

УДК 615.5

Член-корреспондент АН Армянской ССР С. А. Мирзоян,
Э. С. Габриелян, А. М. Саркисян**Влияние арпенала на мозговое кровообращение и содержание
адреналина и норадреналина в головном мозгу**

(Представлено 25/V 1968)

Представление об ацетилхолиновой передаче возбуждения в большинстве синапсов центральной и периферической нервной системы послужило основанием для синтеза путем подражания структуре ацетилхолина физиологически активных соединений, способных облегчать или прерывать прохождение нервных импульсов через холинэргические синапсы. Выявляемые эффекты веществ, возбуждающих или блокирующих М и Н-холинореактивные структуры позволяют допустить участие холинэргических средств в изменении кровоснабжения в отдельных зонах головного мозга. Основанием этому служат экспериментальные данные, свидетельствующие о наличии в стенках пиальных артерий густого сплетения холинэргических нервных волокон ⁽¹⁾, способность ацетилхолина расширять пиальные сосуды ⁽²⁾, увеличивать объем мозга ⁽³⁾.

Приступая к выполнению настоящей работы, мы предполагали, что сопоставление эффектов центрального холинолитика-арпенала на объемную скорость кровотока в отдельных зонах головного мозга, изменением сопротивления мозговых сосудов, методом резистографии и сдвигов кровонаполнения головного мозга методом электроплетизмографии позволит обнаружить более или менее ясную картину влияния арпенала на мозговое кровообращение.

Исследования проводились в 4-х сериях. В первой регистрировались сдвиги в динамике кровенаполнения головного мозга методом электроплетизмографии ⁽⁴⁻⁶⁾.

Во второй серии изучались изменения кровоснабжения в отдельных участках головного мозга методом термоэлектрического измерения ⁽⁷⁾ по модификации М. Е. Маршака ^(8, 9). В первой и второй серии опыты ставились на кошках и кроликах в условиях острого и хронического эксперимента.

В третьей серии изучалось сопротивление внутричерепных сосудов в условиях искусственной стабилизации кровотока в сосудах с помощью резистографа В. М. Хаютина. Перфузия производилась через art. carotis

externa после перевязки всех отходящих от этой артерии ветвей к вне-
черепным тканям головы и после перевязки *art. basilaris* ⁽¹⁰⁾. Кровь для
перфузии бралась из *art. femoralis*. Колебания перфузионного давления
отражали сдвиги в тоне мозговых сосудов. Опыты ставились на кош-
ках в условиях острого эксперимента.

В четвертой серии опытов на самках белых крыс весом 170—200 г
исследовали содержание адреналина и норадреналина в сером веществе
больших полушарий головного мозга и в гипоталамусе. Адсорбция кате-
холаминов из трихлоруксусного фильтра производилась на колонке с
окисью алюминия ⁽¹¹⁾ в соответствующей модификации ⁽¹²⁾. Принцип
метода определения катехоламинов основан на превращении адреналина
и норадреналина во флюоресцирующие соединения—адренолютина и нор-
адренолютина.

Дифференциацию адреналина и норадреналина осуществляли путем
окисления их иодом при различной кислотности среды ⁽¹³⁾.

Измерение флюоресценции производилось с помощью специально
сконструированного флуорометра ⁽¹⁴⁾. Количество адреналина и нор-
адреналина выражалось в *мкг/1 г* сырой ткани. Арпенал вводился в/м.
Крысы декапитировались через 30 минут. Контрольным группам подо-
пытных животных внутримышечно вводился физиологический раствор.

Электроплетизмографические исследования показывают, что арпе-
нал обладает выраженной активностью по отношению мозгового крово-
обращения. Внутривенное введение препарата кошкам в условиях остро-
го эксперимента сопровождается увеличением сопротивляемости мозго-
вых тканей к электрическому току, что свидетельствует о нарастании
кровенаполнения головного мозга. При этом дозы 0,5—1 *мг/кг* оказы-
вают в основном двухфазное действие.

Первоначальное увеличение сопротивляемости вскоре сменяется ее
уменьшением. Сравнительно большие дозы (2—3 *мг/кг*) вызывают более
значительное увеличение кровенаполнения головного мозга, которое спу-
стя 2—5 минут уменьшается и достигает исходного уровня или даже не-
сколько превышает ее.

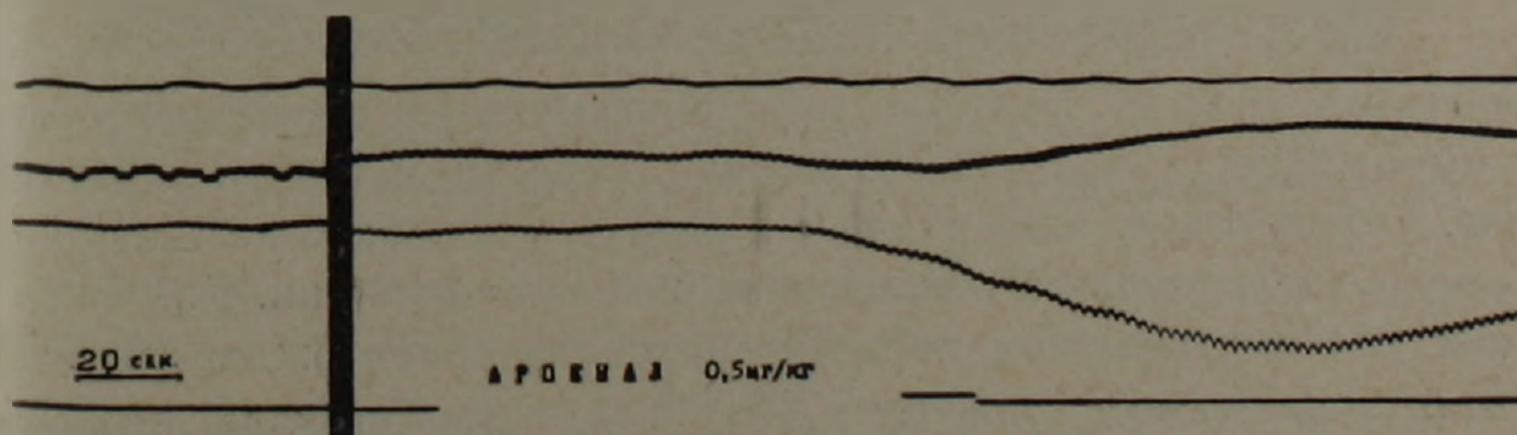


Рис. 1. Влияние внутривенного введения арпенала на кровенаполнение головного мозга.
Сверху вниз: дыхание, электроплетизмограмма, артериальное давление.

На рис. 1 представлен один из опытов, где регистрируется ЭПГ у
кошки в условиях острого эксперимента. Одновременно записывается
дыхание и артериальное давление индуктивными датчиками ⁽¹⁵⁾. Вслед
за внутривенным введением арпенала в дозе 1 *мг/кг* наблюдается неко-

торое увеличение кровенаполнения головного мозга (по сопротивлению до 2 ом), причем, спустя 2 секунды после введения препарата уменьшается ниже исходного уровня.

Опыты, проведенные в хронических условиях на кроликах с вживленными серебряными электродами выявляют аналогичную картину воздействия арпенала на мозговое кровообращение. Следует отметить, что степень увеличения кровенаполнения по сопротивлению выражена заметно слабее, чем в условиях острого опыта. В последнем случае по всей вероятности немаловажную роль играет наличие общей анестезии, на фоне которой арпенал действует еще сильнее. Как и в остром опыте в условиях хронического эксперимента отмечается двухфазность действия арпенала, причем, фаза уменьшения электрической сопротивляемости (уменьшения кровенаполнения) более выражена.

Опыты, проведенные с термоэлектрическим определением объемной скорости мозгового кровотока, подтверждают данные, полученные с помощью методики ЭПГ.

Первоначально наблюдается кратковременное увеличение скорости мозгового кровотока, сменяющиеся затем ее сравнительно длительным



Рис. 2. Влияние арпенала на объемную скорость мозгового кровотока.

уменьшением (рис. 2). Большие дозы обнаруживают способность оказывать выраженное увеличение объемной скорости мозгового кровотока. На рис. 3 представлен один из опытов действия арпенала на тонус мозговых сосудов в условиях стабилизированной аутоперфузии. Как видно из рисунка (А) внутривенное введение арпенала сопровождается некоторым кратковременным снижением тонуса мозговых артерий и падением уровня артериального давления. Спустя 30 секунд тонус мозговых артерий не только достигает исходного уровня, но несколько ее превышает.

При непосредственном введении арпенала в сонной артерии посредством перфузионного насоса также удается обнаружить двухфазное действие. Следует отметить, что при этом более четко вырисовывается как эффекты вазодилатации, так и вазоконстрикции. Однако, в большинстве случаев сосудосуживающий эффект проявляется значительно сильнее

сравнению с сосудорасширяющим действием. На рис. 3 (Б) приводятся данные с непосредственным введением арпенала в мозговые артерии. Как видно из рисунка, внутриартериальное введение арпенала в дозе 1 мг/кг сопровождается понижением тонуса мозговых артерий (15 мм рт. ст.) с последующим ее повышением. При таком способе введения препарата артериальное давление почти не изменяется.

В условиях атропинизации (В) повторное внутриартериальное введение арпенала в той же дозе (Г) сопровождается более выраженным повышением тонуса мозговых сосудов и увеличением артериального давления, в то время как эффект расслабления тонуса мозговых сосудов заметно ослабляется. Обращает на себя внимание, что повышение тонуса мозговых сосудов под действием арпенала в условиях блокирования адренорецепторов полностью предупреждается.

Так, из рис. 3 (Д) видно, что внутриартериальное введение арпенала 1 мг/кг после кратковременного первоначального падения, вызывает значительное повышение тонуса мозговых артерий. На фоне повышенной резистентности внутриартериальное введение эрготамина в дозе 0,3 мг/кг сопровождается дальнейшим увеличением уровня резистограммы (Е). После эрготамина, повторное введение арпенала способствует проявлению продолжительного снижения уровня резистограммы. Аналогичный эффект обнаруживается на системное давление (Ж).

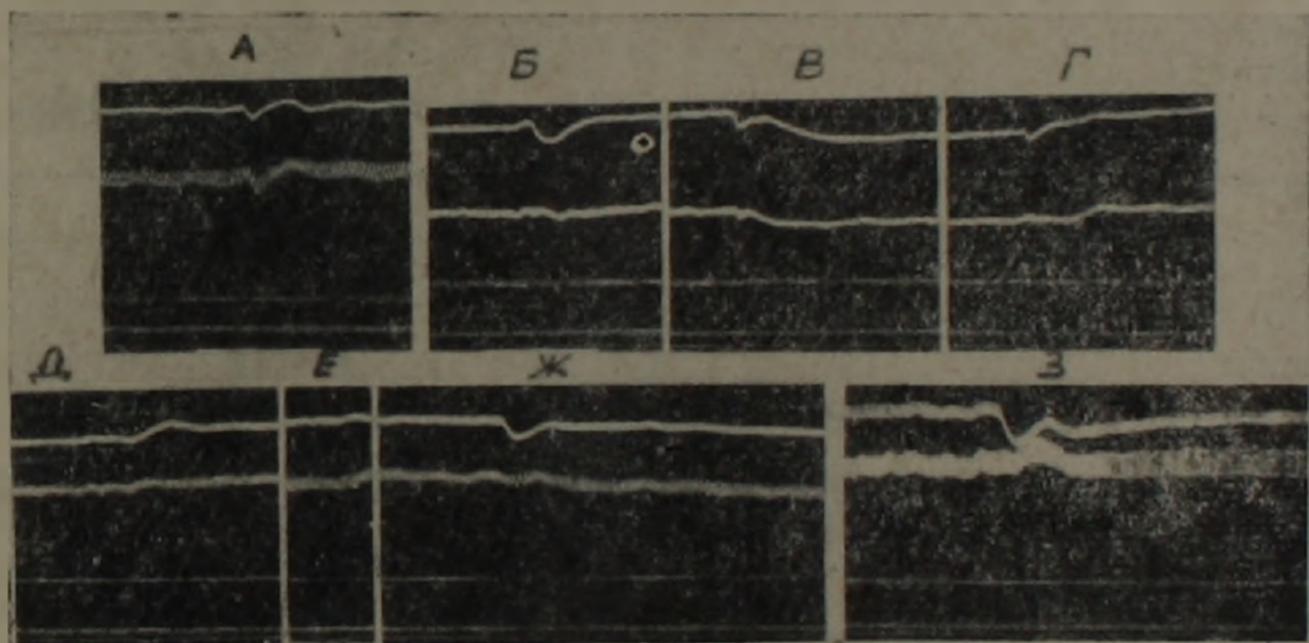


Рис. 3. Эффекты арпенала на тонус внутричерепных артерий. Сверху вниз: резистограмма, артериальное давление, дыхание, отметка времени (один удар в 5 сек).

Верхний ряд. А—арпенал 1 мг/кг внутривенно; Б—арпенал 1 мг/кг в сосуды мозга; В—атропин 1 мг/кг в сосуды мозга; Г—арпенал 1 мг/кг в сосуды мозга.

Нижний ряд. Обозначения те же. Д—арпенал 0,5 мг/кг в сосуды мозга; Е—эрготамин 0,5 мг/кг; Ж—арпенал 0,5 мг/кг в сосуды мозга; З—арпенал 0,5 мг/кг в сосуды мозга после 5-и дневной резерпинизации животного.

В серии опытов с предварительной резерпинизацией кошек отмечается следующая особенность действия арпенала на мозговые сосуды. При условии резерпинизации животных в течение 1—4 дней арпенал продолжает сохранять способность оказывать двухфазное действие. Од-

нако, обнаруживается значительное ослабление эффектов повышения тонуса и усиления эффектов вазодилатации.

При более длительной резерпинизации животных (5 и больше дней) арпенал полностью лишается способности увеличивать резистентность сосудов. Одновременно наступает более длительный период понижения тонуса. На рис. 3 (3) приводятся данные опытов с пятидневной резерпинизацией. Как видно из рисунка, внутриартериальное введение арпенала в дозе 1 мг/кг сопровождается заметным понижением уровня резистогаммы. Наблюдается кратковременное повышение артериального давления. В связи с этими данными представлялось весьма важным изучить количественные изменения содержания адреналина и норадреналина в головном мозгу в условиях действия арпенала.

Результаты исследований по изучению влияния арпенала на содержание адреналина и норадреналина в коре больших полушарий и гипоталамусе (табл. 1) показывают, что арпенал в дозе 0,1 мг/кг повышает содержание катехоламинов и в коре, и в гипоталамусе, однако это повышение достоверно в отношении норадреналина в гипоталамусе ($P < 0,002$)

При введении препарата в дозе 0,5 мг/кг количественные сдвиги адреналина и норадреналина в исследуемых областях мозга значительно

Влияние арпенала на содержание адреналина и норадреналина (мкг/г) в тканях коры больших полушарий и гипоталамусе у белых крыс

Серия экспериментов	В коре больших полушарий		В гипоталамусе	
	Адреналин	Норадреналин	Адреналин	Норадреналин
Контроль	0.028±0.013	0.168±0.03	0.198±0.06	0.905±0.1
0,1 мг/кг арпенал	0.043±0.016 $t=1.7$ $P>0.05$	0.2±0.02 $t=1.97$ $P>0.05$	0.26±0.06 $t=1.42$ $P>0.05$	1.21±0.17 $t=3.68$ $P<0.002$
0,5 мг/кг арпенал	0.089±0.029 $t=4.49$ $P<0.001$	0.32±0.07 $t=3.43$ $P<0.01$	0.58±0.15 $t=4.70$ $P<0.001$	2.23±0.031 $t=6.4$ $P<0.001$

выражены и повышение статистически достоверно. Так, в коре количество катехоламинов повышается 108,9% (адреналин 218,5%, норадреналин 90,4%), а в тканях гипоталамуса 156,6% (адреналин 192,9%, норадреналин 146,4%).

Резюмируя полученные данные, можно заключить, что арпенал как центральный холинолитик обнаруживает способность воздействовать на мозговые сосуды. При этом действие носит активный характер, т. е. нет прямой зависимости между уровнем артериального давления и кровоснабжением головного мозга.

Указанный факт подтверждается результатами опытов с электроплетизмографией. В момент наиболее глубокого падения системного давления отмечается заметное увеличение кровоснабжения мозга. После того как кровяное давление 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 действительно, свидетельствует о прямом влиянии арпенала на мозговые сосуды. Особенно отчетливо обнаруживается отсутствие корреляции между системным давлением и кровоснабжением мозга в опытах с перфузией головного мозга при постоянном притоке, когда внутричерепное кровообращение не связано с системным давлением. Другая особенность действия арпенала заключается в двухфазности его эффекта. Можно было допустить, что прессорный компонент действия арпенала обуславливается его Н-холинопозитивным действием. Такое предположение подтверждается опытами, проведенными в условиях атропинизации. После атропинизации, как было показано выше, заметно ослабляется депрессорный эффект арпенала и значительно увеличивается его прессорное действие. В связи с этим можно предположить, что при блокировании мускариновых рецепторов выявляется Н-холинопозитивное действие препарата, которое сопровождается выбросом катехоламинов, что находит свое подтверждение в опытах с применением эрготамина.

После введения адренолитика прессорный эффект арпенала полностью блокируется и наблюдается длительное снижение уровня резистограммы. Аналогичные эффекты отмечаются и в опытах с резерпинизованными животными. В зависимости от длительности резерпинизации сосудосуживающий компонент в эффектах арпенала заметно ослабляется или полностью исчезает.

Чем больше подвергается животное резерпинизации (т. е. больше истощаются запасы катехоламинов) тем меньше вырисовывается прессорный эффект арпенала.

Под влиянием сравнительно больших доз арпенала (2—3 мг/кг) наблюдается заметное и длительное понижение уровня резистограммы, между тем, прессорный компонент резко угнетается или же полностью отсутствует. Аналогичные результаты наблюдаются также в опытах, проведенных с помощью электроплетизмографии и термоэлектрического метода измерения.

Резюмируя полученные данные, можно заключить, что эффекты арпенала на мозговое кровообращение не обусловлено только его холинолитической активностью. По-видимому, немаловажное значение играет так же его влияние на обмен катехоламинов в мозгу. Содержание адреналина и норадреналина резко повышается, особенно при введении 0.5 мг/кг. Можно предполагать, что в эффектах арпенала на мозговое кровообращение существенное значение имеет способность его оказывать выраженное влияние на содержание катехоламинов в головном мозгу.

Таким образом, центральный холинолитик арпенал обнаруживает

способность воздействовать на мозговые сосуды. В малых дозах этот эффект носит двухфазный характер. Первоначальное увеличение кровотока и уменьшение тонуса внутричерепных артерий сменяется уменьшением кровоснабжения мозга и увеличением резистентности сосудов.

Прессорный эффект от малых доз арпенала объясняется свойством препарата влиять на обмен катехоламинов в головном мозгу.

Ереванский медицинский институт

Հայկական ՍՍՀ ԳԱ րդրակից-անդամ Ս. Հ. ՄԻՐՋՈՅԱՆ, Է. Ս. ԳԱՐՐԻՆԷԼՅԱՆ, Ա. Մ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ

Արփենալի ներգործությունը ուղեղի արյան շրջանառության և գլխուղեղում ադրենալինի և նադրենալինի պարունակության վրա

Ուսումնասիրությունները կատարվել են կատունների, ճագարների և առնետների վրա, էլեկտրոպլեթիզմոգրաֆիայի, թերմոգրաֆիայի, ռեզիստոգրաֆիայի և սպեկտրոֆոտոֆլյուորոմետրիայի մեթոդներով:

Հետազոտության տվյալները վկայում են, որ կենտրոնական խորինոլիտիկ արփենալը օժտված է արտահայտված ներգործությամբ՝ հանդեպ ուղեղային անոթները:

Այն արտահայտվում է ուղեղի արյունահոսքի նախնական կարճատև մեծացումով, որը հետագայում փոխարկվում է արյունահոսքի արագության առավել տևական փոքրացումով: Այսպիսի ներգործությունը հատուկ է 0,5—1 մգ/կգ քանակներին:

Նարմակոլոգիական և բիոքիմիական ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ ուղեղի անոթների դիմադրության բարձրացումը և արյունահոսքի արագության փոքրացումը արփենալի համեմատաբար փոքր քանակներից լայնամասշտաբով է կատեխոլամինների փոխանակության վրա՝ նրա ցուցարեբած ներգործությամբ:

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

¹ Е. К. Плечкова, Г. И. Мчедlishvili, Н. Б. Лаврентьева, Л. С. Николайшвили, О холинэргическом механизме функциональной гиперемии в коре мозга, II симпозиум корреляции кровообращения с метаболизмом и функцией. 143, Тбилиси, 1968. ² Н. Wolff, Arch. Neurol. Psychiat, Chicago, 22, 686—690, 1929. ³ S. Coortmans, Arch. neerl. Physiol, 24, 250—266, 1939. ⁴ Ю. Е. Москаленко и А. И. Науменко, Физиол. журнал СССР, 42, 3, 312—316, (1956). ⁵ А. А. Кедров и А. И. Науменко, Вопросы физиологии внутричерепного кровообращения с клиническим их освещением, 1954. ⁶ Ю. М. Москаленко, Физиол. журнал СССР, 48, 2, 214 (1962). ⁷ F. Gibbs, Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med. 31, 141—146, 1933. ⁸ М. Е. Маршак, Бюлл. exper. биол. и мед., т. 43, № 1, 121 (1957). ⁹ М. Е. Маршак и Г. И. Аронова, Физиол. журнал СССР, X, IV, № 8, (770), (1958). ¹⁰ А. М. Блинова и Н. М. Рыжова, Вестник АМН СССР, 5, 56—68 (1961). ¹¹ U. von Euler a. F. Lishajko, Acta physiol. Scand., 51, 3—4, 348 (1961). ¹² В. В. Меньшиков, в кн: Исследов. функц. состояния коры надпочечников и симпатико-адреналовой системы в клинике и эксперименте. Методы и аппаратура. 149, 1963. ¹³ В. О. Осинская, «Биохимия», № 1; 56, 1953. ¹⁴ Н. Б. Высоцкая и В. А. Кривопапов, в кн: Методы исследов. некоторых гормонов и медиаторов, М., 106, 1965. ¹⁵ Э. С. Габриелян и Ю. Т. Татевосян, «Журн. exper. и клинич. мед.», V, № 5, 95—97, 1965.