

УДК 615.224 : 547.434.2.015.42 : 612.173.1.015.11

ФАРМАКОЛОГИЯ

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

Связь между химическим строением и церебральной  
 вазоактивностью в ряду сфинголипидов

(Представлено 28/VIII 1977)

Основной предпосылкой наших исследований по изучению церебральных вазомоторных свойств гликолипидов явилось выдвинутое представление (<sup>1</sup>) о возможном участии специфических компонентов мозговой ткани, наделенных многообразными нейрохимическими и нейрофизиологическими функциями в обеспечении гомеостаза церебрального кровотока. Состоятельность такого подхода была достаточно убедительно продемонстрирована на примере одного из уникальных субстратов мозга—ГАМК (<sup>2-4</sup>), которой в настоящее время приписывается роль тормозного медиатора в ЦНС млекопитающих.

Одной из характерных особенностей мозговой ткани является высокое содержание гликолипидов и, в частности, ганглиозидов, которые благодаря своей многокомпонентности и полифункциональности все больше привлекают внимание исследователей. Нам впервые удалось показать, что ганглиозиды, выделенные из серого вещества головного мозга людей и крупного рогатого скота, обнаруживают способность увеличивать сопротивление мозговых сосудов и уменьшать кровоток в корковых структурах (<sup>5,6</sup>).

Гетерополярная природа ганглиозидов, обусловленная наличием в их структуре гидрофильной и липофильной частей, является основой потенциального многообразия проявлений их биологической активности. Установлено, что карбоксильная группа N-ацетилнейраминной кислоты обеспечивает участие ганглиозидов в челночном транспорте катионов через нейрональные мембраны (<sup>7</sup>). Имеются доказательства рецепторной функции ганглиозидов по отношению к серотонину (<sup>8</sup>), при этом установлено, что обработка тканей нейраминидазой делает ее нечувствительной по отношению к серотонину. При последующей обработке неактивной ткани ганглиозидами и, в особенности,  $\text{Gb}_3$  восстанавливается ее чувствительность к серотонину. Благодаря липофильной части, ганглиозиды внедрены в белковые компоненты плазматических мембран, образуя прочные гидрофобные связи (<sup>9</sup>).

Следовательно, при рассмотрении физиологических эффектов ганглиозидов, в том числе и церебральной вазоактивности, возникает необходимость установить, какой основной компонент их молекулы, или какая функциональная группа являются ведущими в обеспечении того или иного свойства ганглиозидов.

Установлено, что N-ацетилсераминовая кислота и N-ацетилгалактозамин, являющиеся характерными интенсивно метаболизирующими компонентами ганглиозидов мозга, лишены вазоактивности в отношении церебральных сосудов, одновременно, отщепление периферически расположенных радикалов нейраминовой кислоты не отражается на цереброваскулярных эффектах ганглиозидов (<sup>10</sup>).

Однако, на основании полученных фактов не представляется возможным полностью исключить участие указанных компонентов в обеспечении церебральных вазомоторных свойств ганглиозидов. Для более детального изучения данного вопроса, последующий экспериментальный анализ включил в себя исследование влияния на мозговое кровообращение других эндогенных соединений липидной природы близких по строению к структуре ганглиозидов. Выбор наш был остановлен в первую очередь на цереброзидах—характерном компоненте миелина. Являясь наиболее простыми по строению гликолипидами мозга, цереброзиды могут быть рассмотрены в качестве ганглиозидов, олигосахаридная часть которых представлена гексозой, в качестве которой в цереброзидах мозга присутствует обычно галактоза. Липофильная часть цереброзидов отличается от таковой у ганглиозидов лишь по жирнокислотному остатку (<sup>11</sup>).

Изучение влияния исследуемых соединений на сопротивление мозговых сосудов осуществляли методом стабилизированной аутоперфузии головного мозга кошки через внутренние челюстные артерии, после предварительной перевязки всех их экстракраниальных ветвей (<sup>12</sup>). Цереброзиды выделяли из белого вещества головного мозга людей погибших от несчастных случаев и мозга крупного рогатого скота методом адсорбционной хроматографии на флоризиле (<sup>13</sup>).

Полученные данные свидетельствуют, что интракаротидное введение кошкам цереброзидов уже в дозе 100—200 мкг/кг сопровождается увеличением сопротивления мозговых сосудов. Повышение дозы препарата до 500 мкг/кг влечет за собой значительное увеличение силы и продолжительности вазоконстрикторного действия цереброзидов, при этом перфузионное давление растет на  $41,8 \pm 2,85\%$ . Следовательно, цереброзиды, имея структурное сходство с ганглиозидами, обнаруживают одностороннее действие на мозговые сосуды. Проведенный анализ показал, что в количественном отношении статистически значимой разницы между эффектами ганглиозидов и цереброзидов на цереброваскулярную резистентность не отмечается. В то же время обращает на себя внимание способность цереброзидов в большей степени угнетать дыхательную функцию. Часто резкое угнетение дыхания мешает проявлению истинной силы вазоконстрикторного действия цереброзидов. В условиях искусственного дыхания, по способности уве-

личивать сопротивление мозговых сосудов, цереброзиды не уступают ганглиозидам.

Таким образом, установлено, что цереброзиды, подобно ганглиозидам, оказывают выраженное вазоконстрикторное действие в отношении мозговых сосудов, между тем как отдельные специфические компоненты гидрофильной части молекулы ганглиозидов лишены церебральной вазоактивности. Эти факты дают основание полагать, что для проявления вазомоторных свойств ганглиозидов в отношении мозговых сосудов большее значение имеет их церамидная, чем олигосахаридная часть.

Избранный подход аналитического изучения цереброваскулярных эффектов гликолипидов путем упрощения состава их молекулы выдвинул необходимость исследования церамида. Последний был получен нами из цереброзидов головного мозга, на одном из этапов препаративного выделения сфингозина методом периодатного окисления (14). Результаты проведенных экспериментов свидетельствуют, что интракаротидное введение животным церамида в дозе 500 мкг/кг сопровождается повышением резистентности сосудов мозга на  $40,4 \pm 3,76\%$ , т. е. примерно в такой же степени, что и при введении того же количества цереброзидов. Существенных различий в эффектах указанных соединений эндогенного происхождения не выявляется.

Характерным компонентом церамидной части гликолипидов является двухатомный аминоспирт сфингозин, который и стал предметом наших дальнейших исследований. Использовали препарат сфингозина фирмы «Sigma chemicals». Выявлено, что инфузия сфингозина в артериальное русло мозга способствует возникновению их констрикторной реакции, которая по своей выраженности уступает эффектам, обнаруживаемым при введении ганглиозидов, цереброзидов и церамида (табл. 1). Одновременно установлено, что действие сфингозина характеризуется некоторыми особенностями: во-первых, в отличие от цереброзидов и

Таблица 1

Сравнительное действие ганглиозидов и структурно близких к ним эндогенных соединений липидной природы на сопротивление сосудов головного мозга кошки

Соединения	Повышение перфузионного давления к исходному уровню, %		
Ганглиозиды (500 мкг/кг)	$47,4 \pm 2,73$	(26)	—
Цереброзиды (500 мкг/кг)	$41,8 \pm 2,85$	(20)	$P > 0,05$
Церамид (500 мкг/кг)	$40,4 \pm 3,76$	(11)	$P > 0,05$
Сфингозин (500 мкг/кг)	$23,3 \pm 3,03$	(7)	$P < 0,001$
Сфингомиелин (500 мкг/кг)	$15,9 \pm 1,59$	(6)	$P < 0,001$

P—уровень значимости отличия от эффекта ганглиозидов,

( )—количество опытов.

церамида, сфингозин в меньшей степени угнетает дыхание у животных; во-вторых, индивидуальная реакция к сфингозину со стороны мозговых сосудов отличается большой вариабельностью и в третьих, направленность действия сфингозина в отношении системного артериального давления, в отличие от других керамидсодержащих соединений, находится в зависимости от дозы—в малых дозах (100—200 мкг/кг) сфингозин снижает давление, а сравнительно высоких (500 мкг/кг)—повышает. Следовательно, сводить эффекты керамидной части гликолипидов к сфингозину не представляется возможным.

Продолжая разработку вопросов, посвященных изучению связи между химическим строением и вазомоторной активностью гликолипидов, мы приступили к изучению другого эндогенного соединения липидной природы—сфингомиелина. Наличие в керамидной части молекулы последнего сфингозина позволило относить сфингомиелин, как и ганглиозиды и цереброзиды, к классу т. н. сфинголипидов (<sup>15</sup>), лишь только с той разницей, что полярная головка сфингомиелина содержит остаток фосфорной кислоты и аминоспирт холин.

Обнаружено, что интракаротидное введение сфингомиелина (препарат фирмы «Sigma chemicals») в дозе 100—200 мкг/кг почти не отражается на состоянии исходного тонуса сосудов мозга. В дозе 500 мкг/кг и выше сфингомиелин повышает сопротивление церебральных сосудов, однако указанный эффект по выраженности значительно уступает сдвигам, обнаруживаемым при инфузии других исследуемых сфинголипидов. Причину этого, по-видимому, следует усматривать в характерных особенностях полярной головки сфингомиелина, и в частности, наличии в его структуре соединения холинотимического действия—холина (рис. 1).

Завершением экспериментов, связанных с изучением структурно-функциональных параллелей в ряду сфинголипидов, явилось изучение цереброваскулярных эффектов одного из представителей группы фосфоглицеридов—фосфатидилхолина. При сопоставлении структуры фосфатидилхолина и сфингомиелина обращает на себя внимание некоторая общность их строения. Полярная головка фосфатидилхолина, как и сфингомиелина, содержит остаток фосфорной кислоты и холин, оба соединения имеют неполярные хвосты, представленные жирной кислотой: в фосфатидилхолине лишь главный спиртовый компонент представлен, в отличие от сфингомиелина, не сфингозином, а глицерином. Исходя из этого, молекулу фосфатидилхолина можно рассматривать в качестве удобной природной модели сфингомиелина с измененной структурой.

Изучение вазомоторных свойств фосфатидилхолина позволило выявить, что интракаротидное введение последнего кошкам в дозе 100—500 мкг/кг не влияет на уровень резистограммы и системного артериального давления. В дозе 1—3 мг/кг и выше, фосфатидилхолин способствует возникновению двухфазной реакции со стороны тонуса мозговых сосудов, что находит свое выражение в предварительном

кратковременном повышении тонуса, сменяющимся вскоре продолжительным, но неглубоким снижением цереброваскулярной резистентности. Эффекты фосфатидилхолина на мозговые сосуды не носят постоянного характера и отличаются большой вариабельностью.

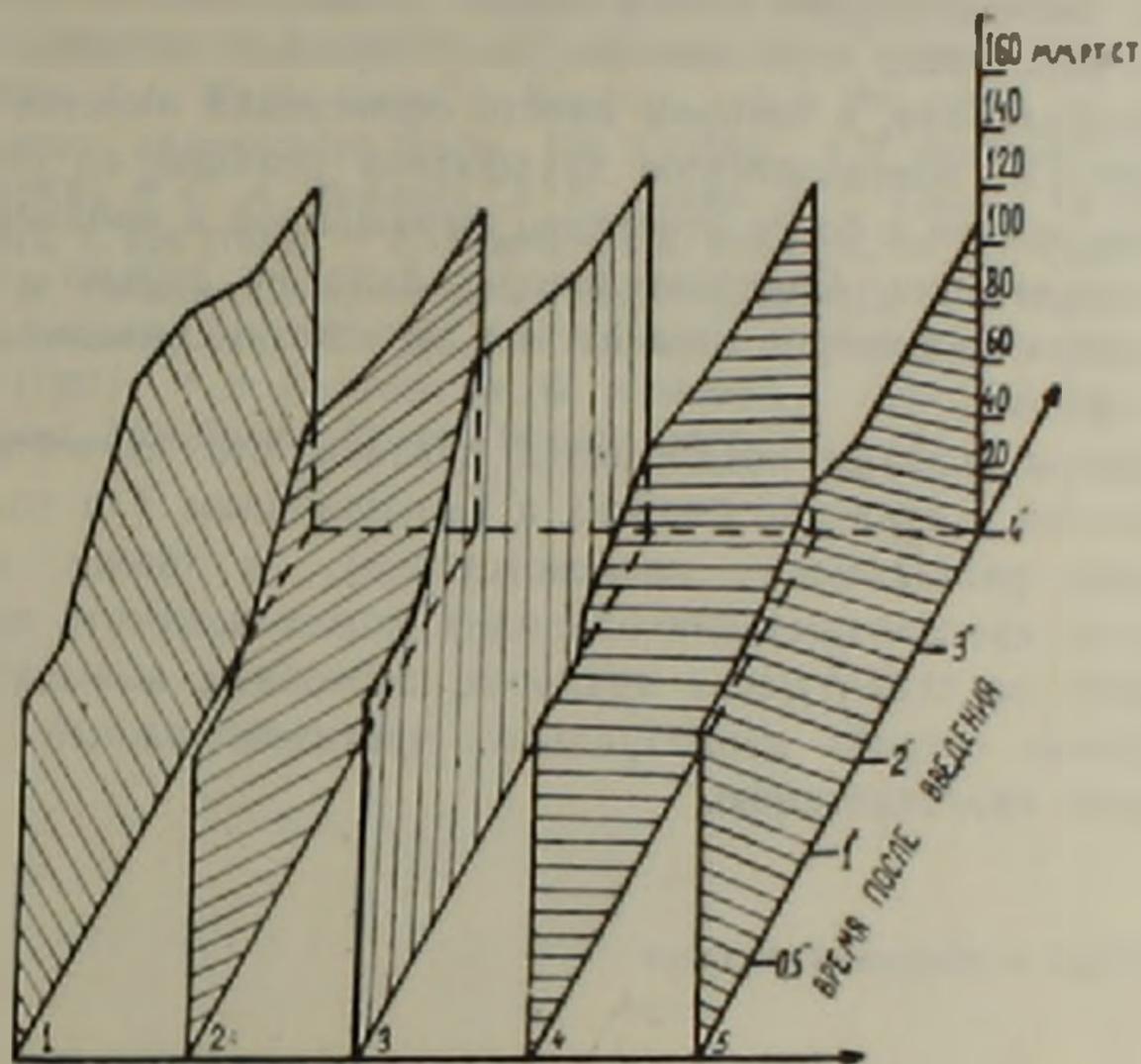


Рис. 1. Сравнительные эффекты некоторых сфинголипидов, церамида и сфингозина на сопротивление мозговых сосудов  
1—ганглиозиды; 2—цереброзиды; 3—церамид; 4—сфингозин; 5—сфингомиелин

Подводя итог результатов исследований, посвященных изучению связи между химическим строением и проявлением вазомоторных свойств у сфинголипидов в отношении мозговых сосудов, можно сформулировать следующие основные положения. Способность обуславливать вазоконстрикцию церебральных сосудов не является специфической особенностью лишь ганглиозидов, указанными свойствами обладают и другие сфинголипиды (цереброзиды, сфингомиелин). Общность в структуре этих соединений, заключающаяся в наличии керамидного остатка, наделенного вазоактивностью, дает основание считать, что липофильная часть сфинголипидов является необходимым компонентом их молекулы для проявления вазомоторных свойств исследуемых природных соединений в отношении мозговых сосудов. При соединении к керамидному остатку полярной головки в виде гексозы (цереброзиды), олигосахарида (ганглиозиды) или остатка фосфорной кислоты с холином (сфингомиелин) качественно не изменяет направленности воздействия указанных керамидсодержащих соединений на

мозговые сосуды, модифицируя лишь количественную сторону вызываемых ими эффектов.

Одновременно, изучение эффектов сфингомиелина, имеющего структурное сходство с гликолипидами, показало, что замещение у последних полярной головки остатком фосфорной кислоты с холином сопровождается значительным уменьшением силы вазоконстрикторного действия в отношении мозговых сосудов. Обращает на себя внимание, что фосфатидилхолин, в котором вместо сфингозина имеется глицерин, способствует уже возникновению двухфазной реакции со стороны сосудов мозга, причем с более отчетливо выраженной и продолжительной фазой вазодилатации. Следовательно, налицо не только изменения количественных параметров воздействия, но и возникновение качественно нового эффекта.

Эти факты создают предпосылки считать, что изучение природных соединений структурно близких к гликолипидам ( в том числе и гликолипидов растительного происхождения), а также изыскание синтетических производных гликолипидов может наметить новые пути для создания их структурных аналогов, способных вызывать со стороны мозговых сосудов диаметрально противоположный эффект — церебральную вазодилатацию.

Երևանский медицинский институт

Հայկական ՍՍՀ ԳԱ քրեակից-անդամ Ս. Հ. ՄԻՐՉՈՅԱՆ, Է. Ե. ՄԵԿՅԱՆ, Է. Ս. ՍԵԿՈՅԱՆ,  
Օ. Գ. ՍՈՑԿԻ

Միմիակյան կառուցվածքի և ուղեղային արյան շրջանառության վրա ունեցած ազդեցության կասյր սֆինգոլիպիդների շարժում

Կատուների վրա կատարված սուր փորձերում ուսումնասիրված է սֆինգոլիպիդների համեմատական ազդեցությունն ուղեղի անոթների լարվածության վրա: Ստացված տվյալները վկայում են, որ գանգլիոզիդները, ինչպես նաև այլ սֆինգոլիպիդներ (ցերեբրոզիդներ, սֆինգոմիելին) մեծացնում են ուղեղի արյան անոթների լարվածությունը: Նույնատիպ ազդեցությամբ են օժտված նաև ցերամիդը և սֆինգոզիդը: Հաստատված է, որ ուղեղի անոթների լարվածությունը բարձրացնելու հատկությունը չի կարելի դիտել որպես գանգլիոզիդների յուրահատուկ ներդրություն: Միաժամանակ սլարզվում է, որ սֆինգոլիպիդների լիպոֆիլային մասով է ապահովվում նրանց ազդեցությունն ուղեղի անոթների վրա:

Հեքսոզի (ցերեբրոզիդներ), օլիգոսախարիդի (գանգլիոզիդներ) կամ ֆոսֆորական թթվի մնացորդի խումբի հետ (սֆինգոմիելին) միացումը ցերամիդային հասվածին, փոխում է միայն վերոհիշյալ ցերամիդ պարունակող միացությունների ուղեղի անոթների վրա ունեցած ազդեցության քանակական կողմը:

