

УДК 615.5

Член.-корреспондент АН Армянской ССР С. А. Мирзоян, Р. Г. Борян

**Влияние γ -аминомасляной кислоты на коронарное кровообращение
и кислородное напряжение в миокарде**

(Представлено 6/XII 1967)

Исследования роли γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в обмене и функциональной деятельности центральной нервной системы (¹⁻⁴) послужили основанием для дальнейших изучений ее физиологических и фармакологических эффектов.

Среди многих проявлений биохимической и физиологической активности, которыми обладает ГАМК, заслуживает внимания ее способность оказывать выраженное действие на органы кровообращения. Так, Такахаши и сотр. (⁵) обнаружили, что при внутривенном и внутриартериальном введении ГАМК возникает брадикардия и понижение артериального давления. Гипотензивные эффекты ГАМК авторы склонны объяснять центральным действием препарата на депрессорные зоны ретикулярной формации головного мозга. Однако Эллиот и Гоббигер (⁶), исследуя механизмы депрессорного действия ГАМК на кровяное давление, установили, что внутрицистернальные введения ее не изменяют уровня артериального давления, следовательно, эффективность ГАМК не может быть связана с центральным действием. Стен-тон и Вудгауз (⁷) также считают, что гипотензивный эффект ГАМК на кровяное давление обуславливается преимущественно периферическим, ганглиоблокирующим свойством. На основании тщательного анализа действия ГАМК на артериальное давление Романовский (⁸) пришел к выводу, что гипотензивный эффект ГАМК связан с повышением чувствительности рецепторов к ацетилхолину.

Экспериментальными исследованиями С. А. Мирзояна и его сотр. (⁹⁻¹¹) установлено, что γ -аминомасляная кислота и β -окси- γ -аминомасляная кислота (БОГАМК) увеличивают объемную скорость мозгового кровотока и обнаружено, что усиление кровоснабжения мозга является следствием активной вазодилатации. При этом выявлено, что ГАМК обладает способностью ослаблять или даже извращать прессорные эффекты норадреналина на кровяное давление и сосуды мозга. Бросается в глаза тот факт, что блокирование адренорецепторов проявляется в сравнительно малых дозах. Далее, обращает на себя внимание, что ГАМК обнаруживает способность подавлять рефлекторные

реакции системного давления, при этом угнетение или даже устранение интероцептивных рефлексов на кровяное давление является результатом ее влияния на центральные синаптические образования интероцептивных рефлекторных дуг.

Учитывая данные о некоторой общности в реакциях мозговых и коронарных сосудов на введение различных фармакологических веществ и на продукты метаболизма, естественно, можно было допустить предположение о возможной активности ГАМК и ее производных на коронарное кровообращение. В этой связи возникла необходимость изучить влияние ГАМК на кровоснабжение сердца. Среди многих проявлений физиологических и фармакологических эффектов, которыми обладают ГАМК и ее производные, возможная способность их оказывать влияние на кровоснабжение сердца заслуживала бы самого большого внимания, поскольку поиски новых средств для лечения и предупреждения коронарной болезни приобретают в настоящее время исключительно важное значение. По существу, это является одной из центральных проблем современной медицины.

Экспериментальное изучение влияния ГАМК на кровоснабжение миокарда осуществлялось путем сопоставления результатов измерения объемной скорости оттока крови из коронарного синуса, термоэлектрического определения объемной скорости коронарного кровотока в невскрытых венечных артериях, резистографии венечных сосудов и полярографического определения напряжения кислорода в миокарде.

Объемная скорость оттока крови из коронарного синуса измерялась с помощью метода, предложенного Н. В. Кавериной⁽¹²⁾. Величина оттока из коронарного синуса регистрировалась с помощью специального насоса-расходомера⁽¹³⁾. Одновременно производилась регистрация артериального давления. Объемная скорость кровотока в невскрытых коронарных артериях изучалась термоэлектрическим методом⁽¹⁴⁾. Термоэлектроды накладывались на огибающую ветвь левой венечной артерии. Запись кровотока при помощи термоэлектрического датчика осуществлялась синхронно с регистрацией артериального давления на фотокимографе.

Изучение изменений тонуса венечных сосудов проводилось методом аутоперфузии коронарных сосудов собственной кровью животного при помощи перфузионного насоса, дающего возможность искусственно стабилизировать объем крови, поступающей в венечные артерии⁽¹⁵⁾. Параллельно регистрации перфузионного давления во всех опытах производилась и запись системного давления.

Регистрация изменений напряжения кислорода в миокарде осуществлялась с помощью полярографа типа ОН-101 („Radelkis“)⁽¹⁶⁾. В качестве катода, способного неподвижно фиксироваться в миокарде, был использован платиновый электрод⁽¹⁷⁾.

Результаты проведенных экспериментов показывают, что ГАМК обнаруживает способность оказывать выраженное действие на коронарное кровообращение. Об этом свидетельствуют прежде всего ре-

зультаты опытов с измерением объемной скорости оттока крови из коронарного синуса. Под влиянием ГАМК наступает заметное, а в некоторых опытах даже значительное увеличение объемной скорости оттока крови из коронарного синуса. Согласно результатам статистической обработки экспериментальных данных ГАМК при внутривенном введении в дозе 1 мг/кг увеличивает объемную скорость оттока крови из коронарного синуса в среднем на $12,8 \pm 4$ ($3,4 \div 22,2$) %. В опытах с внутривенным введением ГАМК уже в дозе 3 мг/кг способствует более выраженному и длительному увеличению объемной скорости оттока крови из коронарного синуса. На рис. 1 представлен результат одного из опытов, где при внутривенном введении ГАМК

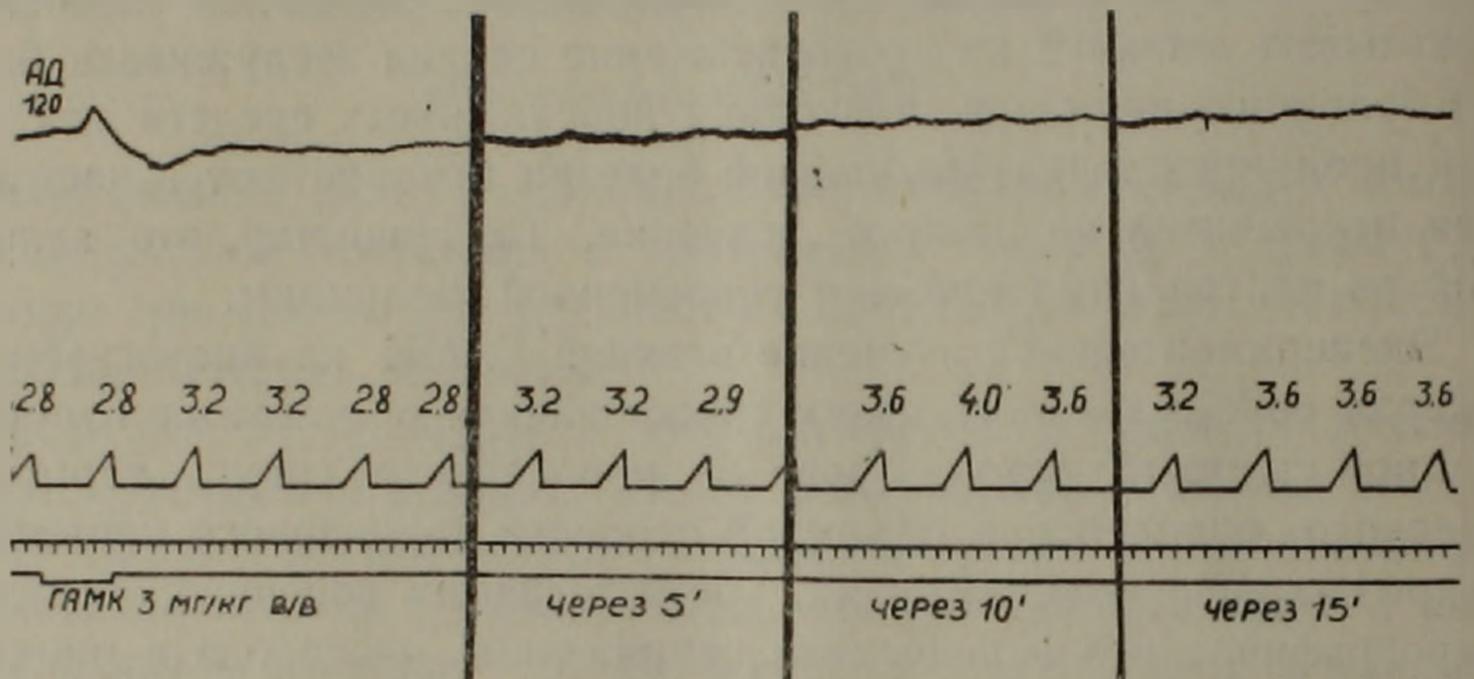


Рис. 1. Влияние ГАМК (3 мг/кг внутривенно) на объемную скорость оттока крови из коронарного синуса. Сверху вниз: артериальное давление, объемная скорость коронарного кровотока (мл/мин), отметка времени—5 сек, отметка введения вещества.

в дозе 3 мг/кг объемная скорость оттока крови из коронарного синуса увеличивается на 1, 5, 10 и 15-ой минутах соответственно на 14, 14, 43 и 29,1% по сравнению с исходным уровнем и в среднем это увеличение составляет в данном опыте 25% и наиболее выражено на 10-й минуте после введения ГАМК. Обращает на себя внимание, что в первую минуту после введения ГАМК, несмотря на то, что именно в этот период наступает наиболее глубокое понижение артериального давления, почти во всех опытах, в том числе и представленном на рис. 1, наблюдается первоначальное сравнительно непродолжительное, но выраженное увеличение оттока, а уже спустя 5—10 мин развивается более продолжительное увеличение объемной скорости оттока крови из коронарного синуса.

При рассмотрении результатов экспериментов с использованием методики термоэлектрического измерения колебаний кровоснабжения сердца и артериального давления, с очевидностью обнаруживается, что ГАМК увеличивает объемную скорость коронарного кровотока и оказывает подавляющее действие на системное давление. При этом следует признать, что увеличение объемной скорости коронарного кровотока в условиях действия ГАМК обусловлено прежде всего коро-

нарорасширяющим действием ГАМК. Основанием, позволяющим сделать подобный вывод, является тот факт, что почти во всех, в том числе и в представленном на рис. 2, опытах увеличение объемной скорости коронарного кровотока под влиянием ГАМК происходит в условиях понижения артериального давления. Естественно предположить, что увеличение объемной скорости коронарного кровотока в этих условиях, по-видимому, является результатом коронарорасширяющего действия ГАМК.

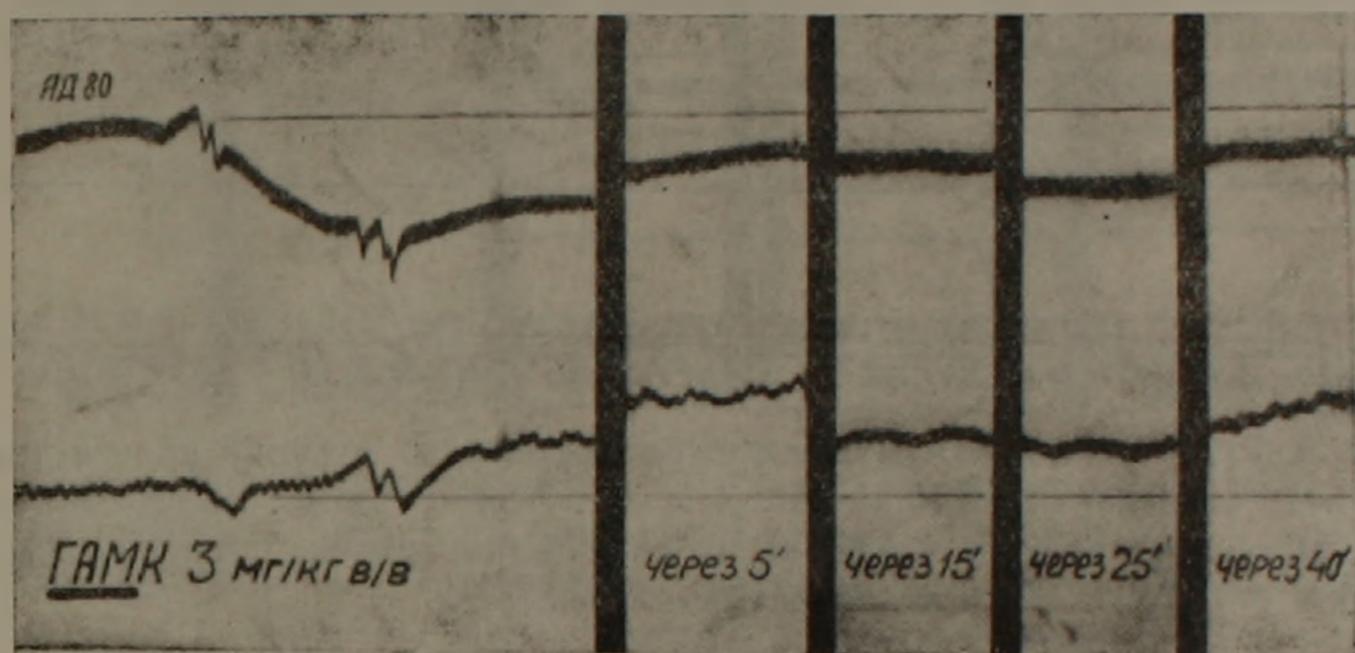


Рис. 2. Влияние ГАМК (3 мг/кг внутривенно) на объемную скорость коронарного кровотока (термоэлектрическое измерение). Сверху вниз: артериальное давление, объемная скорость коронарного кровотока, отметка введения вещества.

На рис. 2 видно, что вслед за внутривенным введением ГАМК в количестве 3 мг/кг артериальное давление существенно понижается, но несмотря на это объемная скорость коронарного кровотока значительно возрастает. Обращает на себя внимание, что даже через 40 мин объемная скорость коронарного кровотока оказывается увеличенной, хотя уровень артериального давления еще не восстановился.

Особый интерес представляют результаты резистографического изучения влияния ГАМК на тонус венечных сосудов. Как показали результаты опытов, в условиях стабилизированной аутоперфузии венечных артерий, когда коронарное кровообращение не связано с системным артериальным давлением и колебания перфузионного давления отражают изменения тонуса коронарных сосудов, ГАМК, введенная внутривенно и интракоронарно в дозах 0,5—1 мг/кг, вызывает значительное понижение тонуса сосудов сердца. На рис. 3 представлен случай, где внутривенное введение ГАМК в дозе 1 мг/кг способствует развитию длительного и достаточно выраженного уменьшения сопротивляемости коронарных артерий. Существенно, что понижение тонуса коронарных сосудов после введения ГАМК развивается постепенно и наиболее ярко вырисовывается через 15 мин. Артериальное давление

понижается не сильно и довольно быстро, примерно к 5-й минуте, восстанавливается его исходный уровень.

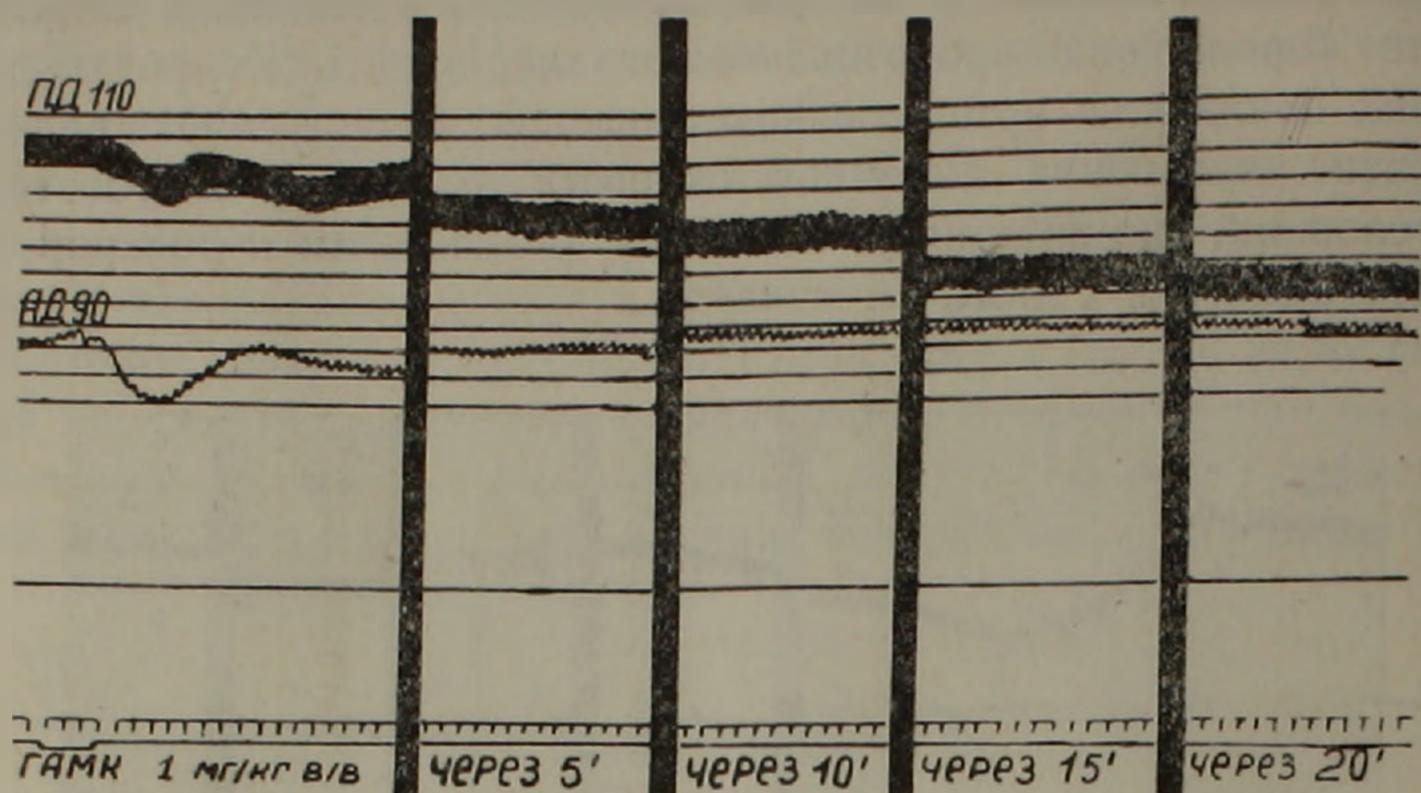


Рис. 3. Регистрация изменения тонуса коронарных артерий при внутривенном введении ГАМК в дозе 1 мг/кг. Сверху вниз: перфузионное давление, артериальное давление, нулевая линия, отметка времени—5 сек, отметка введения вещества.

Данные статистической обработки результатов опытов по изучению эффектов внутривенного введения ГАМК в дозе 1 мг/кг на тонус коронарных артерий показывают, что понижение тонуса венечных сосудов составляет в среднем $15,87 \pm 2,2$ ($11,0 \div 20,8$) %, причем, существенное понижение тонуса выявляется через 10 мин после введения ГАМК. При интракоронарном введении ГАМК в дозе 1 мг/кг понижение тонуса венечных сосудов составило в среднем $12,6 \pm 10,1$ ($-10,67 \div 35,9$) %. Следует отметить, что эффекты ГАМК на коронарные сосуды при интракоронарном введении заметно отличаются от изменений тонуса, наблюдаемых при внутривенном введении ГАМК. При интракоронарном введении ГАМК в дозе 0,5—1 мк/кг обнаруживается исключительно выраженное, но кратковременное понижение тонуса венечных артерий продолжительностью примерно 60—80 секунд, вслед за чем иногда наступает небольшая волна повышения тонуса, однако она сравнительно быстро сменяется появлением волны продолжительного понижения тонуса коронарных артерий. На рис. 4 представлен результат одного опыта, в котором интракоронарное введение ГАМК в дозе 1 мк/кг сопровождается довольно быстрым и значительным уменьшением сопротивляемости коронарных сосудов. Артериальное давление при этом также понижается, однако изменения перфузионного давления предшествуют изменениям артериального давления и значительно превышают их. Это первоначальное кратковременное понижение сопротивляемости венечных артерий, длящееся 70 секунд, сменяется полным восстановлением тонуса сосудов, вслед за которым обнаруживается постепенное и длительное понижение тонуса венечных сосудов. Артериальное давление столь заметным изменениям не подвергается.

Результаты опытов непрерывной регистрации изменений напряжения кислорода в сердечной мышце собак и кошек, проведенной полярографическим методом, обнаруживают существенную способность ГАМК повышать напряжение кислорода в миокарде.

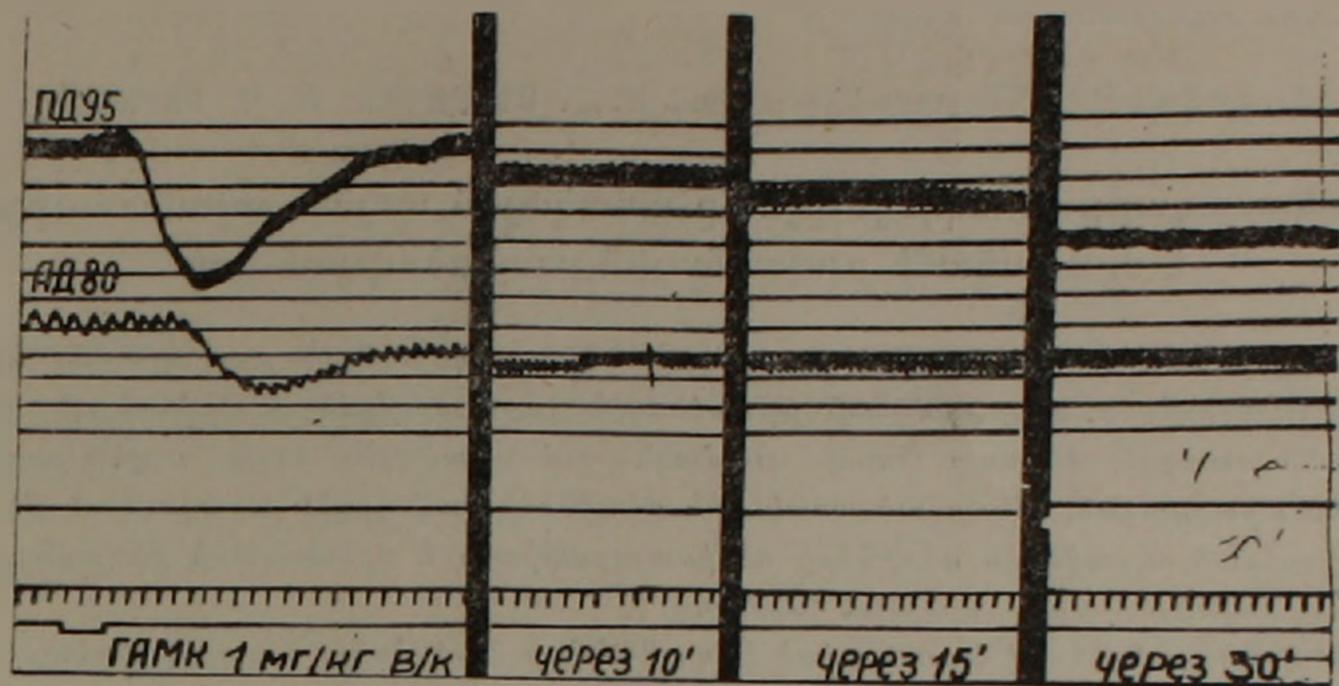


Рис. 4. Регистрация изменения тонуса коронарных артерий при внутривенном введении ГАМК в дозе 1 мг/кг. Сверху вниз: перфузионное давление, артериальное давление, нулевая линия, отметка времени—5 сек, отметка введения вещества.

В среднем напряжение кислорода в миокарде собак под влиянием ГАМК, введенной внутривенно в дозе 3 мг/кг, повышается на $4,2 \pm 0,6$ ($2,1 \div 6,3$) кислородных единиц (т. е. на 42% по сравнению со средним максимальным увеличением напряжения кислорода, обнаруженным при тридцатисекундной ингаляции чистого кислорода при кислородной пробе), а в сердечной мышце кошки напряжение кислорода под влиянием тех же доз ГАМК повышается в среднем на $2,5 \pm 0,5$ ($1,2 \div 3,8$) кислородных единиц (25%).

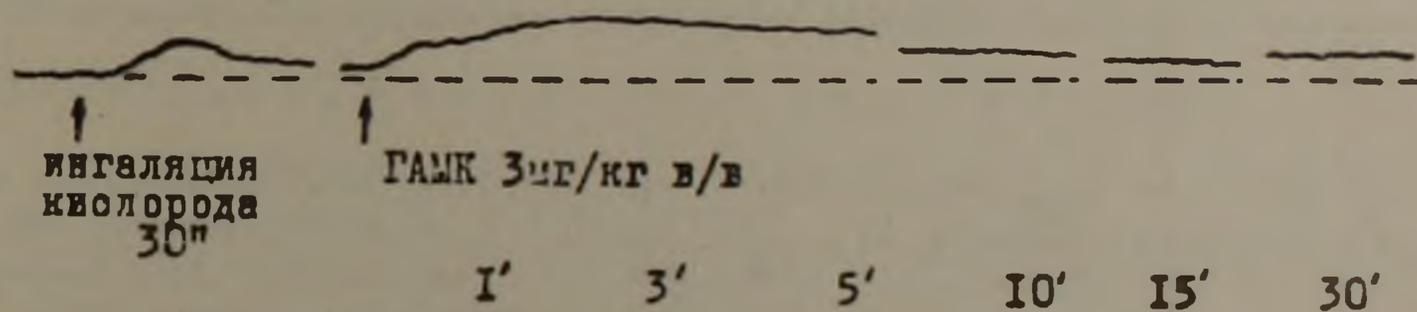


Рис. 5. Изменение напряжения кислорода в миокарде под влиянием ГАМК (3 мг/кг внутривенно).

В большинстве из опытов повышение напряжения кислорода в миокарде под влиянием ГАМК оказалось достаточно продолжительным. На рис. 5 видно длительное повышение напряжения кислорода в сердечной мышце в ответ на введение ГАМК.

Таким образом, обобщая полученные результаты, можно заключить, что ГАМК обнаруживает способность оказывать выраженное действие на коронарное кровообращение, что находит свое выражение в значительном увеличении кровоснабжения миокарда и повышении

напряжения кислорода в миокарде. Полученные нами экспериментальные данные позволили рекомендовать ГАМК для клинической аппробации при коронарной недостаточности. Предварительные клинические данные оказались весьма перспективными.

Ереванский медицинский институт

Հայկական ՍՍՀ ԳԱ ԲՆԻՄԱՆԻՑ-անվամ Ս. Հ. ՄԻՐՉՈՅԱՆ, Ռ. Ղ. ԲՈՐՈՅԱՆ

γ-ամինոկարագաթթվի ազդեցությունը պսակային արյան շրջանառության և սրտամկանի թթվածնային լարվածության վրա

Այս հաղորդման համար նյութ է ծառայել ԳԱԿԹ-ի ազդեցության տակ դիտվող պսակային արյան շրջանառության և սրտամկանի թթվածնային լարվածության փոփոխության արդյունքները, որոնք ստացվել են սուր փորձի պայմաններում պսակային ծոցից արյան արտահոսքի ծավալային արագության, շվնասված պսակային անոթների ծավալային արագության թերմոէլեկտրական չափման, պսակային անոթների ռեգիստրաֆիայի և սրտամկանի թթվածնային լարվածության պոլյարոգրաֆիկ որոշման միջոցով:

Փորձերի արդյունքներով հաստատված է, որ ԳԱԿԹ-ը 1—3 մգ/կգ դոզայով ներերակային ներարկելիս մեծացնում է պսակային ծոցից արյան արտահոսքի ծավալային արագությունը: Պսակային արյան շրջանառության թերմոէլեկտրական չափման փորձերի արդյունքներով բացահայտված է, որ ԳԱԿԹ-ի ազդեցության ներքո առաջանում է պսակային արյան շրջանառության հոսքի երկարատև և նշանակալից մեծացում, ըստ որում սրտամկանի արյան մատակարարման այդ մեծացումը տեղի է ունենում ԳԱԿԹ-ի ազդեցության հետևանքով առաջացած արյան ճնշման ցածր ֆոնում: Սա հիմք է տալիս ենթադրելու, որ ԳԱԿԹ-ի ազդեցության ներքո առաջացած պսակային անոթների լայնացումը ակտիվ պրոցես է: Ինչպես ցույց են տալիս ստացված տվյալների վերլուծությունը 0,5—1 մգ/կգ դոզայով ներերակային և ներպսակային ներարկված ԳԱԿԹ-ն առաջացնում է սրտի անոթների տոնուսի նշանակալից թուլացում:

Սրտամկանի թթվածնային լարվածության պոլյարոգրաֆիկ որոշման միջոցով ստացված արդյունքներով հաստատվել է, որ ԳԱԿԹ-ի ազդեցության ներքո որոշակիորեն բարձրանում է սրտամկանի թթվածնային լարվածությունը:

Այսպիսով ԳԱԿԹ-ն ունի պսակային արյան շրջանառության վրա արտահայտված ձևով ազդելու հատկություն, որը հանդես է գալիս սրտամկանի արյան մատակարարման մեծացումով և թթվածնային լարվածության բարձրացումով: Ստացված արդյունքները հնարավորություն են տվել մեզ առաջարկելու ԳԱԿԹ-ն կլինիկական փորձարկման համար պսակային անբավարարության ժամանակ, նախնական կլինիկական արդյունքները բավականին հեռանկարային են:

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

- ¹ E. Roberts a. S. Frankel, J. Biol. Chem., 187, 55 (1950). ² D. Purpura, M. Girado a. H. Grundfest, Science, 125, 1200 (1957). ³ T. Hayashi, Nature, 182, 1076 (1958). ⁴ H. Ch. Bunlatian, Studies of the Role of γ-Aminobutyric Acid in Carbohydrate Metabolism, Erevan, 1961. ⁵ H. Takahashi, M. Tiba, T. Yamazaki a. F. Noguchi, Jap. J. Physiol., 8, 1, 378 (1958). ⁶ K. A. C. Elliott a. F. Hobbiger, J. Physiol., 146, 70 (1959). ⁷ H. Stanton a. F. Woodhouse, J. Pharm. a. Exptl. Therap., 128, 3, 233 (1960). ⁸ W. Romanowski, Acta Physiol. Polon., 13 (1), 57 (1962). ⁹ С. А. Мирзоян и В. П. Акоюн, в кн. Фармакология и химия, 210, М., 1965. ¹⁰ С. А. Мирзоян и Р. Г. Боролян, Вопр. биохим. мозга, вып. 3, посв. 60-летию со дня рождения академика Г. Х. Бунятына, 1967, стр. 117. ¹¹ Э. С. Секоюн, Материалы III научной сессии молодых ученых Ермединститута, посв. 50-летию Великой Октябрьской социалистической революции, 8, 1967. ¹² Н. В. Каверина, Фармакол. и токсик., 21, 1, 39 (1958). ¹³ И. Е. Кисин и В. Л. Цатуров, Бюлл. эксп. биол. и мед. 8, 118 (1960). ¹⁴ М. Е. Маршак и Г. Н. Аронова, Бюлл. эксп. биол. и мед., прилож. № 1, 3, 1957. ¹⁵ В. М. Хаятин, В. М. Данчаков и В. Л. Цатуров, Бюлл. эксп. биол. и мед., 45, 2, 117 (1958). ¹⁶ Я. Гейровский, Полярографический метод. Теория и практика, Л., 1937. ¹⁷ М. Е. Маршак, в кн. Физиология и патология сердца, 69, М., 1963.

