

УДК 615.5

Член-корреспондент АН Армянской ССР С. А. Мирзоян, Э. С. Секоян

Изменение реакции мозговых сосудов на введение серотонина в условиях действия ГАМК

(Представлено 20/XII 1968)

Данные предыдущих наших исследований позволяют сделать заключение, что ГАМК обладает способностью подавлять вазоконстрикторную реакцию мозговых сосудов на внутрикаротидное введение норадреналина (1,2).

Учитывая, что к настоящему времени накопилось большое количество данных, указывающих на то, что у млекопитающих адренэргическим медиатором наряду с норадреналином и адреналином может служить серотонин, мы поставили перед собой задачу—изучить функциональные изменения в кровоснабжении мозга при взаимодействии ГАМК с серотонином.

Постановка данного вопроса представляется чрезвычайно важной, поскольку сравнительно недавно выявлены некоторые существенные стороны действия серотонина (3,4) и ГАМК (5-7) на мозговое кровообращение и тем самым появилась возможность изучить их совместные эффекты на церебральную гемодинамику.

В настоящем исследовании перед нами была поставлена задача: во-первых, изучить влияние внутрикаротидного введения различных концентраций серотонина на тонус мозговых сосудов, во-вторых, проследить за церебральными сосудистыми эффектами серотонина на фоне действия ГАМК, в-третьих, изучить эффекты ГАМК на изменение сопротивления мозговых сосудов в условиях блокирования Д и М серотониночувствительных рецепторов.

Исследования проводились на кошках; изменения сопротивления мозговых сосудов регистрировались с помощью метода резистографии. Аутоперфузия головного мозга кошки осуществлялась через сонные артерии, после перевязки отходящих от этих артерий ветвей к внечерепным тканям головы. Серотонин применялся в концентрации 1 и 10 мкг/кг веса.

Как показали опыты, внутрикаротидное введение серотонина в дозе 1 мкг/кг в условиях стабилизированной аутоперфузии головного мозга сопровождается ослаблением тонуса церебральных сосудов без сущест-

венных сдвигов со стороны системного давления. Один из подобных опытов представлен на рис. 1. Как видно на нем, сразу же после введения в сонные артерии серотонина в дозе 1 мкг/кг отмечается снижение уровня перфузионного давления на 30 мм рт. ст., при этом видимых изменений со стороны системного давления не наблюдается. Расслабление тонуса мозговых сосудов под влиянием указанной концентрации серотонина имело место во всех без исключения опытах. После восстановления исходного уровня перфузионного давления внутрикаротидно введена ГАМК в дозе 3 мг/кг. Оказалось, что ГАМК более выражено снижает перфузионное давление (на 52 мм рт. ст.), вслед за которым отмечается постепенное повышение тонуса, однако продолжительное время после введения препарата уровень давления остается ниже контрольного. Системное давление после едва заметного кратковременного подскока постепенно понижается. В этих условиях внутрикаротидное введение серотонина в дозе 1 мкг/кг сопровождается снижением перфузионного давления на 14 мм рт. ст. Как видно на том же рисунке, более выраженно:

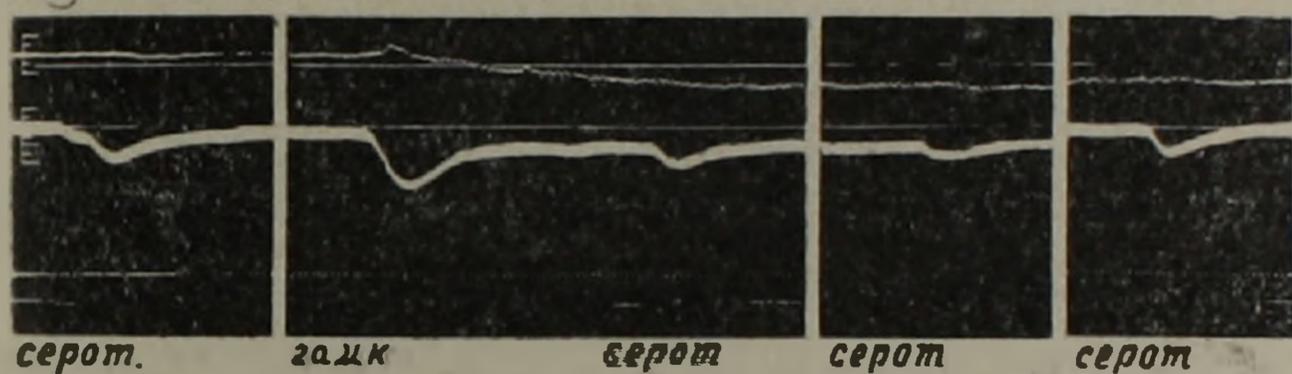


Рис. 1. Эффекты внутрикаротидного введения серотонина в дозе 1 мкг/кг на сопротивление мозговых сосудов и системное давление в условиях действия ГАМК. Сверху вниз: системное давление, резистограмма, отметка времени 5 сек, отметка введения препарата

угнетение реакции мозговых сосудов на внутриартериальное введение серотонина наблюдается на 15-ой минуте после введения ГАМК. При этом отмечается снижение перфузионного давления лишь на 6 мм рт. ст. Уже на 30-ой минуте наступает частичное восстановление исходной вазодилататорной реакции сосудов мозга на введение серотонина, что находит свое выражение в снижении перфузионного давления на 23 мм рт. ст.

Как видно на рисунке, ГАМК обнаруживает способность угнетать не только силу сосудорасширяющего действия малых концентраций серотонина, но и продолжительность. Так, в дозе 1 мкг/кг серотонин расслабляет тонус церебральных сосудов длительностью свыше 2,5 мин; на фоне действия ГАМК этот период заметно укорачивается, составляя примерно 1 минуту.

Таким образом, как показывают результаты этой серии опытов, предварительное введение ГАМК в дозе 3 мг/кг сопровождается уменьшением интенсивности церебрального сосудорасширяющего действия серотонина, причем, подавление вазодилататорного эффекта серотонина

на мозговые сосуды более выражено на 10—15-ой минутах после инъекции ГАМК и составляет в среднем $46,2 \pm 3,7\%$.

Как уже указывалось выше, аналогичному изучению подверглись церебральные сосудистые эффекты внутриартериального введения серотонина в дозе 10 мкг/кг. Следует отметить, что интракаротидное введение указанной концентрации серотонина во всех, без исключения, случаях сопровождается двухфазной реакцией со стороны резистентности мозговых сосудов, что находит свое выражение в первоначальной кратковременной вазоконстрикции, сменяющейся продолжительным расслаблением тонуса сосудов мозга.

Как видно на рис. 2, вслед за внутрикаротидным введением серотонина в дозе 10 мкг/кг наступает кратковременное (30 сек) повышение перфузионного давления на 13 мм. рт. ст., вслед за которым происходит расслабление тонуса мозговых сосудов, находящее свое выражение в длительном снижении перфузионного давления на 14 мм рт. ст. Обра-

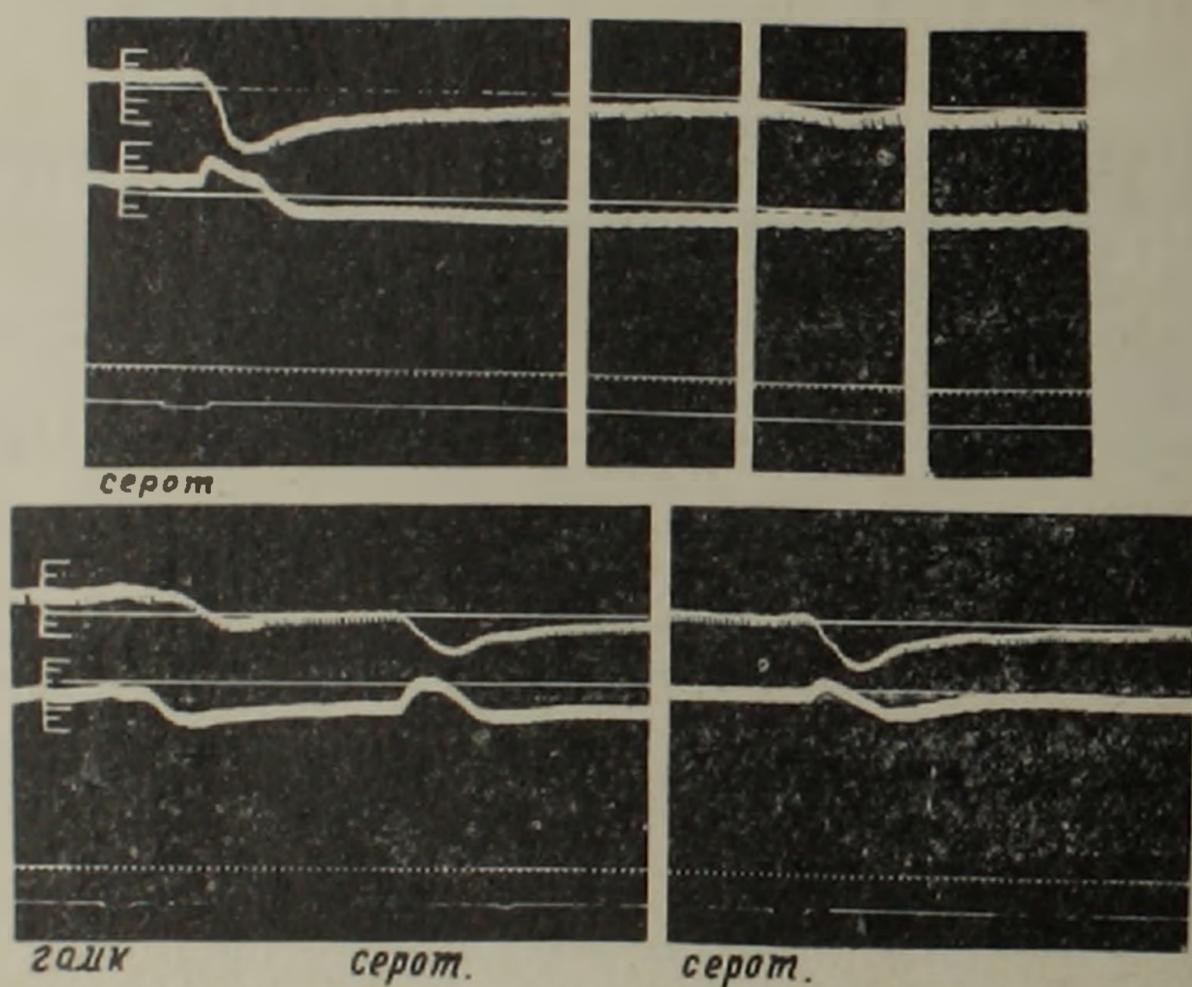


Рис. 2. Эффекты внутрикаротидного введения серотонина в дозе 10 мкг/кг на сопротивление мозговых сосудов и системное давление в условиях действия ГАМК. Сверху вниз: системное давление, резистограмма, отметка времени, отметка введения препарата

щает на себя внимание, что депрессорная фаза характеризуется большей длительностью, так как даже на 10-ой минуте после введения серотонина перфузионное давление не достигает исходного уровня. Одновременно, сразу же после инъекции препарата отмечается выраженное (на 62 мм рт. ст.) падение артериального давления, уровень которого постепенно восстанавливается, но, как и резистограмма, на 10-ой минуте не возвращается к норме. На рисунке видно, что при введении этой же дозы серотонина в условиях предварительной инъекции ГАМК наступает изменение эффектов серотонина как на резистограмму, так и на

системное давление. Сразу же после внутрикаротидного введения серотонина происходит повышение перфузионного давления на 18 мм рт. ст. продолжительностью 50 сек, при отсутствии второй фазы—расслабления тонуса мозговых сосудов. Заслуживает внимания, что при этом уменьшаются эффекты серотонина и на артериальное давление—уровень системного давления понизился лишь на 20 мм рт. ст. (при контрольном введении отмечалось его снижение на 60 мм рт. ст.). Повторное введение серотонина в условиях действия ГАМК произведено также и на 30-ой минуте после инъекции препарата. Как видно на рисунке, к этому времени отмечается почти полное восстановление исходного уровня резистограммы и системного давления, однако реакция мозговых сосудов и артериального давления на введение серотонина в сонные артерии все еще продолжает оставаться подавленной—внутриартериальное введение серотонина сопровождается первоначальным незначительным и кратковременным повышением перфузионного давления, сменяющимся его снижением на 12 мм рт. ст. продолжительностью свыше одной минуты.

Таким образом, результаты этой серии опытов показывают, что в условиях действия ГАМК происходит угнетение церебральной сосудистой реакции на введение серотонина в дозе 10 мкг/кг. При этом примечательно, что в начале устраняется или угнетается лишь вазодилататорная фаза сосудистой реакции, при сохранении, или даже некотором усилении (как это имеет место в приведенном опыте) вазоконстрикторной фазы, и только в дальнейшем обнаруживается подавление и сосудорасширяющего эффекта. Параллельно отмечается также ослабление гипотензивного действия серотонина на общее кровяное давление. Анализ данных этих опытов показывает, что внутриартериальное введение ГАМК в дозе 3 мкг/кг сопровождается угнетением вазоконстрикторной фазы эффектов внутрикаротидного введения серотонина на тонус мозговых сосудов в среднем на $28,1 \pm 2,1\%$, соответственно сосудорасширяющий на $63,8 \pm 5,1\%$. При этом подавление депрессорного действия серотонина на системное давление составляет $45,8 \pm 3,7\%$.

Обнаружение способности ГАМК угнетать церебральную сосудистую реакцию на внутрикаротидное введение различных концентраций серотонина послужило основанием для проведения дальнейших исследований по изучению эффектов ГАМК на резистентность мозговых сосудов в условиях воздействия анатагонистов серотонина.

С этой целью в пятой серии опытов на 16 кошках резистографически изучалось влияние ГАМК на тонус мозговых сосудов в условиях блокирования Д и М серотонинореактивных структур. Блокада Д серотонинорецепторов осуществлялась внутривенным введением диэтиламида лизергиновой кислоты (ЛСД). В качестве М-серотонинолитика применяли морфин.

Проведенные опыты показали, что предварительное введение диэтиламида лизергиновой кислоты существенно не изменяет эффектов ГАМК на тонус сосудов мозга. На рис. 3, представляющем один из таких опытов, видно, что внутрикаротидное введение ГАМК в дозе 2 мкг/кг со-

проводится снижением перфузионного давления на 30 мм рт. ст., с одновременным понижением системного давления на 18 мм рт. ст. При этом интенсивность действия той же концентрации ГАМК, введенной на 10-ой минуте после инъекции ЛСД, существенно не отличается от контрольной. Анализ полученных результатов показывает, что блокада D-серотонинореактивных структур влечет за собой статистически недостоверное уменьшение эффекта ГАМК на мозговые сосуды.

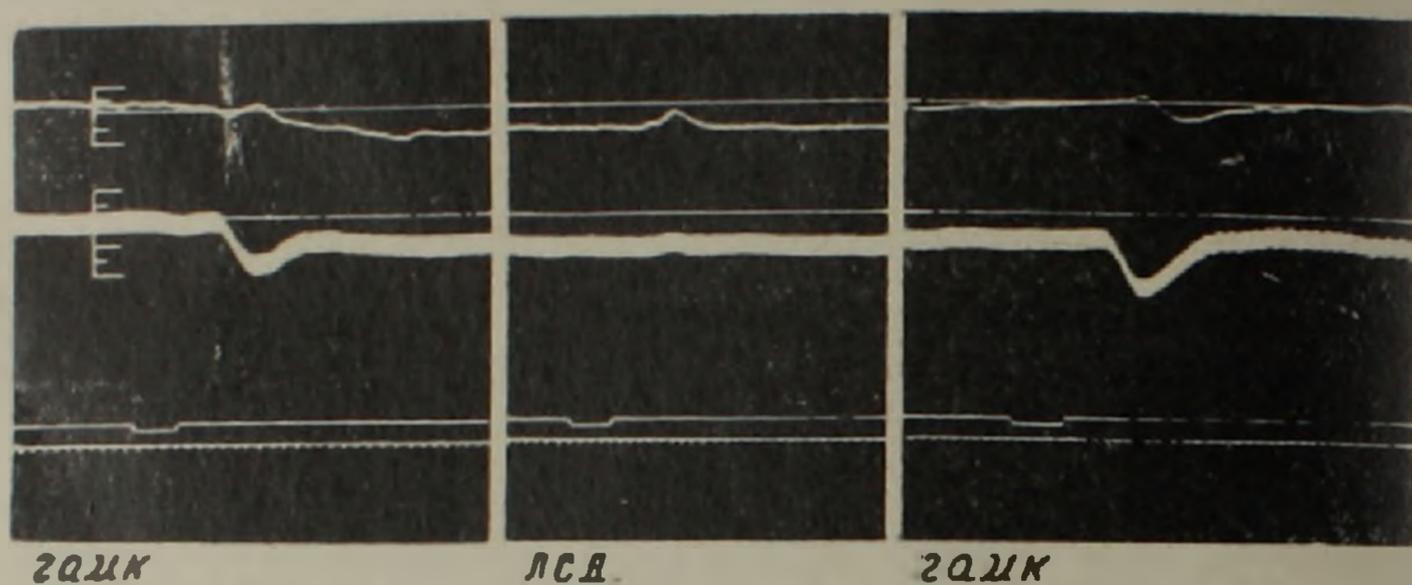


Рис. 3. Эффекты ГАМК на тонус мозговых сосудов в системное давление в условиях введения морфина. Сверху вниз: системное давление, резистограмма, отметка времени, отметка введения препарата

Наоборот, в условиях предварительного введения M-серотонинолитика—морфина отмечается выраженное уменьшение цереброваскулярного влияния ГАМК. Как видно на рис. 4, внутриартериальное введение ГАМК в дозе 1 мг/кг сопровождается снижением перфузионного давления на 32 мм рт. ст. Эта же концентрация ГАМК на 5-ой минуте после введения морфина снижает перфузионное давление на 11 мм рт. ст., на 10-ой минуте—13 мм рт. ст. и лишь на 30-ой минуте наблюдается

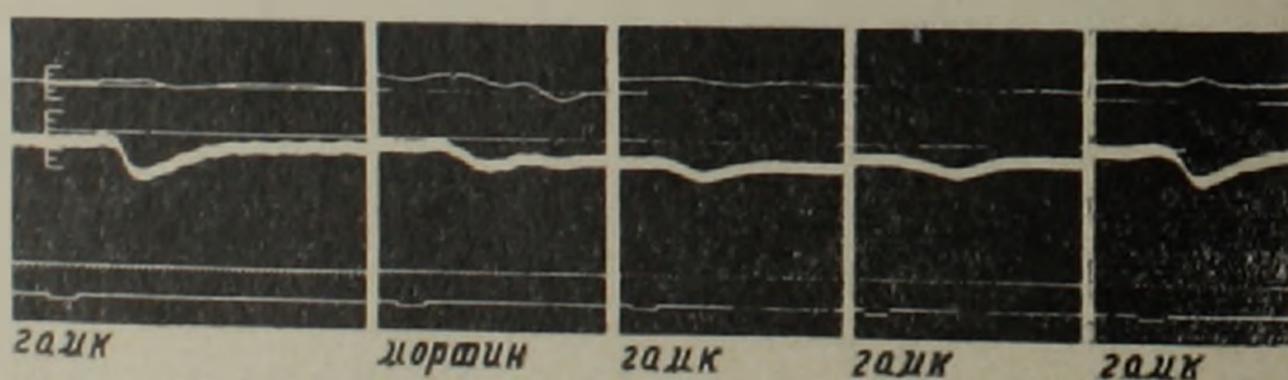


Рис. 4. Эффекты ГАМК на тонус мозговых сосудов и системное давление в условиях введения ЛСД. Сверху вниз: системное давление, резистограмма, отметка времени, отметка введения препарата

частичное восстановление контрольного эффекта ГАМК. После внутривенного введения морфина в дозе 0,5 мг/кг происходит уменьшение влияния ГАМК на мозговые сосуды на $46,1 \pm 4,2\%$; одновременно имеет место уменьшение депрессорного действия ГАМК на артериальное давление на $26,4 \pm 1,3\%$.

Таким образом, резюмируя полученные данные, можно заключить, что ГАМК обнаруживает способность ослаблять, а в отдельных случаях и полностью устранять эффекты серотонина на мозговое кровообращение. Эффекты ГАМК на сопротивление церебральных сосудов и системное давление подавляются в условиях блокирования М-серотониночувствительных рецепторов и не изменяются при блокировании Д-рецепторов.

Երևանский медицинский институт

Հայկական ՍՍՀ ԳԱ ԲՊՐԱԿԻԳ-անդամ Ս. Հ. ՄԻԲՁՈՅԱՆ, է. Ս. ՍԵԿՈՅԱՆ

ԳԱԿԹ-ի ազդեցության պայմաններում սերոտոնինի ներմուծումից առաջացած ուղեղային անոթների ռեակցիայի փոփոխությունները

Ներկա հաղորդման նյութ է հանդիսանում հետազոտության արդյունքները, որոնցում ուսումնասիրվել են ուղեղի արյան մատակարարման ֆունկցիոնալ փոփոխությունները ԳԱԿԹ-ի և սերոտոնինի ազդեցության պայմաններում:

Փորձերը կատարվել են կատուների վրա: Ուղեղի անոթների դիմադրության փոփոխությունները դրանցվել են ռեգիստրաֆիկ եղանակով: Կատվի գլխուղեղի աուտոպերֆուզիան կատարվել է քնային զարկերակներով փափուկ հյուսվածքներին գնացող ճյուղերը կապելուց հետո: Փորձերի արդյունքները վկայում են, որ սերոտոնինի 1 մկգ/կգ դոզաների ներդարկերակային ներարկումները ցուցաբերում են ուղեղի անոթների լարվածությունը իջեցնելու հատկություն, շոտաջանելով էական փոփոխություններ ընդհանուր արյան ճնշման կողմից:

Պրեպարատի 10 մ/կգ քանակների ներարկումը ուղեկցվում է ուղեղի անոթների դիմադրության երկփուլանի ռեակցիայով, որը բնորոշվում է նախնական, կարճատև լարվածության բարձրացումով, վերջինին հետևում է նրանց տոնուսի երկարատև թուլացումը: Միաժամանակ դիտվում է արյան ճնշման արտահայտված իջեցում:

ԳԱԿԹ-ն ցուցաբերում է ունակություն սերոտոնինի ներարկման պայմաններում (1 մկգ կգ) թուլացնելու վերջինից առաջացող ուղեղի անոթների լարվածության իջեցումը $46,2 \pm 3,7\%$ -ով: ԳԱԿԹ-ի ներդարկերակային ներարկումների դեպքում սերոտոնինից (10 մկգ/կգ) առաջացած անոթասեղմիչ փուլը թուլանում է $28,1 \pm 2,1\%$ -ով, իսկ անոթալայնիչ $63,8 \pm 5,1\%$ -ով: Միաժամանակ թուլանում է սերոտոնինի դեպրեսոր ազդեցությունը ընդհանուր զարկերակային ճնշման վրա $15,8 \pm 3,7\%$ -ով:

Փորձերի ստանձին սերիայում ուսումնասիրվել է ԳԱԿԹ-ի ներգործությունը ուղեղի անոթների դիմադրության վրա սերոտոնինի անտագոնիստների ազդեցության պայմաններում, ցույց է տրված, որ D-սերոտոնինը զգայուն ռեցեպտորների բլոկադայի պայմաններում ԳԱԿԹ-ի ներգործությունը ուղեղային զարկերակների լարվածության վրա էական փոփոխությունների չի ենթարկվում: Ընդհակառակը M-սերոտոնինոլիտիկ պրեպարատի՝ մորֆինի կիրառման պայմաններում հանդես է գալիս ԳԱԿԹ-ի ուղեղի անոթների վրա ունեցած ազդեցության թուլացում $46,1 \pm 4,2\%$ -ով:

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

1 Э. С. Секоян, Материалы III научной сессии молодых ученых Ермединститута, посвященной 50-летию Великой Октябрьской социалистической революции, Ереван, 1967. 2 Э. С. Секоян, «Журнал экспериментальной и клинической медицины», 8, 5, 8 (1968). 3 R. Schwank, W. Hissen, Arch. Neurol., 10, 5, 468 (1964). 4 В. П. Ланский, Фармакология и токсикология, 5, 574 (1967). 5 С. А. Мирзоян, В. П. Акопян, Фармакология и токсикология, 5, 572 (1967). 6 С. А. Мирзоян и В. П. Акопян, ДАН АрмССР, т. 42, № 2, 53 (1966). 7 С. А. Мирзоян, В. П. Акопян, Материалы 43-ей отчетной сессии Ермединститута, Ереван, 6, 1966.