

УДК 612.824:615.35

ФАРМАКОЛОГИЯ

Член-корреспондент АН Армянской ССР Э. С. Габриелян, С. Э. Акопов,  
К. С. Тумасян

Исследование влияния  $\beta$ -адреноблокаторов на мозговой кровоток

(Представлено 20/V 1989)

$\beta$ -адреноблокаторы являются классом лекарственных соединений, широко применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях и нашедших свое применение, особенно в последние годы, при нарушениях мозгового кровообращения (1). Однако вопрос о характере влияния на мозговые сосуды и кровоток далек от окончательного решения; существующий фактический материал чрезвычайно противоречив. С одной стороны, классические воззрения на адренергическую регуляцию тонуса мозговых сосудов предусматривают увеличение под действием  $\beta$ -адреноблокаторов тонуса мозговых артерий с возможным снижением мозгового кровотока (2). Вместе с тем в работах ряда исследователей было установлено, что под действием  $\beta$ -адреноблокаторов, в частности пропранолола, возможно развитие церебральной вазодилатации, увеличение мозгового кровотока (3-4). Наиболее оправданной представляется точка зрения, согласно которой эффект  $\beta$ -адреноблокаторов на мозговую сосудистую сеть носит сложный характер и может включать, в зависимости от конкретных условий, различные по характеру изменения церебральной гемодинамики. При этом если механизмы сосудосуживающего эффекта  $\beta$ -адреноблокаторов относительно ясны, то причины сосудорасширяющего компонента их действия совершенно не изучены.

Все это диктует необходимость новых исследований характера и механизмов действия  $\beta$ -адреноблокаторов на состояние циркуляторного гомеостаза мозга, что и явилось целью настоящей работы.

Исследования выполнены на 40 кошках, наркотизированных нембуталом (50 мг/кг) или уретаном (600 мг/кг) с хлоралозой (50 мг/кг). С целью регистрации изменений сопротивления мозговых сосудов применялся метод резистографии в условиях стабилизации перфузионного давления, дающий возможность устранить влияние сдвигов системного артериального давления на внутричерепную гемодинамику. Резистографию осуществляли при помощи перистальтического насоса S-32 (ПНР), обеспечивающего постоянство поступающей в мозговые сосуды крови. Адекватный потребности животного объем перфузии устанавливался так, чтобы уровень перфузионного давления соответствовал величине системного артериального давления либо незначительно превышал его. Перфузируемая кровь нагнеталась из бедренной артерии во внутренние челюстные артерии, являющиеся ветвью наружной

сонной артерии, так как внутренняя сонная артерия у кошек редуцирована и питание мозга осуществляется в основном через позвоночные и внутренние челюстные артерии (<sup>56</sup>).

Состояние микроциркуляции мозга исследовали методом черепного окна. Микрофотографии пинальных артерий и вен получали на микроскопе Wild; измерения диаметра сосудов проводили на телевизионном анализаторе «Видеоплан», по разработанной нами методике.

Объемный мозговой кровоток определяли при помощи новой модификации метода теплового клиренса. Сущность его состоит в подведении тепла к исследуемому участку и последующей регистрации там же спада температуры, который обусловлен главным образом кровотоком.

Сосудистые сегменты перфузировали на установке, детально описанной ранее (<sup>7</sup>), в режиме, соответствующем условиям реального кровотока. Изменение тонуса сосудистого сегмента контролировали по его диаметру, мониторинг которого осуществлялся с использованием блока оптической регистрации (модель 275 K/Hügo Saks Elektr, ФРГ). Удаление эндотелия осуществляли прогонкой сжатого воздуха.

Исследования показали, что в подавляющем большинстве экспериментов введение пропранолола вызывало снижение цереброваскулярного сопротивления (рис. 1). Эффект пропранолола был дозозависимым.

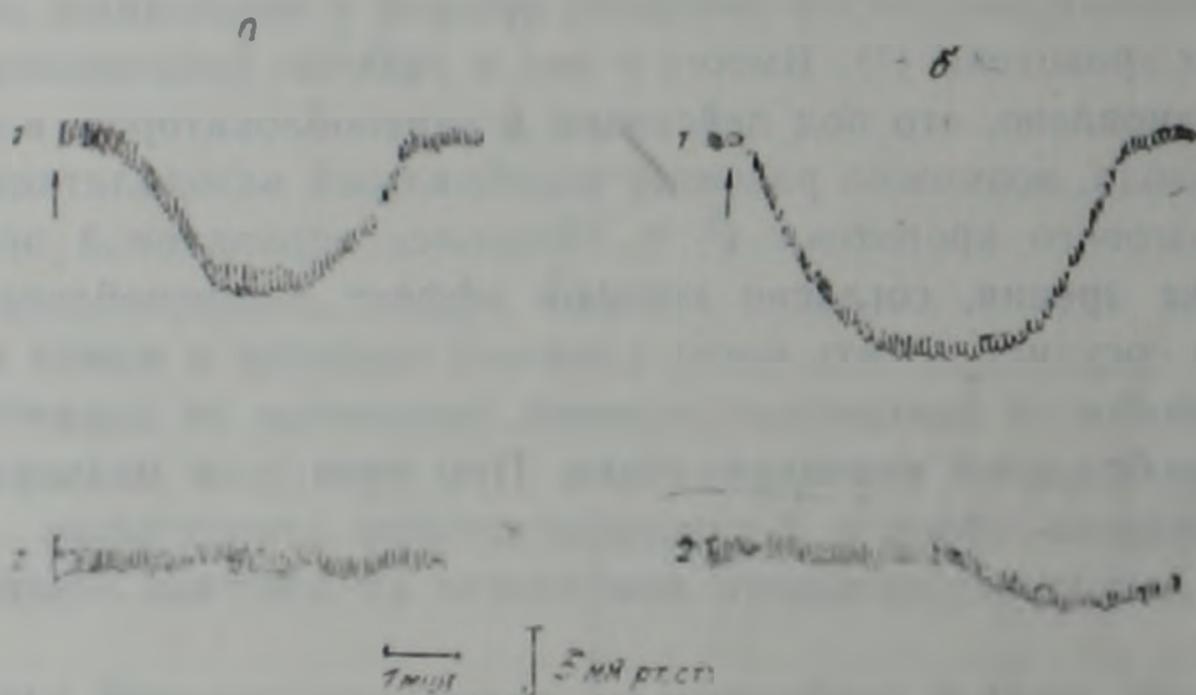


Рис. 1. Влияние пропранолола (а) и изадрина (б) на перфузионное (1) и артериальное (2) давление у наркотизированных кошек.

мым, причем перфузионное давление при введении пропранолола в дозе 0,03 мг/кг снижалось на  $13,8 \pm 3,9$  мм рт. ст., а в дозе 0,1 мг/кг—на  $20,7 \pm 6,7$  мм рт. ст.

Эффект изадрина также включал в себя снижение перфузионного давления и был более выражен, чем у пропранолола. Таким образом, проведенное исследование подтвердило возможность развития церебральной вазодилатации под действием  $\beta$ -адреноблокаторов. Продолжив исследования в этом направлении, мы провели анализ влияния изадрина и пропранолола на пинальные артерии и вены мозга. Оказалось, что и в этом случае как изадрин, так и пропранолол вызывают расширение пинальных артерий и в меньшей степени вен (рис. 2). Следует отметить, что имелись различия в эффектах пропранолола при внутривенном и внутриартериальном введениях. Если при внутриарте-

риальном введении сосудорасширяющий эффект пропранолола был выраженным, то при внутривенном его воздействии был мало выраженным и недостоверным.

Аналогичная зависимость наблюдается и во влиянии пропраноло-

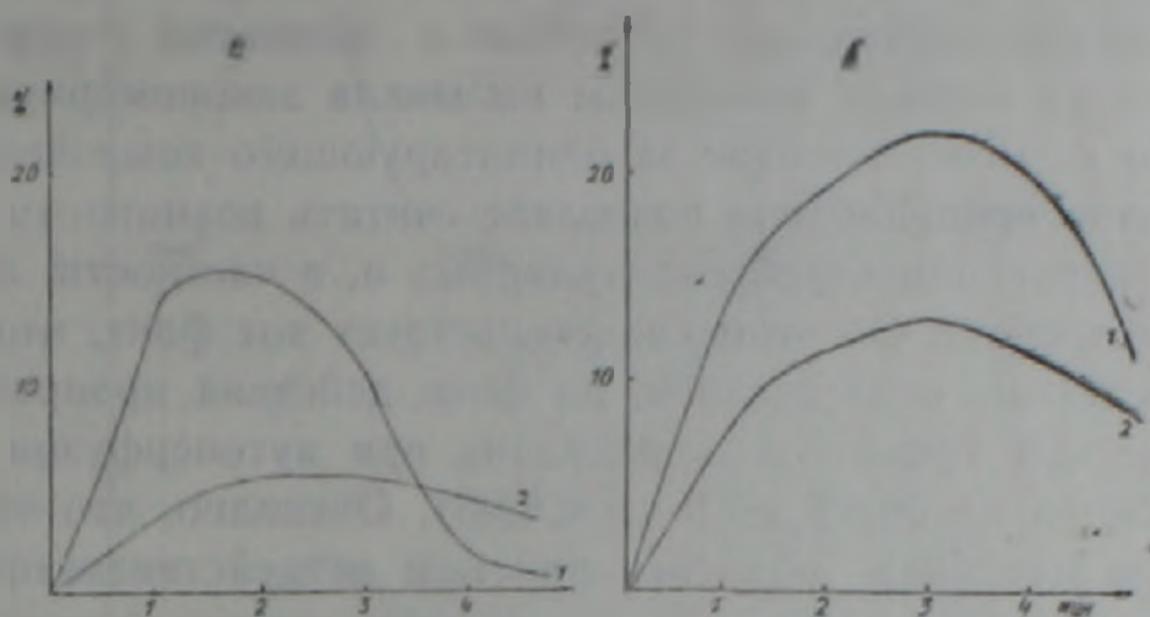


Рис. 2. Изменение диаметра главных артерий (1) и вен (2) под действием изадрина (б) и пропранолола (а). По оси абсцисс—время после введения препарата в минутах, по оси ординат—изменение диаметра в процентах к исходному уровню

ла на объемный мозговой кровоток. Как видно на рис. 3, пропранолол при внутриартериальном введении вызывает дозозависимое увеличение мозгового кровотока, причем степень этого повышения весьма значи-

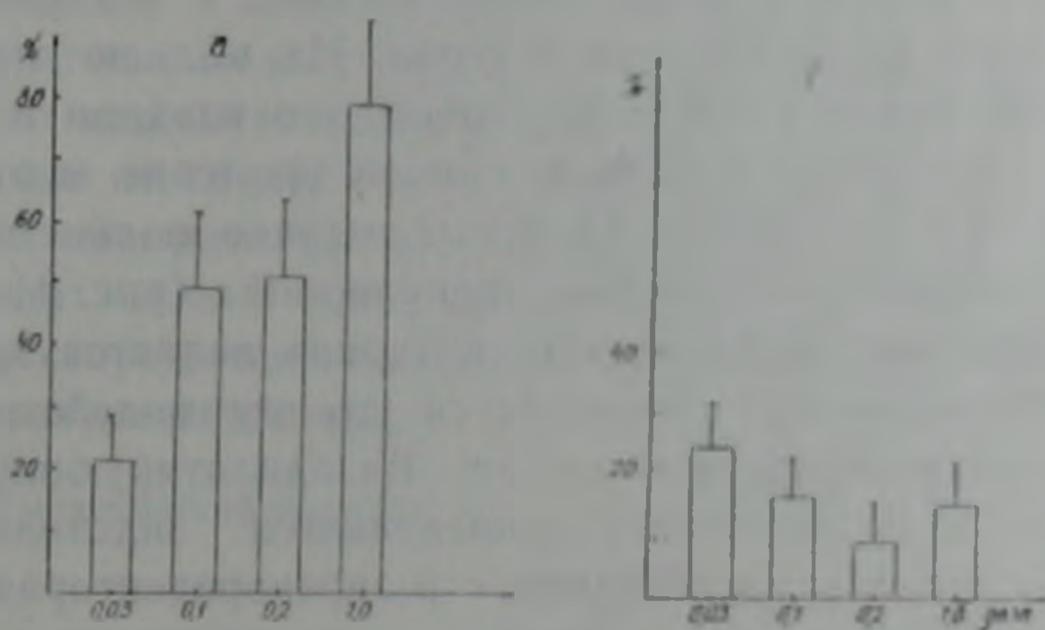


Рис. 3. Влияние пропранолола на объемный мозговой кровоток у наркотизированных кошек (регистрация методом СВЧ-радиографии): а—внутриартериальное введение, б—внутривенное введение. По оси абсцисс—доза вводимого пропранолола, по оси ординат—изменение объемного мозгового кровотока в процентах к исходному уровню

тельна. При внутривенном введении эффект пропранолола гораздо меньше, причем в ряде наблюдений под его воздействием наблюдается снижение кровотока при стабильном артериальном давлении и увеличение кровотока со снижением АД.

Итак, согласно полученным данным, пропранолол в условиях стабилизированной перфузии и при внутриартериальном введении может

вызвать церебральную вазодилатацию и увеличивать мозговой кровоток. Различия в его эффектах при внутриаrтериальном и внутривенном введении, по-видимому, связаны с тем, что в последнем случае эффект определяется также воздействием пропранолола на центральную гемодинамику. Можно предположить, что вазодилатирующий эффект пропранолола по механизму не связан с блокадой  $\beta$ -адренорецепторов, активация которых изадринном вызывала закономерную вазодилатацию. Тем не менее наличие вазодилатирующего компонента сосудистых эффектов пропранолола позволяет считать возможным его применение для коррекции цереброваскулярных и, в частности, ангиоспастических расстройств. Об этом свидетельствует тот факт, что, как показали проведенные исследования, на фоне действия пропранолола ангиоспастический эффект норадреналина при аутоперфузии мозга кошек снижается на  $36,8\% \pm 7,9$  ( $P < 0,05$ ). Очевидно, что этот эффект также не может быть объяснен простым воздействием пропранолола в виде блокады  $\beta$ -адренорецепторов. Чем же определяется способность пропранолола модулировать тонус мозговых сосудов? Следует отметить, что эта способность продемонстрирована и при исследовании ауторегуляции мозговых сосудов (8).

Для исследования этого вопроса было обращено внимание на возможность участия эндотелия в развитии сосудистых эффектов пропранолола. Известно, что эндотелий может высвобождать значительное количество вазодилатирующих агентов при самых различных воздействиях (9-11) и тем самым опосредовать сосудорасширяющий эффект очень многих веществ. Однако применительно к  $\beta$ -адренорецепторам данная проблема до сих пор не изучена. На модели перфузируемой сонной артерии кошки было установлено, что изадрин и пропранолол расслабляют сосудистые сегменты, причем удаление эндотелия практически не влияет на эффект изадриниз, однако полностью устраняет, а иногда и извращает воздействие пропранолола (рис. 4). Отсюда следует, что воздействие  $\beta_1, \beta_2$ -агониста изадрина является эндотелийнезависимым и, по-видимому, определяется его взаимодействием с рецепторами гладкой мускулатуры сосудов. Вазодилатирующий эффект же пропранолола ( $\beta_1, \beta_2$ -антагонист) определяется эндотелием и может быть связан с его взаимодействием с  $\beta$ -адренорецепторами эндотелиоцитов. В этой связи важно отметить, что на эндотелии сосудов расположен только  $\beta_2$ -подтип адренорецепторов. Поэтому представляло интерес сравнение вазотропной активности пропранолола и селективного  $\beta_1$ -антагониста атенолола. Оказалось, что атенолол практически не влияет ни на сопротивление мозговых сосудов и диаметр пинальных артерий, ни на тонус перфузируемого сосудистого сегмента. Это подтверждает гипотезу о различной точке приложения при развитии вазодилатирующего эффекта  $\beta$ -агонистов и антагонистов. Если сосудорасширяющий эффект первых определяется взаимодействием с рецепторами гладкой мускулатуры, то воздействие вторых является эндотелийопосредованным и, возможно, определяется  $\beta_2$ -рецепторами эндотелиоцитов, которые каким-то образом регулируют высвобождение из клеток вазодилататоров.

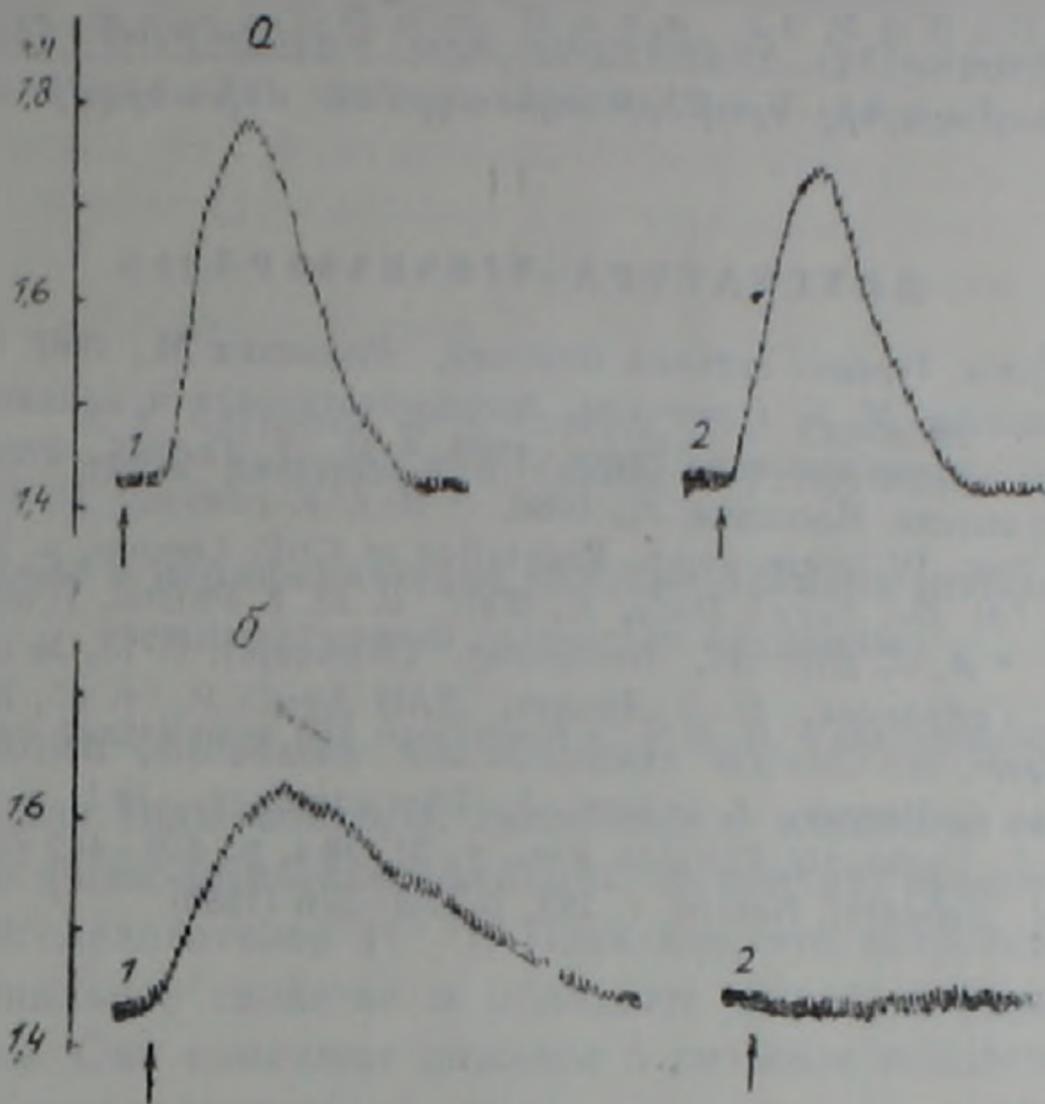


Рис. 4. Влияние адреналина ( $10^{-7}$  М) (а) и пропранолола ( $10^{-7}$  М) (б) на диаметр перфузируемой сонной артерии кошки: 1—реакция сосуда до дезинтоксикации; 2—реакция сосуда после дезинтоксикации. По оси ординат—диаметр сосуда в миллиметрах

Подводя итоги, можно заключить, что проведенные исследования демонстрируют сложную природу сосудистых эффектов пропранолола. Его воздействие на гладкую мускулатуру определяет способность пропранолола не вызывать вазоконстрикцию, эндотелиальный же компонент—вазодилатацию. В различных условиях может преобладать либо первое, либо второе, чем и определяется вышеотмеченная противоречивость литературных данных.

Ереванский медицинский институт

Հայկական ԽՍՀ ԳԱ Իզրակից անդամ է. Ս. ԿԱՐԻՆԵԼՅԱՆ, Ս. Է. ԱԿՈՊՈՎ, Կ. Ս. ՔՈՒՐՍՍՅԱՆ

### Ուղեղի արյան շրջանառության վրա $\beta$ -ադրենոլիկատորների ներգործության հետազոտումը

Սուր փորձի պայմաններում հետազոտվել է  $\beta$ -ադրենոլիկ պեղամիդոցների ազդեցությունը ուղեղի ծավալային արյան շրջանառության, ուղեղային անոթների դիմադրողականության և նրբենու արյան միկրոշրջանառության վրա:

Բացահայտվել է, որ իզադրինը և պրոպրանոլոլը թուլացնում են անոթի պատի լարվածությունը, իսկ էնդոթելի հեռացումը լրիվ վերացնում է միայն պրոպրանոլոլի ազդեցությունը: Այստեղից կարելի է եզրակացնել, որ պրոպրանոլոլի ազդեցությունը անոթի մկանաթելերի վրա ունի միջնորդված

ընույթ, այսինքն իրագործվում է Հնդոթեյային բջիջների ալտիլուբլան փոփոխման ճանապարհով, հավանաբար նրա ազդեցության հետևանքով այդ բջիջներից անոթալայնիչ նյութերի արտադրման մեխանիզմի օգնությամբ:

#### ЛИТЕРАТУРА—ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- <sup>1</sup> В. А. Карлов, Терапия первых болезней, Медицина М., 1987. <sup>2</sup> А. С. Саратиков, В. В. Белонасов, М. Б. Плотников, Экспериментальная и клиническая фармакология мозгового кровообращения, Томск, 1979. <sup>3</sup> М. Д. Гусевый, Фармакология мозгового кровообращения, Медицина, М., 1980. <sup>4</sup> В. I. Yordanov, V. Vlanov, in: Brain a. blood flow. Proc. IV Intern. symp. Regulation of CBF, London, p. 223, 1973. <sup>5</sup> D. Chungchazoen, M. D. Burgh Daly, E. Well e. a., J. Physiol. (London), v. 117, p. 56-62 (1958). <sup>6</sup> A. G. Baptista, Neurosurg. (Minneapolis), v. 13, № 10, p. 825-831 (1963). <sup>7</sup> Э. С. Габриелян, С. Э. Акопов, ДАН АрмССР, т. 83, № 5, с. 226-231 (1986). <sup>8</sup> J. Meyer, in: Cerebral circulation and metabolism, Berlin, p. 545-547, 1975. <sup>9</sup> J. Van de Voordt, I. Leusen, J. Pharmacology, № 1, p. 113-120 (1983). <sup>10</sup> J. De Mey, P. Vanhaupte, Circulat. Res., v. 31, № 4, p. 439-442 (1982). <sup>11</sup> R. I. Furchgot, J. V. Zavadzki, Nature, v. 288, p. 373-376 (1980).