

ФАРМАКОЛОГИЯ

С. А. Мирзоян, чл.-корр. АН Армянской ССР, и В. П. Акопян

Влияние γ -аминомасляной кислоты на мозговое кровообращение

(Представлено 20/VI 1965)

Установление наличия γ -аминомасляной кислоты в головном мозгу, впервые в 1950 г. Робертсом и Фрэнкелом (¹), вскоре подтвержденное Юденфрендом (²), и обнаружение сравнительно большой ее концентрации в сером веществе головного мозга, среднем и межуточном мозге (³⁻⁴) послужило основанием дальнейших исследований для изучения роли ГАМК в обмене и функциональной деятельности центральной нервной системы. Работами Г. Х. Бунятына и его сотрудников (⁵⁻⁸) установлено, что ГАМК оказывает значительное влияние на мембранную проницаемость, ускоряет транспорт глюкозы, стимулирует функцию надпочечника. Ее интракаротидное введение усиливает функцию нейрогипофиза, подавляет активность холинэстеразы и т. д.

Многочисленными физиологическими исследованиями показано, что ГАМК обнаруживает способность оказывать подавляющее действие на нейроны коры головного мозга, что и послужило основанием для ее идентификации с передатчиком тормозящих влияний в центральной нервной системе (^{9, 10}). Однако до сих пор не имеется доказательств для признания ГАМК медиатором торможения в нервной системе. В то же самое время полученные факты свидетельствуют о том, что ГАМК является одним из существенных компонентов фактора ингибирования (фактор I), выделенного из мозговой ткани (¹¹⁻¹³).

Обращают на себя внимание и данные о фармакологической активности ГАМК на некоторые функции организма. Такахаши (¹⁴) показал подавляющее действие ГАМК на кровяное давление. Стэнтон и Вудгауз (¹⁵), в основном подтвердив данные Такахаши, указывают, что наблюдаемые эффекты на кровообращение обуславливаются не центральным влиянием, как это утверждает Такахаши, а преимущественно периферически-гуморальным механизмом. Под влиянием ГАМК наступает возбуждение дыхания. ГАМК предотвращает прессорные эффекты никотина на кровяное давление. На кишечной петле морской свинки и кролика ГАМК обнаруживает антиацетилхолиновое, антисеротониновое и антигистаминное действие. Гобигер (¹⁶) и П. Е. Дябловой (¹⁷) удалось обна-

ружить выраженное тормозящее действие ГАМК на калийное сокращение скелетной мышцы и показать, что ГАМК предотвращает кардиазоловый гиперкинез и оказывается не активным в отношении стрихнинных судорог.

Содержание высоких концентраций ГАМК лишь в головном мозгу человека и животных и выявленные ее физиологические и биохимические эффекты в нервной системе привлекли наше внимание к изучению действия ГАМК на мозговое кровообращение (18).

В настоящем исследовании ставилась задача изучить кровоснабжение в отдельных зонах серого вещества головного мозга в условиях острого и хронического эксперимента. В основном использовалась методика термоэлектрического измерения, позволяющая регистрировать изменения кровотока в сосудах на поверхности мозга плоским термоэлектродом при внутривенном введении ГАМК и при ее локальной аппликации, в общей сонной артерии после перевязки наружной сонной артерии и других мелких ветвей. Использовалась также методика резистографии.

В опытах с синхронной регистрацией колебаний кровоснабжения затылочной, теменной долей и артериального давления обнаруживается, что ГАМК усиливает объемную скорость кровотока и оказывает подавляющее действие на артериальное давление. Допустимо было предположить, что с целью сохранения кровоснабжения мозга при снижении кровяного давления включаются регуляторные механизмы способствующие уменьшению сопротивления сосудов мозга и в результате наступает вазодилатация.

Стало быть, увеличение просвета мозговых сосудов под влиянием ГАМК возникает вторично. Следовательно, для суждения о действии ГАМК на тонус мозговых сосудов надо было бы, по мере возможности, исключить фактор колебания кровяного давления, возникавший под влиянием ГАМК.

В опытах, проводимых на кроликах, кошках и собаках, нам удалось наблюдать случаи, когда можно было исключить зависимость эффектов ГАМК на мозговой кровоток от величины артериального давления.

На фиг. 1 представлен один из опытов, где внутривенное введение ГАМК 1,5 мг/кг оказывает быстропроходящее (20 сек.) незначительное падение артериального давления на 6 мм ртутного столба, в то время как обнаруживается заметное и продолжительное, в течение трех минут, увеличение объемной скорости кровотока на теменной поверхности мозговой коры.

Иногда в острых опытах под влиянием легкого эфирного наркоза, у кроликов обнаруживается двойное действие ГАМК на кровоснабжение мозга. Первоначально при снижении артериального давления отмечается сокращение мозговых сосудов, но оно выражено непродолжительно и спустя несколько десятков секунд, в условиях сравнительно пониженного уровня системного давления, отмечается увеличение скорости мозгового кровотока.

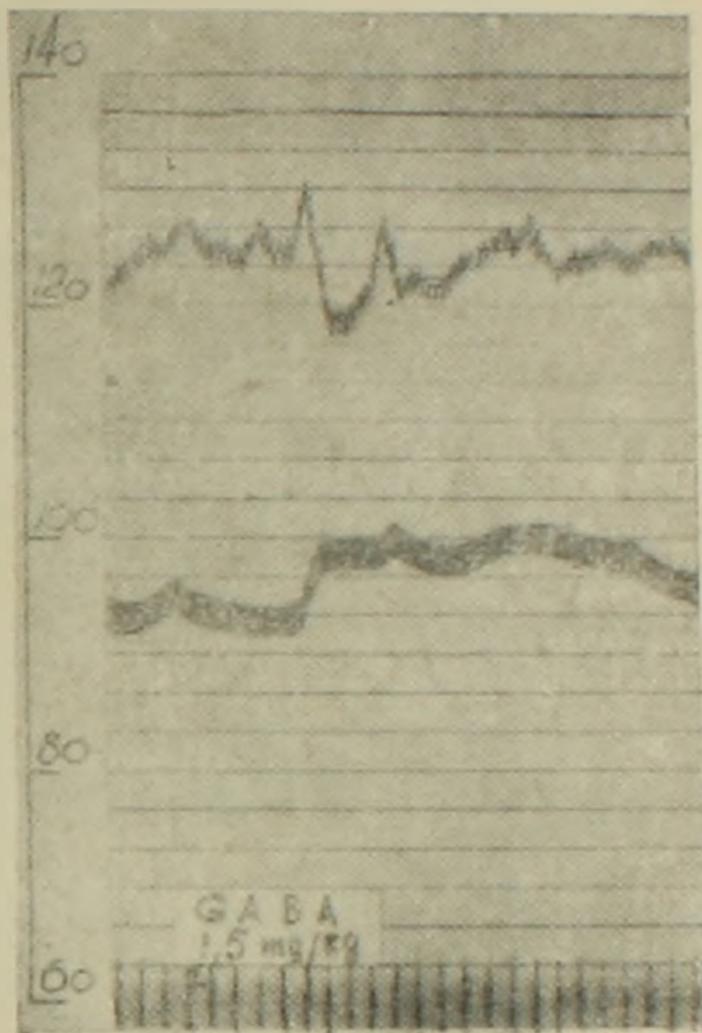
Рядом опытов удалось более убедительно доказать отсутствие прямой зависимости между уровнем кровяного давления и кровоснабжением мозга. На фиг. 2 представлен случай, где ГАМК обнаруживает способность понижать артериальное давление на 8 мм ртутного столба. В момент наиболее глубокого падения системного давления отмечается заметное увеличение кровоснабжения мозга. После того как кровяное давление спустя 75 секунд достигает исходного уровня, должно было быть соответствующее повышение сопротивления сосудов мозга благодаря регуляторным механизмам. Однако обнаруживается обратное. Наступает дальнейшее значительное увеличение объемной скорости кровотока при неизменной величине кровяного давления, и возникшая активная вазодилатация сохраняется продолжительное время.

То, что усиление мозгового кровотока в данном случае не является следствием колебания артериального давления, свидетельствует о сосудорасширяющем действии ГАМК на мозговые сосуды.

Особенно отчетливо обнаруживается отсутствие корреляции между системным давлением и кровоснабжением мозга в хронических опытах без наркоза.

В опытах на собаках с вживленным термоэлектродом на сонную артерию интракаротидное введение ГАМК часто при неизменном уровне кровяного давления приводит к резкому возрастанию скорости кровотока в сонной артерии. Один из таких опытов представлен на фиг. 3, где при введении ГАМК в ток крови сонной артерии раньше всего усиливается скорость кровотока в сонной артерии и лишь 70 секунд спустя наблюдается наибольшее падение кровяного давления. По ходу всего опыта сдвиги в артериальном давлении и кровотоке в сонной артерии преимущественно носят разнонаправленный характер.

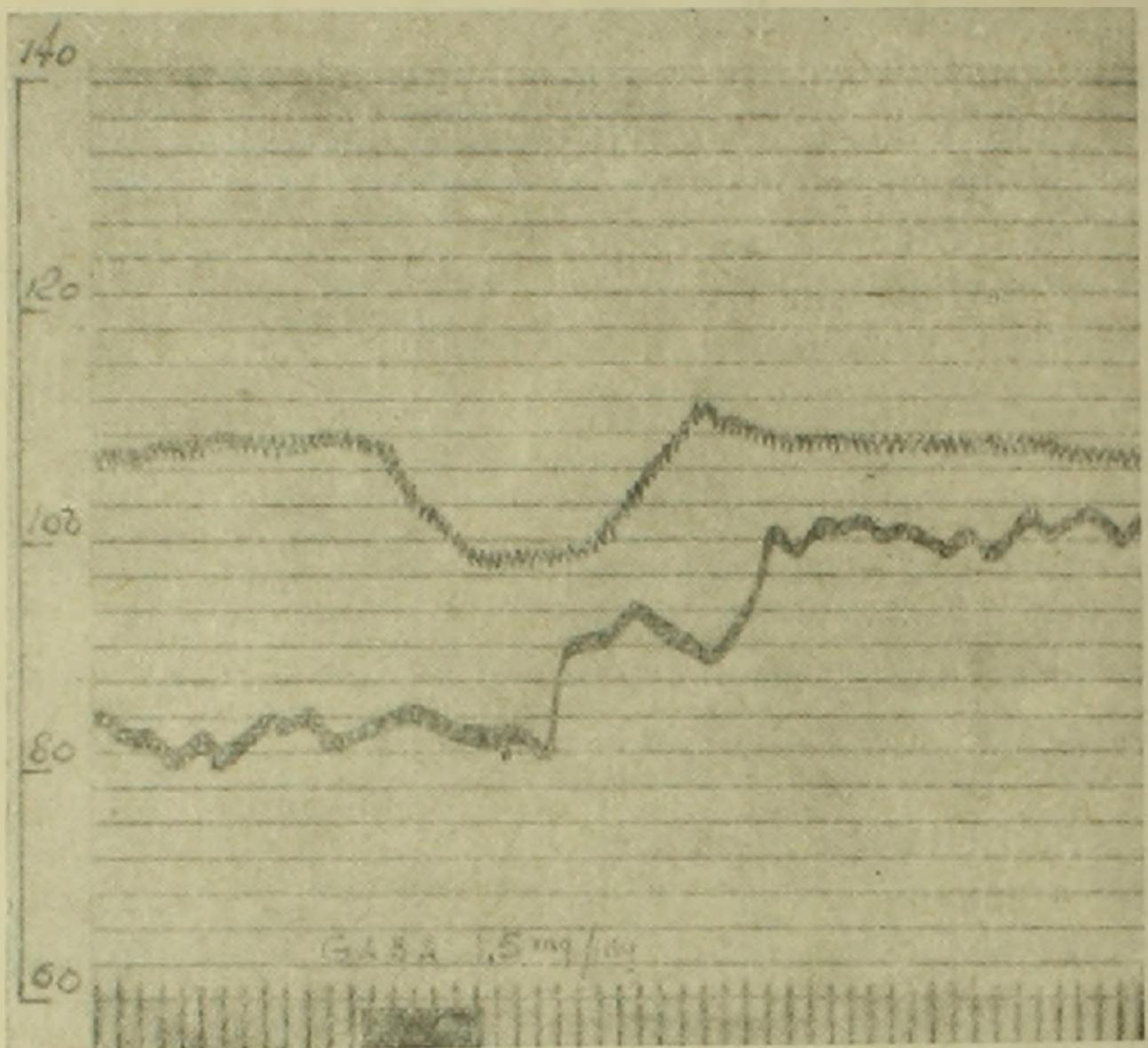
В хронических опытах с вживленным плоским термоэлектродом на мозговые оболочки у ненаркотизированных кроликов также удалось обнаружить исключительно выраженное действие ГАМК на скорость кровотока на поверхности мозга. Следовательно, интенсивность действия ГАМК во многом зависит от реактивности мозговых сосудов. При этом



Фиг. 1. Влияние внутривенного введения ГАМК 1,5 мг/кг на кровоснабжение теменной области коры головного мозга кролика в остром опыте. Кривые сверху вниз: артериальное давление, объемная скорость кровотока. Отметчик времени 5 секунд.

следует учесть влияние наркоза. У ненаркотизированных животных эффекты ГАМК проявляются сильнее и продолжительнее.

В опытах с перфузией головного мозга кошки при постоянном притоке, когда мозговое кровообращение не связано с системным давлением,



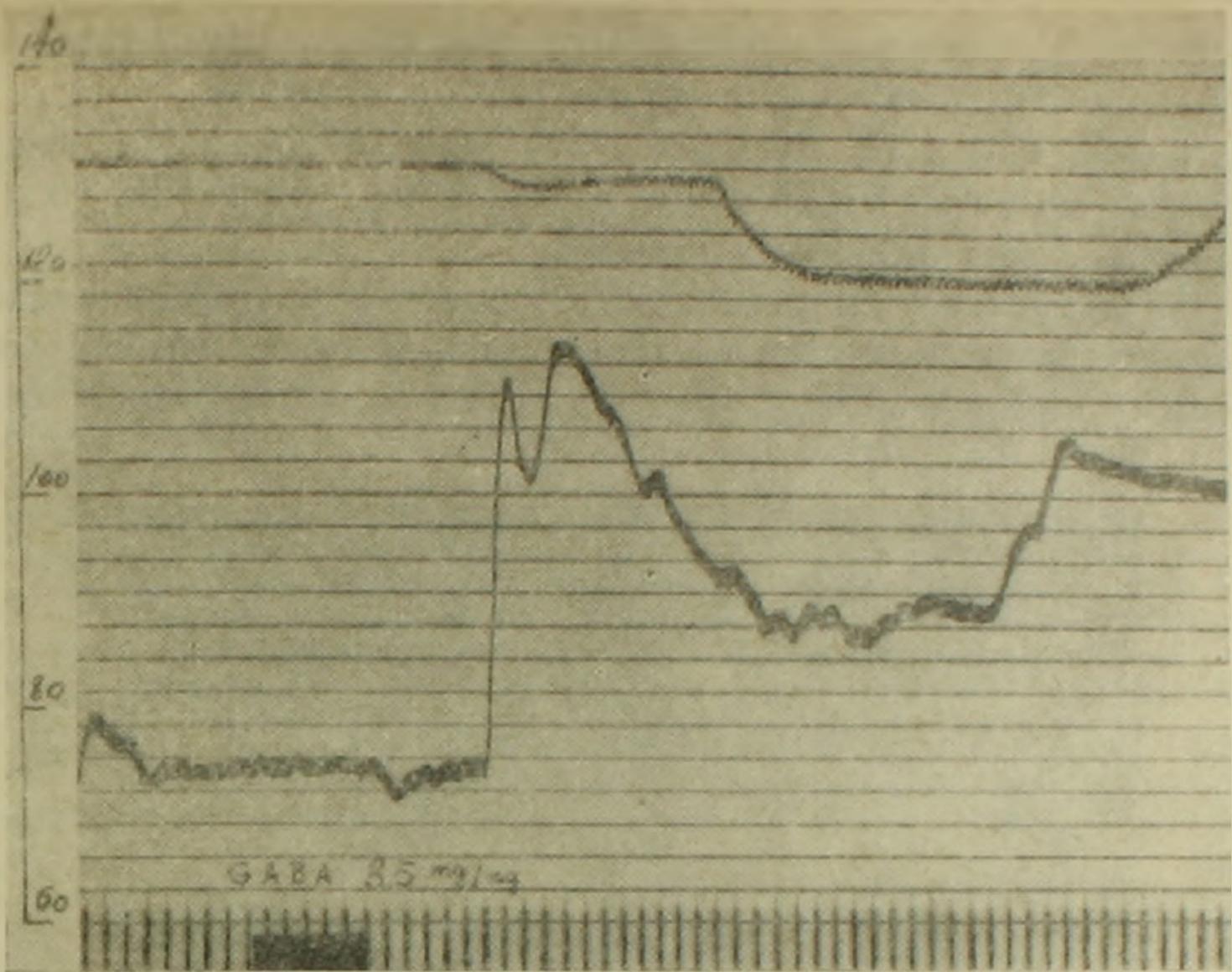
Фиг. 2. Влияние внутривенного введения ГАМК 1,5 мг/кг на кровоснабжение теменной области коры головного мозга кролика в остром опыте.

Кривые сверху вниз: артериальное давление; объемная скорость кровотока; отметчик времени 5 сек.

ем и колебания перфузионного давления отражают изменения тонуса мозговых сосудов, ГАМК, введенная через наружную сонную артерию после перевязки всех отходящих от этих артерий ветвей к внечерепным тканям головы и после перевязки *arf. basilaris* обнаруживает способность уменьшить сопротивление сосудов мозга. Длительность эффекта при этом колеблется от 3—10 минут. В большинстве случаев отмечается небольшое повышение артериального давления. Результаты одного из опытов представлены на фиг. 4.

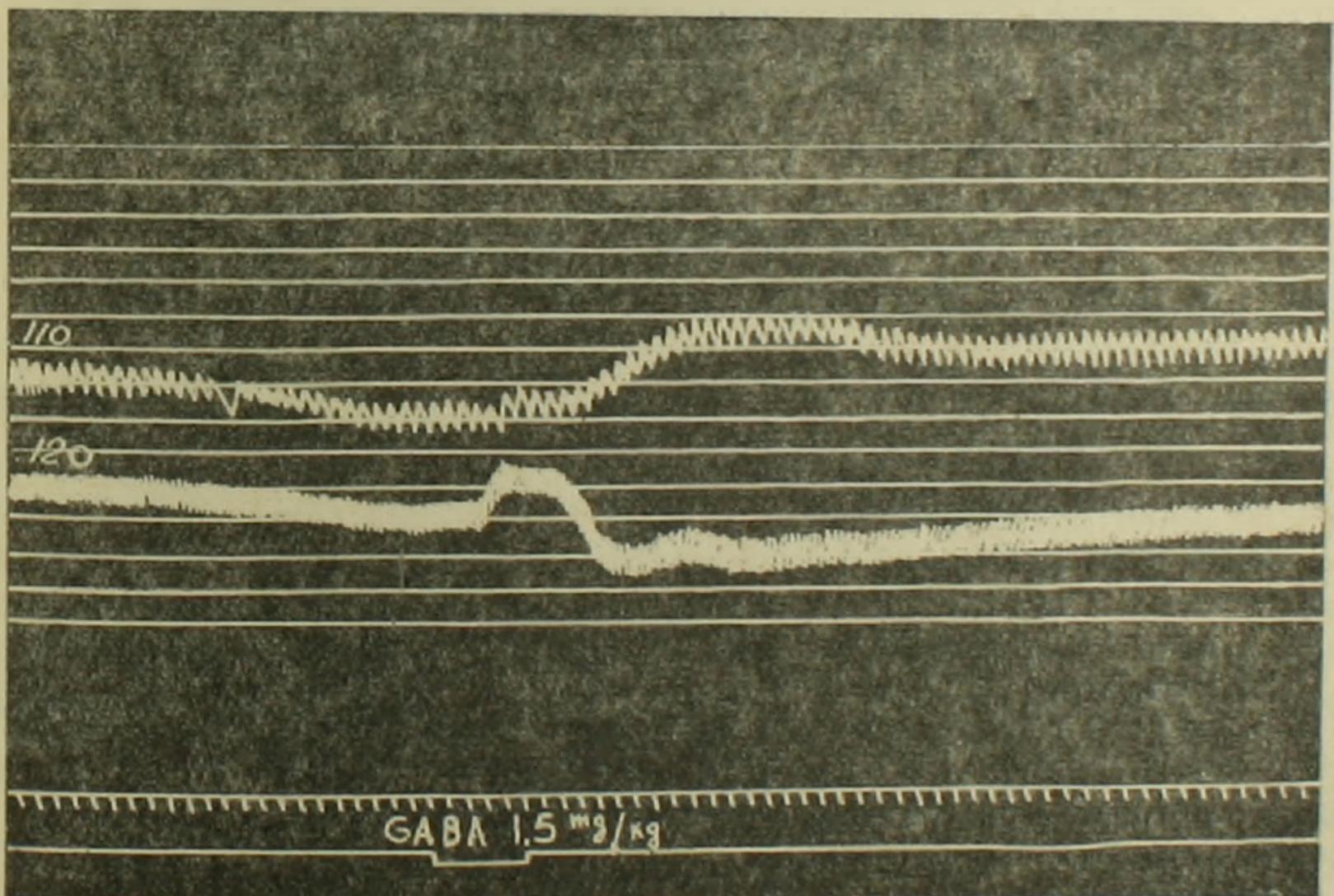
На рисунке видно, что подведение ГАМК через сонную артерию спустя 30 секунд приводит к заметному уменьшению тонуса мозговых сосудов с длительностью 7 мин. Одновременно отмечается повышение артериального давления на 12 мм ртутного столба.

Опыты показывают, что внутривенное введение ГАМК 1 мг/кг также уменьшает тонус мозговых сосудов, но несколько слабее, и длительность эффекта при этом не превышает 3—4 минуты.



Фиг. 3. Влияние интракаротидного введения ГАМК 3,5 мг/кг на объемную скорость кровотока при помощи вживленного термоэлектрода на сонную артерию собаки в хроническом эксперименте.

Кривые сверху вниз: артериальное давление, объемная скорость кровотока, отметчик времени 5 сек.



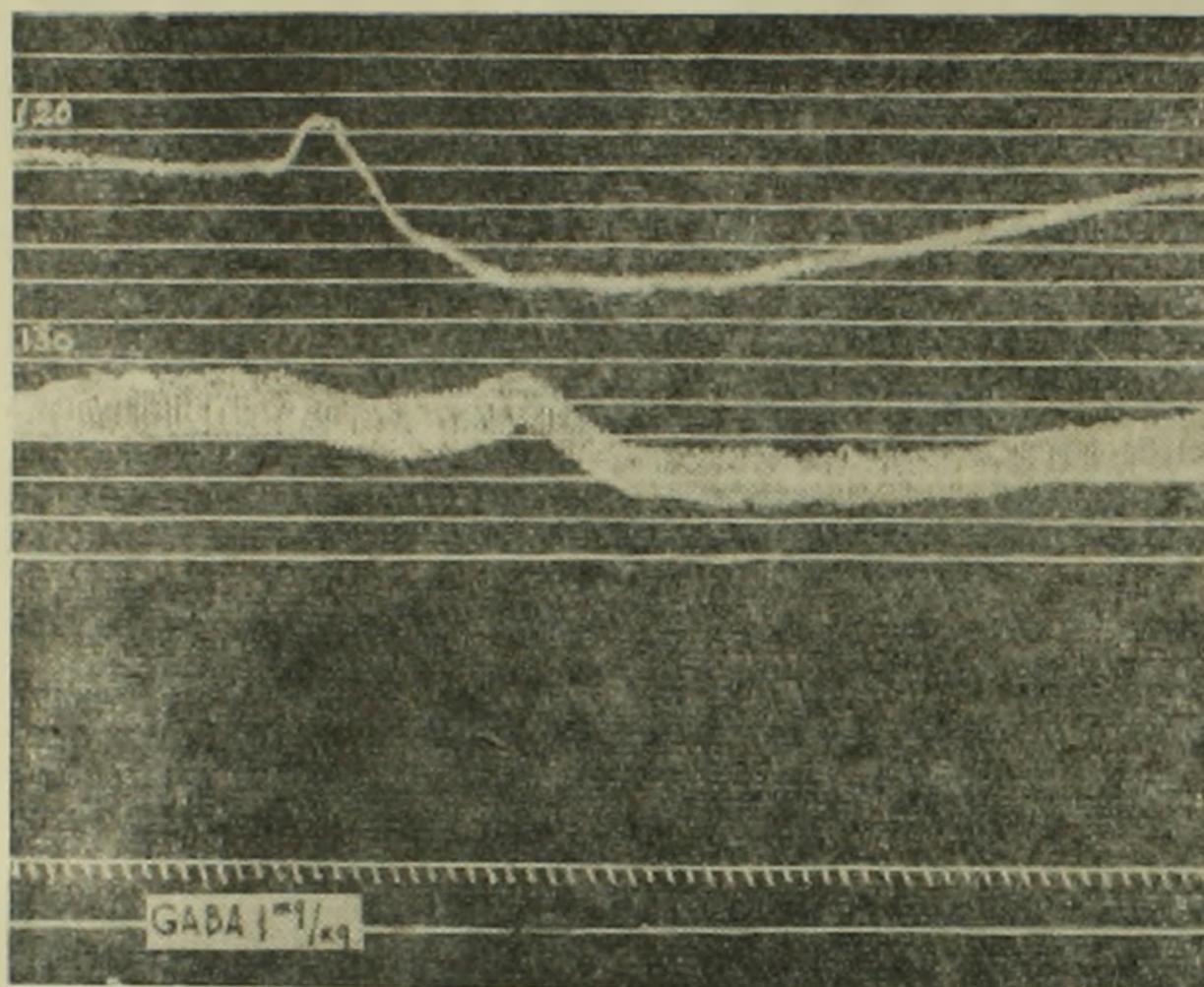
Фиг. 4. Перфузия мозга кошки. Влияние внутриартериального введения ГАМК 1,5 мг/кг на тонус мозговых сосудов.

Кривые сверху вниз: артериальное давление; резистограмма мозговых сосудов; отметчик времени 5 сек; отметчик введения препарата.

На фиг. 5 зарегистрирован сравнительно кратковременный и слабый эффект понижения тонуса мозговых сосудов при внутривенном введении по сравнению с введением ГАМК в артерию.

Обращает на себя внимание, что при внутривенном введении прессорные эффекты на кровяное давление не отмечаются. Наоборот, как правило, развивается гипотензия.

При применении методики мы стремились в каждом отдельном случае подобрать возможно более адекватный методический подход, который отображал бы кровоснабжения мозга или динамику измене-



Фиг. 5. Перфузия мозга кошки. Влияние внутривенного введения ГАМК на тонус мозговых сосудов.

Кривые сверху вниз: артериальное давление; резистограмма мозговых сосудов; отметчик времени 5 сек; отметчик введения препарата.

ний тонуса мозговых сосудов. Можно считать установленным, что под влиянием γ -аминомасляной кислоты наступает отчетливое усиление кровоснабжения мозга.

Уникальное наличие ГАМК в головном мозгу человека и животных и обнаруженные нами фармакологические эффекты на мозговой кровоток позволяют нам высказать предположение о возможном участии ГАМК, наряду с другими продуктами метаболизма, биогенных аминов, медиаторов, в регулировании тонуса мозговых сосудов.

Ереванский медицинский институт,
Институт биохимии Академии наук
Армянской ССР

**Դ-ամինոկարադարձի ազդեցությունը ուղեղային արյան
երջանառության վրա**

Այս հետազոտության մեջ խնդիր է դրվել պարզելու Դ-ամինոկարադարձի (ԳԱԿԹ) ազդեցությունը ուղեղի տարրեր շրջանների արյան մատակարարման վրա:

Որոշվել է արյան ծավալային հոսքը ճաղարների ուղեղի կողմնային կեղևային մասում, միաժամանակյա արյան ճնշման գրանցման պայմաններում: ԳԱԿԹ-ի 1,5 մգ/կգ ներերակային ներարկումը առաջացնում է կարճատև արյան ճնշման անկում, այն դեպքում, երբ ուղեղի արյան ծավալային հոսքի արագացումը շարունակվում է ավելի երկարատև: Ցույց է տրվել, որ ԳԱԿԹ-ի ազդեցությունը ուղեղային արյան հոսքի վրա, ուղեղային կապիլած չէ ընդհանուր արյան ճնշման տատանումների հետ՝ վերջինիս վերականգնման դեպքում դարձյալ շարունակվում է ուղեղի արյան հոսքի արագացումը:

Վերսիկ փորձերում ճաղարների մոտ նույնպես ԳԱԿԹ-ը առաջացնում է արյան ծավալային հոսքի արագացում, քնդորում ավելի երկարատև է նարկոզի բացակայության պայմաններում:

ԳԱԿԹ-ի ներդարկերակային ներմուծումը շնչերի մոտ, բրոնխի փորձի պայմաններում թերմոդոյով կարոտիսյան զարկերակի վրա, առաջացնում է արյան հոսքի արտահայտված արագացում: Հաճախակի այդպիսի դեպքերում ընդհանուր արյան ճնշումը առանձին փոփոխությունների չի ենթարկվում, երբևէն ունենում է հակադիր բնույթ արյան հոսքի համեմատությամբ:

Կատուների պանդուղեղի աուտոպերֆուզիայի ժամանակ, երբ ուղեղը միավոր ժամանակամիջոցում ստանում է անփոփոխ քանակի արյուն և ընդհանուր արյան ճնշման տատանումները կապված չեն ուղեղային անոթների լարվածության հետ, ԳԱԿԹ-ը առաջացնում է ուղեղային անոթների դիմադրության թուլացում, որը տևում է 3—10 րոպե: Երբևէն ներդարկերակային ներարկման ժամանակ ընդհանուր արյան ճնշումը բարձրանում է 10—12 մմ սնդիկի սյան, որը ապացուցում է, որ ուղեղի անոթների լարվածության թուլացումը ԳԱԿԹ-ի ազդեցության տակ անկախ է ընդհանուր արյան ճնշման փոփոխություններից:

Այսպիսով մեր կողմից բացահայտված ԳԱԿԹ-ի ֆարմակոլոգիական ազդեցությունը ուղեղային արյան շրջանառության վրա, թույլատրում է եզրակացնելու, որ ԳԱԿԹ-ը մյուս նյութափոխանակության նյութերի հետ միասին կարող է մասնակցել ուղեղային անոթների լարվածության կարգավորմանը:

Л И Т Е Р А Т У Р А — Գ Ր Ա Կ Ա Ն Ո Ւ Թ Յ Ո Ւ Ն

¹ E. Робертс и С. Фрэнкел, Biol. chem 187, 55, 1950. ² С. Юденфренд, Biol. chem. 187, 65, 1950. ³ E. Робертс, Inhibition in the Nervous System and Gamma-aminobutyric acid New York Per. gamon Press 1960, p. 144. ⁴ Б. Сайскен, E. Робертс и С. Бакстер, Inhibition in the Nervous. System and Gamma-aminobutyric acid New York Pergamon Press 1960, p. 219. ⁵ Г. Х. Буянтян, Вопросы биохимии, т. I, 197, 1960. ⁶ Б. А. Казарян, „Известия АН АрмССР“ (биол. наук), т. 16, № 12, 59, 1963. ⁷ Н. А. Есаян и Р. М. Налбандян, Вопросы биохимии, т. III, 85, 1963. ⁸ А. А. Галоян и Р. Ф. Манасян, Там же, стр. 61. ⁹ Т. Хаяши, Nature, v. 182, 1076, 1958. ¹⁰ Т. Хаяши и К. Нагаи, Abstr. communications XX Intern. Physiol. Congress Brussels, 1958, p. 410. ¹¹ E. Флори, Arch. Int. Physiol. 62, 33, 1954. ¹² А. Баземор, К. Эллиот и E. Флори, J. Neurochem., 1, 334, 1957. ¹³ Р. Ловелл и К. Эллиот, J. Neurochem, 10, 179, 1963. ¹⁴ Х. Такахаши, М. Тиба, М. Яино и Такаясу, Jap. I. Physiol., v. 5, 334, 1955, 1956. ¹⁵ Стентон, Ф. Вудгауз, J. pharmacol. and. experim. therapeutics v. 128, № 3, 233, 1960. ¹⁶ Ф. Гобигер, J. Physiol., v. 142, № 1, 117, 1958. ¹⁷ Р. Е. Дяблова, Бюлл. эксп. биол. и мед., № 8, 75, 1965. ¹⁸ С. А. Мирзоян и В. П. Акопян, Роль ГАМК в деятельности нервной системы. Материалы к симпоз. „Биохимия физиол. и фармакол. эффекты ГАМК в нервной системе“. Ленинград, 44, 1964.