

УДК 615.221 : 547.434.2015.42 : 612.173.1.015.11

ФАРМАКОЛОГИЯ

Член-корреспондент АН Армянской ССР С. А. Мирзоян,
Э. Е. Мхечян, Э. С. Сегоян, О. П. Соцкий

О механизмах действия ганглиозидов на мозговое кровообращение

(Представлено 20/VI 1975)

Развивая представления об участии биологически активных компонентов мозга в механизмах приспособления и особенно компенсации при нарушениях мозговой гемодинамики, мы исходили из тех предположений, что интрацеребральная сосудистая сеть, которая находится в непосредственном соприкосновении с нервной тканью, может подвергаться местно прямому воздействию многочисленных специфических вазомоторных субстратов мозга, принимающих участие в его обмене и функциональной деятельности (1-5).

При этом, большая скорость биохимических процессов, лежащих в основе деятельности головного мозга, способствует интенсивному обмену мозговой ткани, выделению продуктов метаболизма, а также выбросу нейроактивных и вазоактивных составных частей мозга, которые в целом обеспечивают постоянный пониженный тонус сосудов мозга, или т. н. тоническую вазодилатацию (6).

Однако имеется полное основание допускать, что мозговая ткань располагает также запасами специфических субстратов, которые могли бы при соответствующих условиях обнаруживать диаметрально противоположный эффект—вазоконстрикцию.

В указанном аспекте обращают на себя внимание ганглиозиды—наиболее специфические липиды нейрональных мембран. Являясь сложными полимерными соединениями, обладающими полярными и неполярными группами, они способны вступать в мембранных структурах в гидрофильные и гидрофобные связи, образуя мицеллярную и ламеллярную структуры (7).

Исследованиями последних лет накапливается все больше фактов, свидетельствующих о том, что ганглиозиды наряду с пластической функцией принимают участие в генерировании и проведении нервных импульсов в центральных синаптических образованиях, транспорте ацетилхолина в пресинаптических образованиях; одновременно показана их роль в структурной организации рецепторов серотонина (8-13).

В 1971 г. нам впервые удалось показать, что ганглиозиды обнаруживают способность повышать сопротивление мозговых сосудов к току

крови, снижать объемную скорость локального мозгового кровотока, pO_2 в различных структурах мозга и уменьшать внутричерепное кровенаполнение (¹⁴).

Предметом настоящего сообщения являются результаты опытов по изучению механизмов действия ганглиозидов на мозговое кровообращение.

Эксперименты проведены на 112 кошках анестезированных внутривенным введением уретана. Ганглиозиды выделяли из серого вещества головного мозга людей (погибших от несчастных случаев) и из мозга быка (¹⁵). Полученный препарат очищали двухкратной перекристаллизацией в 96% этаноле. О чистоте ганглиозидов судили по результатам тонкослойной хроматографии на силикагеле (¹⁶) и наличию фосфора. Измерение сопротивления мозговых сосудов к току крови осуществляли методом резистографии (¹⁷). Объемная скорость локального мозгового кровотока в различных областях коры определялась с помощью микротермистров подсоединенных к мостовой схеме (¹⁸). Изучение показателей кислотно-щелочного равновесия артериальной крови проводили методом Аструпа при помощи рН-метра фирмы „Radiometr“.

Располагая данными относительно способности ганглиозидов оказывать выраженное вазоконстрикторное действие на мозговые сосуды, мы задались целью изучить в обнаруженных эффектах возможное участие тех регулирующих факторов, которые обеспечивают гомеостатическое равновесие между деятельностью мозга и его кровоснабжением.

Таблица 1

Изменение некоторых показателей кислотно-щелочного равновесия притекающей к мозгу артериальной крови при внутривенном введении ганглиозидов (5 мг/кг), выделенных из головного мозга человека

	Исходный фон	2 мин	10 мин
рН	7,27±0,01	7,18±0,01*	7,23±0,01**
pCO_2	42,07±0,46	49,92±0,58*	46,14±0,67***
pO_2	88,4±3,19	70,2±2,09***	79,8±2,74
O_2-n	95,26±0,46	89,5±1,17****	92,6±0,69****
НИО	-7,16±0,55	-9,7±0,71**	-8,02±0,59
ИО-п	-6,22±0,5	-7,48±0,63	-6,36±0,57
CO_2-t	20,42±0,5	20,04±0,56	20,32±0,64
HCO_3-n	19,11±0,51	18,61±0,5	19,1±0,68
HCO_3-c	18,3±0,5	16,9±0,56	16,74±0,91
БО	39,4±0,68	37,36±0,76	38,55±0,8

* - $P < 0,001$

** - $P < 0,05$

*** - $P < 0,01$

**** - $P < 0,002$

ОБОЗНАЧЕНИЯ: ИО—избыток оснований (мэкв/л); ИО-п—избыток оснований плазмы; НИО—истинный избыток оснований; HCO_3 —истинные бикарбонаты; HCO_3-c —стандартные бикарбонаты (мэкв/л); CO_2-t —тотальная углекислота (ммоль/л); O_2-n —кислородное насыщение (%); БО—буферные основания (мэкв/л).

Согласно существующим представлениям, приспособительные изменения просвета экстра- и интрацеребральных сосудов реализуются комплексом метаболических, многогенных и нейрогенных факторов, при этом в сосудах мелкого калибра локальная ауторегуляция кровотока осуществляется продуктами клеточного метаболизма и, в частности, изменениями напряжения CO_2 и концентрации H^+ .

В связи с этим, в первой серии опытов изучалось влияние ганглиозидов на объемную скорость локального мозгового кровотока в коре больших полушарий, с одновременным определением ряда показателей кислотно-щелочного равновесия притекающей к мозгу артериальной крови.

При внутривенном введении ганглиозидов (табл. 1) в дозе 5 мг/кг, через 2 мин после инъекции, одновременно с уменьшением скорости кровотока, в артериальной крови отмечается снижение рН, увеличение pCO_2 , снижение pO_2 , уменьшение кислородного насыщения и значительное увеличение дефицита оснований. Показатели метаболического компонента кислотно-щелочного равновесия при этом изменяются незначительно. Снижение рН в основном коррелирует со сдвигами респираторного компонента кислотно-щелочного равновесия крови. Увеличение избытка оснований также обусловлено изменениями дыхательного компонента, поскольку избыток оснований не является только метаболическим показателем (табл. 1).

Следовательно, введение ганглиозидов сопровождается снижением рН и увеличением pCO_2 , с одновременным снижением pO_2 артериальной крови, т. е. изменениями, которые, как известно, влекут за собой усиление кровоснабжения мозга, между тем как в наших опытах под действием ганглиозидов отмечается увеличение сопротивления мозговых сосудов и уменьшение объемной скорости локального мозгового кровотока. В итоге обнаружить корреляцию между эффектами ганглиозидов на церебральную гемодинамику и сдвигами со стороны кислотно-щелочного равновесия артериальной крови не представляется возможным (рис. 1).

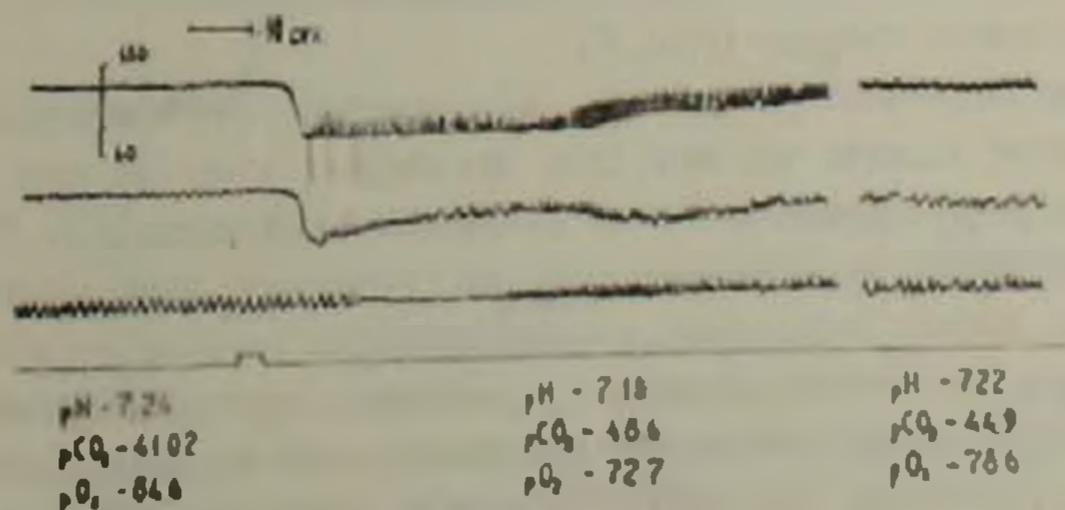


Рис. 1. Влияние внутривенного введения ганглиозидов на мозговой кровоток и некоторые показатели кислотно-щелочного равновесия притекающей к мозгу артериальной крови.

Сверху вниз: системное артериальное давление, объемная скорость локального мозгового кровотока в теменной области коры больших полушарий, дыхание, отметка введения препарата

Полученные данные заставили направить наши исследования по пути изучения других возможных механизмов, лежащих в основе действия ганглиозидов на мозговое кровообращение. В современной физиологии твердо заняло свое место понятие о саморегуляции мозгового кровообращения, под которым подразумевается способность мозга поддерживать постоянный оптимальный уровень кровоснабжения независимо от колебаний системного артериального давления. Установлено, что в условиях умеренных сдвигов артериального давления приспособительные механизмы обеспечивают изменения просвета сосудов мозга. Так, при сравнительно небольшом падении артериального давления гемодинамика в мозгу продолжает оставаться на постоянном уровне, поскольку при этом происходит уменьшение сопротивления сосудистой системы мозга. И наоборот, при гипертензии кровоснабжение мозга не усиливается, так как гладкая мускулатура стенок мозговых сосудов реагирует на повышение внутрисосудистого давления сокращением.

Следовательно, при анализе механизмов действия ганглиозидов на мозговое кровообращение необходимо было установить, является ли церебральная вазоконстрикция результатом непосредственного действия ганглиозидов на мозговые сосуды, или обнаруживаемые эффекты реализуются за счет общих гемодинамических сдвигов.

При внутрикаротидном введении ганглиозидов в дозе 200—500 мкг/кг в первую очередь наблюдается реакция со стороны мозговых сосудов и лишь спустя 10—15 сек со стороны артериального давления. Далее, в дозе 100 мкг/кг ганглиозиды повышают сопротивление церебральных сосудов без существенных сдвигов со стороны артериального давления. Наконец обращает на себя внимание тот факт, что церебральная вазоконстрикция при введении сравнительно больших доз ганглиозидов обнаруживается в условиях не повышения, а наоборот снижения артериального давления. Таким образом, на основании полученных данных, можно заключить, что повышение сопротивления мозговых сосудов не является следствием ауторегуляторных изменений их просвета в ответ на изменения системного артериального давления, и реализуется, по-видимому, за счет непосредственного действия ганглиозидов на мозговые сосуды (рис. 2).

Имеются основания полагать, что именно констрикция сосудов мозга является одним из ведущих факторов уменьшения мозгового кровотока, обнаруживаемого при введении ганглиозидов. Одновременно важно подчеркнуть, что значительное снижение артериального давления при этом, может выступать в свою очередь в качестве «дополнительного» фактора, способствующего уменьшению притока крови, в результате чего наблюдается состояние относительной недостаточности мозгового кровообращения, что подтверждается данными ЭКГ и полярографического изучения напряжения кислорода в коре.

В отдельных опытах введение ганглиозидов сопровождается падением уровня артериального давления до 60—70 мм рт. ст. и ниже, вследствие чего, по-видимому, регуляторные механизмы лишаются способности обеспечивать адекватный приток крови к мозгу, поскольку в этих

случаях наблюдается исключительно выраженное уменьшение объемной скорости локального мозгового кровотока.

В настоящее время следует считать установленным, что феномен ауторегуляции мозгового кровотока имеет место лишь в определенных пределах ограниченных критическими величинами ряда факторов. При развитии ишемий мозга по типу сосудистой мозговой недостаточности таковыми могут являться степень сужения просвета мозговых сосудов и степень снижения уровня системного артериального давления с сдвиги, обнаруживаемые в наших исследованиях при введении ганглиозидов.

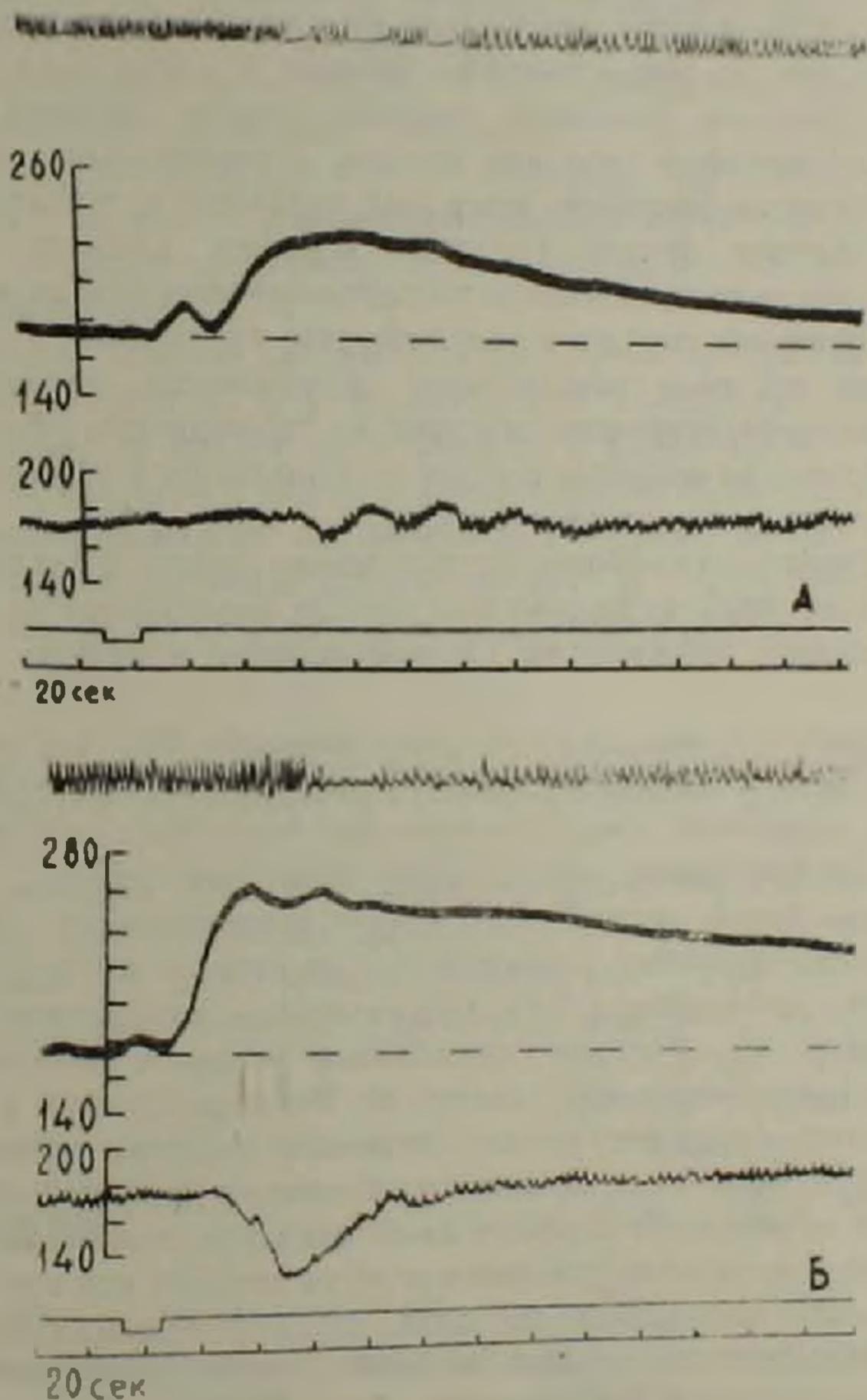


Рис. 2. Эффекты внутрикаротидного введения различных доз ганглиозидов на сопротивление мозговых сосудов к току крови, системное артериальное давление и дыхание.

Сверху вниз: дыхание, резистограмма, системное артериальное давление.

А — внутрикаротидное введение ганглиозидов в дозе 200 мкг/кг.

Б — внутрикаротидное введение ганглиозидов в дозе 500 мкг/кг.

Само собой разумеется, что располагая подобными данными, свидетельствующими о непосредственном действии ганглиозидов на мозговые сосуды, мы приступили к изучению механизмов вазоконстрикторного эффекта. При этом исходили из тех предпосылок, что регуляция сосудистого тонуса обеспечивается двумя основными компонентами: базальным (в формировании которого значительная роль принадлежит многогенному компоненту) и нейрогенным.

Проведенный в этом направлении экспериментальный анализ показал, что действие ганглиозидов на мозговые сосуды не опосредуется через адренергические звенья нейрогенного контроля. Об этом свидетельствуют следующие полученные нами факты: блокада альфа- и бета-адренорецепторов (соответственно дигидроэрготамином и дихлорпропротеренолом) существенно не изменяет вазоконстрикторное действие ганглиозидов в отношении мозговых сосудов; эффекты ганглиозидов на сопротивление мозговых сосудов и церебральный кровоток не предупреждаются введением резерпина, тирамина и симпатолитических средств (октадин, оринд); удаление верхнего шейного симпатического ганглия, а также введение тетраэтиламмония йодида не изменяют реакцию мозговых сосудов к ганглиозидам; при многократном внутрикаротидном введении ганглиозидов тахифилаксия, характерной для адреномиметиков непрямого действия не наблюдается; ганглиозиды не изменяют реакции мозговых сосудов по отношению к экзогенному норадреналину, серотонину и вазопрессину.

На основании указанных данных можно прийти к заключению, что эффекты ганглиозидов на мозговые сосуды реализуются за счет их непосредственного действия на гладкомышечные элементы сосудистой стенки.

Принимая во внимание то обстоятельство, что мозговые сосуды являются весьма сложным объектом для изучения действия ганглиозидов на сосудистый тонус, а также для исключения возможности их действия опосредованно через нейрогуморальные сдвиги, нами был использован более простой тест-объект—изолированные артерии уха кролика, перфузируемые раствором Кребса насосом постоянного объема системы Watson-Marlow (19, 20), при начальном перфузионном давлении 20—30 мм рт. ст. Раствор ганглиозидов вводился непосредственно в перфузат (внутрисосудистое введение). Реакция артерий уха кролика тестировалась внутрисосудистым введением раствора норадреналина.

Внутриартериальное введение ганглиозидов в дозе 1—3 мкг сопровождается повышением перфузионного давления, свидетельствующим о повышении тонуса изолированного отрезка артерии уха кролика. Обращает на себя внимание и тот факт, что при многократном введении ганглиозидов реакции сосудов не подвергаются существенным изменениям (тахифилаксия отсутствует). Полученные результаты подтверждают данные относительно способности ганглиозидов повышать сопротивление сосудов мозга за счет мнотропного действия.

Согласно современным представлениям, конечным звеном сложного процесса сопряжения возбуждения с сокращением в мышечной клетке — звеном, непосредственно обеспечивающим сокращение, является транспорт ионов Ca^{++} из саркоплазматического ретикулума в миофибриллы и соединение его там с тропонином, что в свою очередь включает триггерный механизм. Показано, что в период возбуждения Ca^{++} входит внутрь клетки или освобождается из связанных форм, ингибируя фактор расслабления или прямо активируя хемо-механические превращения АТФ-актомиозиновой системы.

Принимая во внимание то обстоятельство, что во внутриклеточном обмене Ca^{++} определенная роль принадлежит митохондриям, исследовалось влияние ганглиозидов на процессы аккумуляции Ca^{++} в митохондриях, выделенных из миокарда белых крыс. Выбор наш был остановлен на митохондриях миокарда из тех соображений, что последние являются наиболее изученным в настоящее время объектом. Выделение митохондрий осуществляли по общепринятому методу. Об аккумуляции Ca^{++} судили по изменению концентрации H^+ в инкубационной среде с помощью стеклянного электрода, связанного с регистрирующим потенциометром $\text{E}^1 - 2$ (1, 2).

Полученные данные свидетельствуют, что в присутствии 500 мкг ганглиозидов количество H^+ высвобождаемое при первом добавлении 250 мкМ CaCl_2 по сравнению с контролем статистически достоверно уменьшается. Так, если в контроле оно составляет 23.65 ± 1.3 мкг H^+ на 3,5—4 мг белка, то в опыте оно равняется 17.64 ± 1.82 мкг H^+ . Одновременно отмечается удлинение времени выброса H^+ . При второй добавке CaCl_2 отмечается аналогичный по направленности сдвиг.

Таблица 2

Влияние ганглиозидов (500 мкг) выделенных из головного мозга быка на связывание и высвобождение ионов H^+ в суспензии митохондрий миокарда

	H^+ , высвобождаемое при первом добавлении 250 мкМ CaCl_2 , мкг-ионы	Время высвобождения H^+ , сек	H^+ , высвобождаемое при втором добавлении 250 мкМ CaCl_2 , мкг-ионы	Время высвобождения H^+ , сек	H^+ , поглощаемое в результате спонтанного защелачивания, вызванного второй добавлением 250 мкМ CaCl_2 , мкг-ионы	Время поглощения H^+ , сек
Контроль	23.65 ± 1.3 (9)	57.88 ± 2.63 (9)	6.27 ± 0.8 (9)	28.14 ± 1.43 (9)	33.16 ± 1.21 (9)	113.1 ± 3.55 (9)
Опыт	17.64 ± 1.82 (8) $p < 0.05$	80.12 ± 2.59 (8)	2.26 ± 0.73 (8) $p < 0.001$	39.74 ± 1.74 (8) $p < 0.001$	17.52 ± 2.63 (8) $p < 0.001$	138.25 ± 5.32 (8) $p < 0.01$

После второго добавления CaCl_2 , как в контроле, так и в присутствии ганглиозидов, наблюдается явление спонтанного защелачивания, свидетельствующее о выбросе ионов Ca^{++} , поглощенного во время первых двух добавлений. Однако, как показали подсчеты, в контроле количество H^+ поглощаемого в результате обратного транспорта ионов Ca^{++} выше, чем в присутствии ганглиозидов (табл. 2).

Таким образом, ганглиозиды способствуют уменьшению процесса поглощения и выброса Ca^{++} из митохондрий миокарда. Исходя из наших предыдущих исследований, свидетельствующих о способности ганглиозидов влиять на механохимию митохондриальных мембран (²³), можно допустить, что по-видимому одним из возможных механизмов наблюдаемого эффекта является действие ганглиозидов на митохондриальные мембраны. На основании выявленных количественных различий можно предположить, что ганглиозиды могут увеличивать концентрацию внемитохондриального Ca^{++} вследствие нарушения процессов кальцикации и декальцикации митохондрий, что может иметь определенное значение в эффектах ганглиозидов на процессы мышечного сокращения и расслабления.

Երևանский мединский институт

Հայկական ՍՍՀ 'ԱՍ րդրակից—տեղամ Ս. Հ. ՄԻՐՉՈՅԱՆ,
է. Ե. ՄԽՆՅԱՆ, է. Ս. ՍԵՎՈՅԱՆ, Օ. Գ. ՍՈՅՅԻ

'Կանգլիոզիդների ազդեցության մեխանիզմները
ուղեղային առյան շրջանառության վրա

Ներկա հաղորդման թեման նվիրված է գանգլիոզիդների ազդեցության ուսումնասիրմանը ուղեղային արյան շրջանառության վրա: Փորձերը կատարվել են 112 կատունների վրա ներորոլայնային ուրևտանային ընդհանուր անոթայացմամբ:

Գանգլիոզիդներն անջատվել են մարդկանց (մահացած դժբախտ պատահարներից) և եղների գլխուղեղի դորշ նյութից: Ատացված գանգլիոզիդների մաքրության աստիճանի մասին դադափար է կազմվել նուրբ շերտային խրոմատոգրաֆիայով և ֆոսֆորի առկայությամբ: Ատացված պրեպարատը մաքրվել է կրկնակի վերարյուրեղացմամբ 90%-ոց էթանոլով:

Ատացված արդյունքները վկայում են, որ գանգլիոզիդների ներգործությունն ուղեղային արյունահոսքի վրա սլայմանավորված չէ դարկերակային արյան pH , pCO_2 , pO_2 , և այլ ֆիզիկա-քիմիական ցուցանիշների փոփոխումներից:

Գանգլիոզիդներից առաջացած ուղեղային դարկերակների լարվածության բարձրացումը կապված չէ ընդհանուր արյան ճնշումից, տատանումներից և ունի ինքնուրույն բնույթ:

Այդ ներգործությանը շեն մասնակցում նաև ադրեներգիկ գոյացությունները, քանի որ գանգլիոզիդների ազդեցությունը շարունակվում է նաև α և β ադրենոսեպտորների բլոկումից, ռեզերպինի, թիրամինի սիմպատոլիտիկ նյութերի ներմուծման և վերին պարանոցային սիմպատիկ

հանգույցի հեռացման սպայմաններում, Գանգլիոզիդները չեն փոփոխում ուղեղի անոթների ռեակցիան հանդես ներմուծված նորադրենալինը, սերոտոնինը և փազոպրեսինը:

Բերված տվյալների համաձայն, կարելի է եզրակացնել, որ գանգլիոզիդների ներգործությունն ուղեղային անոթների վրա իրադործվում է ի հաշիվ նրանց անմիջական ադդեղոսթյանն անոթների հարթ մկանային զոյացությունների վրա:

Գանգլիոզիդներն ընկնում են միտոխոնդրիաների կողմից Ca^{++} -իոնների կլամման և դուրս մղման սրտցեսը, որի հետևանքով շատանում է արտամիտոխոնդրային Ca^{++} -ի քանակությունը, որը կարող է ունենալ որոշակի նշանակություն, գանգլիոզիդների մկանուրի վրա ունեցած ներգործության մեջ:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԳՐԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- ¹ С. А. Мирзоян, В. П. Акопян, В сб. Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы, Л., 1964.
- ² С. А. Мирзоян, В. П. Акопян, Фармакология и токсикология, 5, 572 (1967).
- ³ С. А. Мирзоян, В. П. Акопян, ДАН СССР, 214, 2, 405 (1974).
- ⁴ С. А. Мирзоян, В. П. Акопян, ДАН СССР, 190, 5, 1241 (1970).
- ⁵ S. H. Mirzoyan, V. P. Akopian, V International congress on pharmacology, San Francisco, USA, 159 (1972).
- ⁶ C. F. Schmidt, Charles C. Thomas, Springfield (1950).
- ⁷ E. M. Kren, В сб. Успехи нейрохимии, Л., 70 (1974).
- ⁸ H. Mc Ilwain Biochem. J. 90, 442 (1964).
- ⁹ L. S. Wolfe Canad. J. Biochem., 42, 6, 971 (1969).
- ¹⁰ М. Н. Прохорова, В сб. Нервная система, 8, 31, Л. (1967).
- ¹¹ R. E. Howard, R. M. Burton, Biochim. Biophys Acta, 84, 4, 435 (1964).
- ¹² D. W. Wolley B. W. Gommi, Nature, 202, 4937, 1074 (1964).
- ¹³ W. Z. Giesler, Naturforsch., 216, 1107 (1966).
- ¹⁴ С. А. Мирзоян, Э. Е. Мхоян, Э. С. Секоян, О. П. Соцкий ДАН СССР, 201, 2, 507 (1971).
- ¹⁵ S. Bogoch, Nature, 190, 4771, 152 (1961).
- ¹⁶ М. Н. Прохорова, Э. Н. Туликова, Большой практикум по углеводному и липидному обмену, Л., (1965).
- ¹⁷ А. М. Блинова, М. Е. Маршак, Материалы к симпозиуму "Физиологические механизмы мозгового кровообращения, 2, Л., (1963).
- ¹⁸ P. Cooper, Med. Electron Biol Eng. 1, 3, 529 (1963).
- ¹⁹ I. S. Lanke, M. J. Rand, Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 43, 639 (1965).
- ²⁰ J. S. Gillespie, J. Physiol. (London), 187, 2 (1966).
- ²¹ Ю. В. Евтодиченко, Л. Ю. Кудзикт, Структура и функции митохондрий, М. 1968.
- ²² Э. Е. Мхоян, О. П. Соцкий, Украинский биохимический журнал, 44, 5, 644 (1972).
- ²³ О. П. Соцкий, Вопросы биохимии мозга, 5, 139 Ереван, (1969).

