\alpha$ -aminobutyric acid. Pergamon Press, 4, 424, 1960.
42. Derry D. M., Wolfe L. S. Science, 158, 3807, 1450, 1967.
43. De Robertis E. et al. J. Neurochem. 10, 4, 225, 1963.
44. Elchberg J., Whittaker V. P., Dawson R. M. C. Biochem. J., 92, 91, 1964.
45. Gibbs F. A. Proc. Exper. Biol. and Med. 31, 141, 1933.
46. Glelen W. Z. Naturforsch. 216, 1007, 1966.
47. Glelen W. Z. Naturforsch. 236, 1, 117, 1968.
48. Hyden H. In: „The cell“, New York, 4, 215, 1960.
49. Hyden H. In: Neurochemistry. Springfield, 331, 1962.
50. Himwich H. Brain metabolism and cerebral disorders, Baltimore, 1951.
51. James F., Fotherby K. J. Neurochem. 10, 8, 587, 1963.
52. Lapetina E. G., Soto E. E., De Robertis E. Biochem. Biophys. Acta 135, 33, 1967.
53. Lowden J. A., Wolfe L. S. Canad. J. Biochem. 42, 11, 1587, 1964.
54. Loury O. U. et al. J. Biol. Chem. 193, 265, 1951.
55. Mc Ilwain Biochem. J. 78, 24, 1961.
56. Mc Ilwain Biochem. J. 90, 442, 1964.
57. Mirzoyan S. A., Akopian V. P. III Intern. Pharmac. Congress. Brasil., 95, 1966.
58. Munro H. N., Fleck A. Methods of Biochemical. analysis, 14, 113, 1966.
59. Peuzner L. Z. In: „Macromolecules and the Function of the Neuron“, Amsterdam, 353, 1968.
60. Schabadasch A. Acta. Histochem. (Iena), 32, 74, 1969.
61. Semlnarto L. H., Gomer C. J. J. Neurochem. 11, 3, 197, 1964.
62. Spence M. W., Wolfe L. S. Canad. J. Biochem. 45, 5, 671, 1967.
63. Svenneholm L. Biochemistry, 18, 201, 1970.
64. Tamai X. S., Matsukawa S., Satake M. J. Biochem, 69, 235, 1971.
65. Wlegandt H. Angew. Chem., 7, 2, 87, 1968.
66. Wolfe L. S. Canad. J. Biochem. 42, 6, 971, 1964.
67. Wolley D. W., Gommi B. W. Nature, 202, 4937, 1074, 1964.
68. Wolley D. W., Gommi B. W. Proc. Nation. Acad. Sci., USA, 53, 5, 959, 1965.