

Р. Г. БОРОЯН

О ДЕЙСТВИИ β -ОКСИ- γ -АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ
НА ТОНУС ВЕНЕЧНЫХ СОСУДОВ И ОБЪЕМНУЮ
СКОРОСТЬ КРОВотоКА

β -Окси- γ -аминомасляная кислота (БОГАМК) является предполагаемым продуктом химического превращения γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в мозговой ткани. Согласно современным данным, ГАМК, наличие которой в головном мозгу впервые установлено в 1950 г. Робертсом и Френкелем [14] и впоследствии подтверждено Юденфрендом [15], является непосредственным предшественником БОГАМК. Ряд авторов считает, что ГАМК в мозговой ткани переходит путем β -окисления в БОГАМК [7—12].

По Хаяши [7], мозговая ткань крыс содержит 5,7 мг% БОГАМК. Охара и сотрудники [13] обнаружили более высокое содержание БОГАМК (48,6 мг%) в височной доле мозга крупного рогатого скота. По данным И. А. Сытинского и сотрудников [4], мозговая ткань крыс содержит не более 1—2 мг% БОГАМК, но это количество изменяется в зависимости от функционального состояния нервной системы. Так, по данным некоторых исследователей, при депрессии биоэлектрических потенциалов мозга происходит уменьшение ГАМК и увеличение количества БОГАМК (до 3—4 мг%) [4].

Ряд авторов отрицает наличие БОГАМК в мозговой ткани, считая переход ГАМК в БОГАМК путем β -окисления недоказанным. Однако БОГАМК под названиями буксамин, гамибетал уже используется в СССР, в Японии и других странах в качестве лечебного средства при ряде нарушений функциональной деятельности центральной нервной системы и сердечно-сосудистых болезнях (эпилепсия, гипертоническая болезнь и др.). Учитывая это обстоятельство, изучение фармакологических свойств БОГАМК становится необходимым.

В настоящем сообщении излагаются результаты опытов изучения действия БОГАМК на коронарное кровообращение.

В исследованиях использовалась методика аутоперфузии венечных сосудов, термоэлектрическое измерение скорости кровотока в коронарных сосудах и определение объемной скорости оттока из коронарного синуса. Всего поставлено 70 опытов на кошках и собаках.

Изучение состояния тонуса венечных сосудов проводилось методом перфузии коронарных сосудов собственной кровью животного при помощи перфузионного насоса, дающего возможность искусственно стабилизировать объем крови, поступающей в венечные сосуды [5, 6]. В острых

опытах при искусственном дыхании под наркозом у животных производилась левосторонняя торакотомия в пятом межреберье с последующей перерезкой перикарда и препаровкой огибающей ветви левой коронарной артерии. После рассечения сосуда в его просвет вводился полиэтиленовый катетер диаметром 0,6 мм, заполненный раствором гепарина; одновременно гепарин вводился и внутривенно (1000—1500 ед/кг). Регистрация тонуса венечных сосудов начиналась после установления необходимого для данного животного объема перфузии на перфузионном насосе. Параллельно регистрации перфузионного давления во всех опытах производилась и запись системного артериального давления.

Объемная скорость кровотока в невскрытых коронарных сосудах изучалась термоэлектрическим методом [3]. Термоэлектроды накладывались на огибающую ветвь левой венечной артерии. Запись кровотока при помощи термоэлектрического датчика осуществлялась на фотокимографе. Синхронно с этим производилась и запись артериального давления. Для измерения объемной скорости оттока из коронарного синуса применялся метод регистрации оттока крови из коронарного синуса [1].

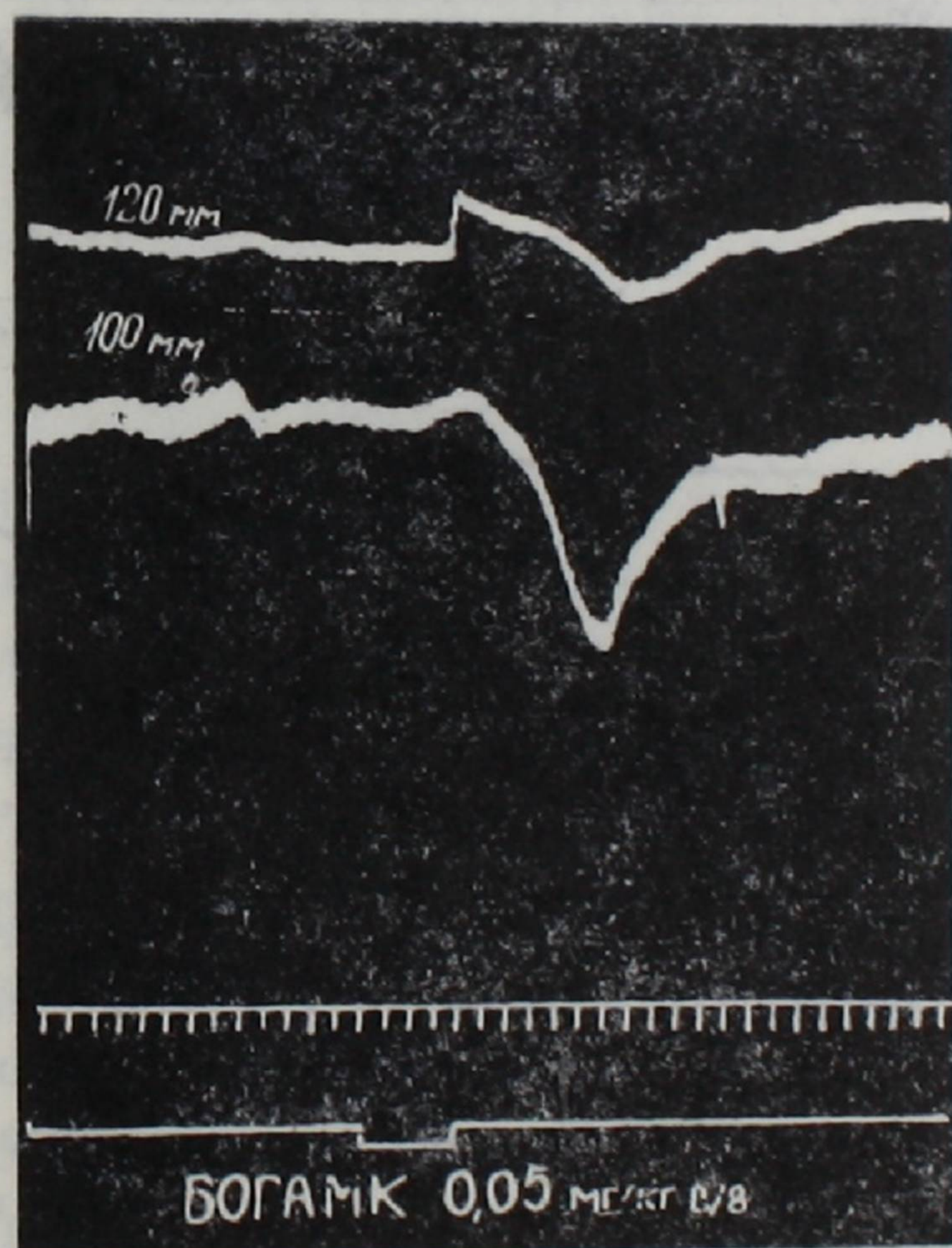


Рис. 1. Перфузия коронарных сосудов. Влияние внутривенного введения БОГАМК в дозе 0,05 мг/кг на тонус венечных сосудов. Кривые сверху вниз: перфузионное давление, артериальное давление, отметка времени—5 сек., отметка введения вещества.

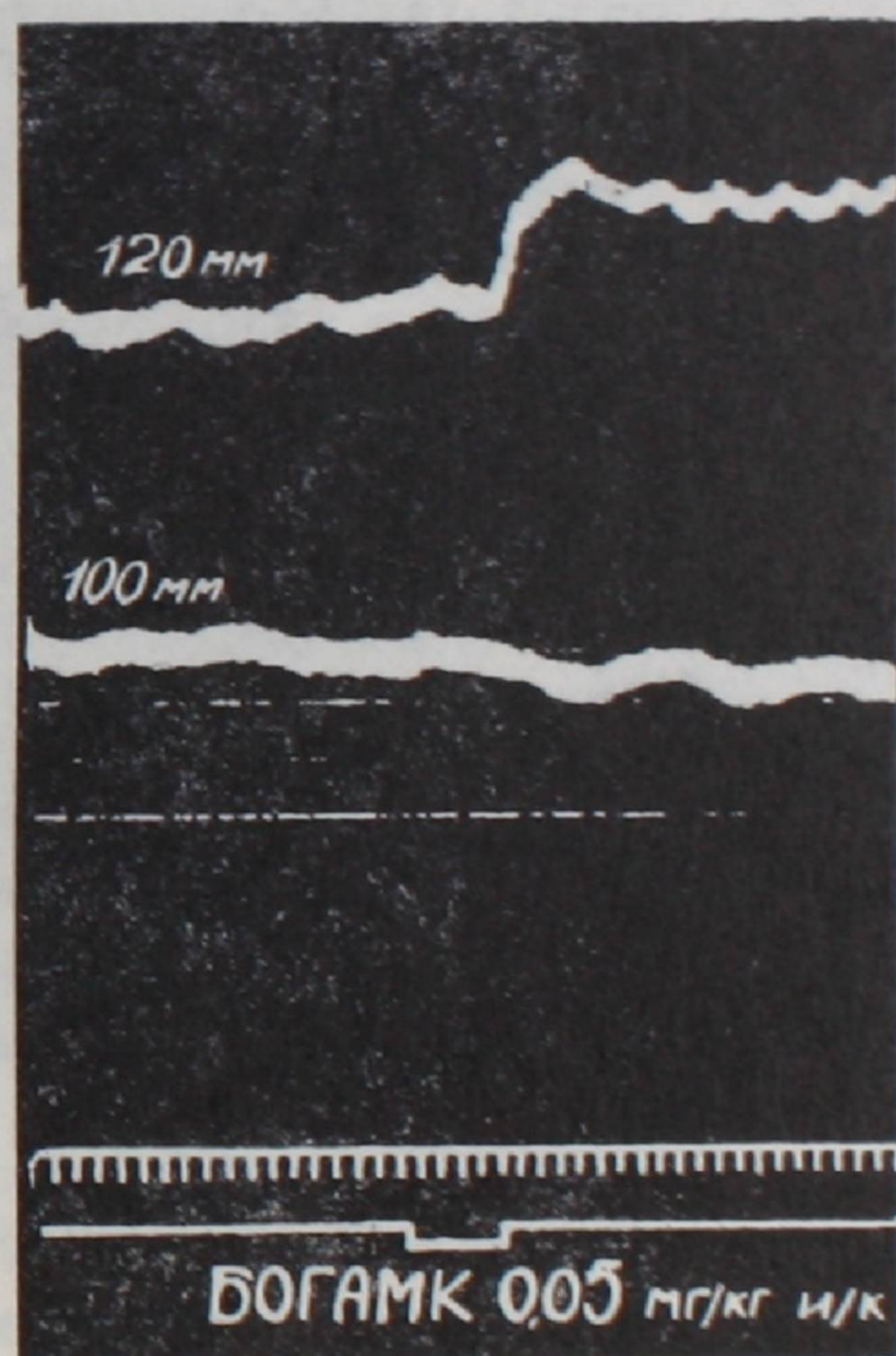


Рис. 2. Перфузия коронарных сосудов. Влияние интракоронарного введения БОГАМК в дозе 0,05 мг/кг на тонус венечных сосудов. Кривые сверху вниз: перфузионное давление, артериальное давление, отметка времени—5 сек., отметка введения вещества.

Величина оттока из коронарного синуса регистрировалась с помощью специального насоса-расходомера [2]. Одновременно производилось измерение артериального давления с помощью ртутного манометра в системе общей сонной артерии.

Полученные результаты показывают, что БОГАМК при внутривенном и интراكоронарном введении в дозах от 5 мг/кг до 0,01 мг/кг обнаруживает определенную расслабляющую способность в отношении коронарных сосудов, что выражается в кратковременном уменьшении тонуса венечных сосудов.

БОГАМК в дозе 0,05 мг/кг иногда проявляет двухфазный эффект, выражающийся в первоначальном расслаблении с последующим более продолжительным повышением тонуса (рис. 1). При введении БОГАМК в дозе 0,05 мг/кг внутривенно выявляется понижение тонуса коронарных сосудов в течение 30 сек., но вслед за этим сопротивление венечных сосудов постепенно повышается и удерживается на несколько повышенном уровне на протяжении 4 мин. Артериальное давление при этом кратковременно понижается на 50 мм рт. ст. и в течение 80 сек. достигает почти исходного уровня.

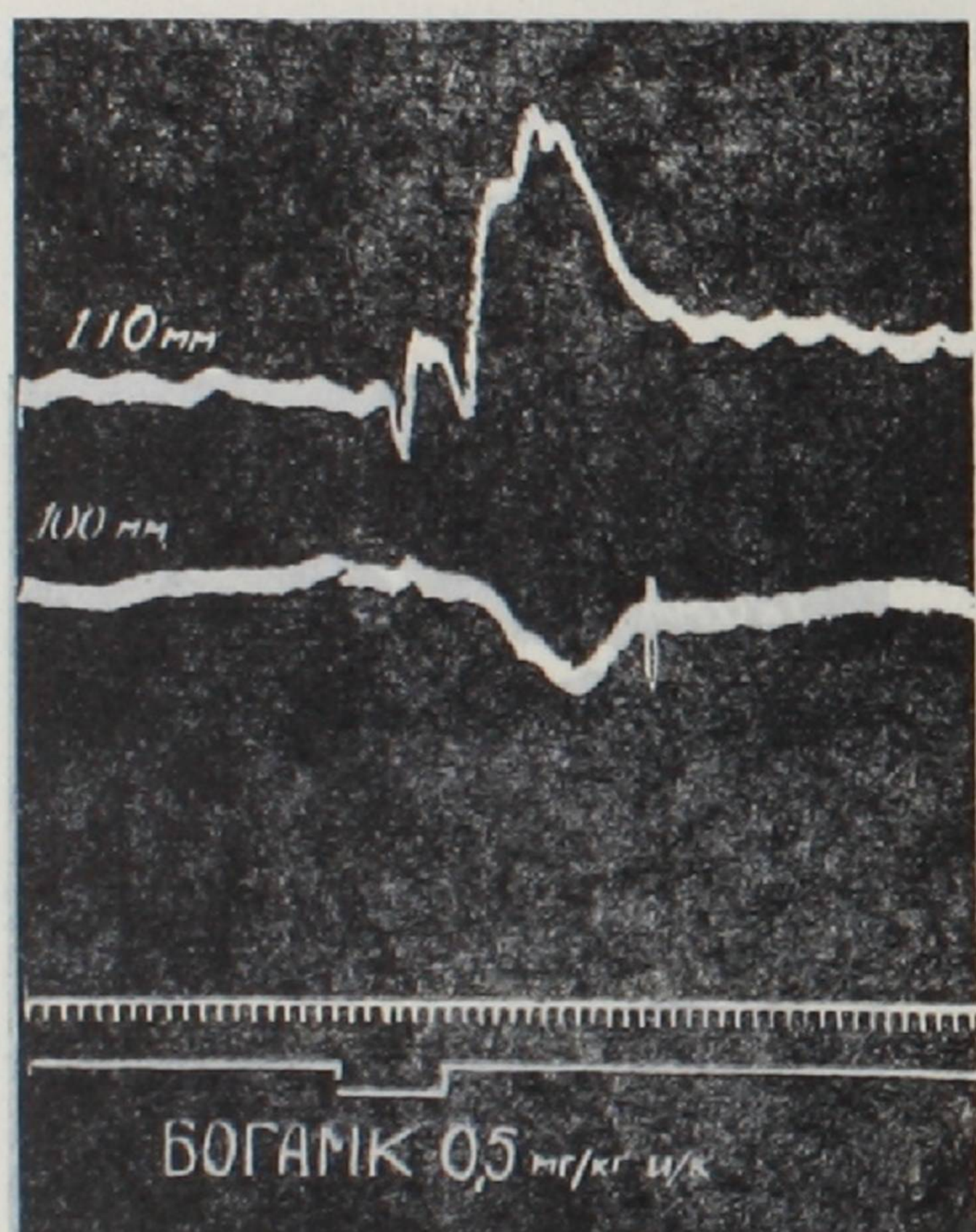


Рис. 3. Перфузия коронарных сосудов. Влияние интراكоронарного введения БОГАМК в дозе 0,5 мг/кг на тонус венечных сосудов. Кривые сверху вниз: перфузионное давление, артериальное давление, отметка времени—5 сек., отметка введения вещества.

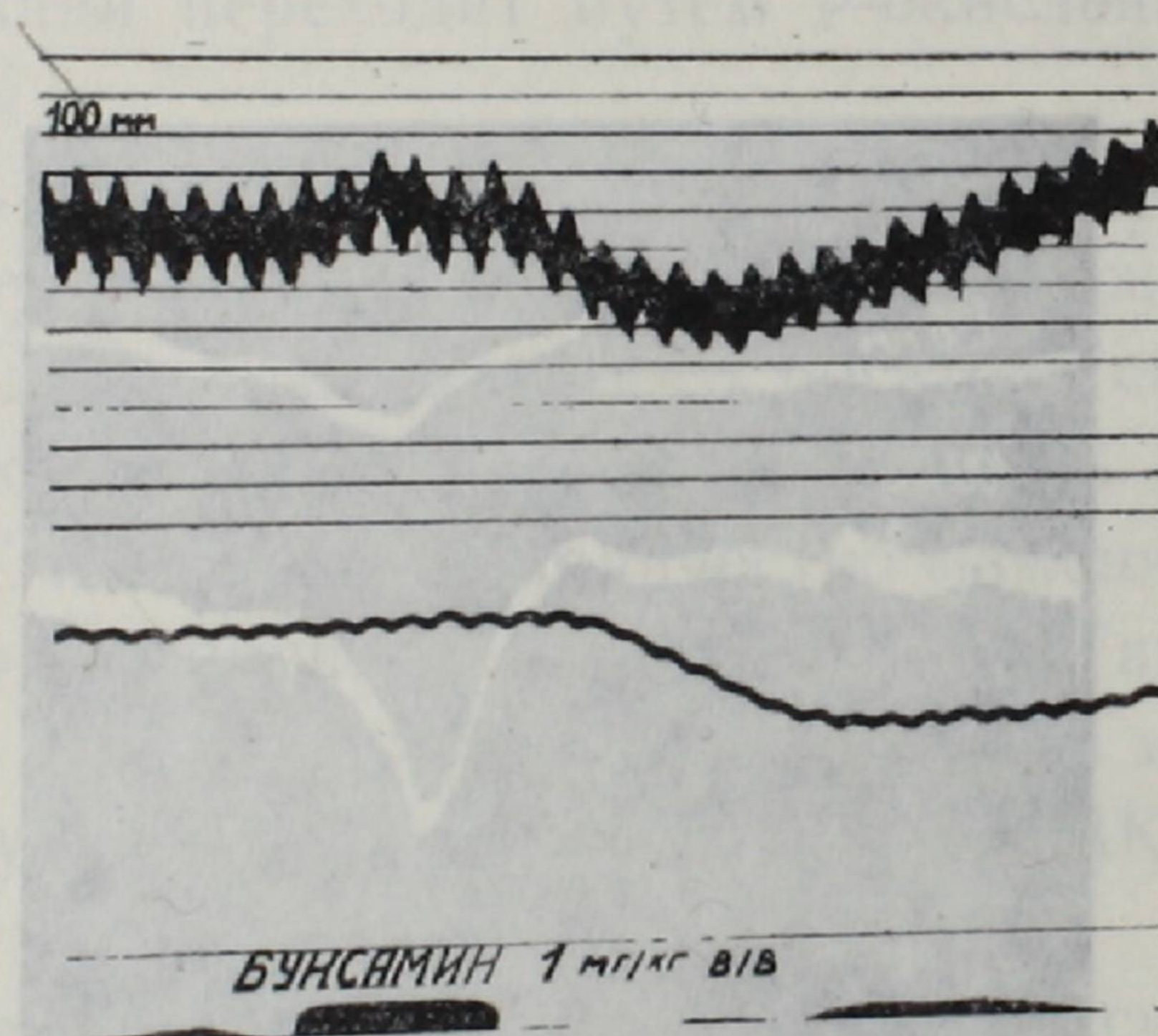


Рис. 4. Влияние внутривенного введения БОГАМК в дозе 1 мг/кг на объемную скорость коронарного кровотока. Кривые сверху вниз: артериальное давление, коронарный кровоток.

Более выраженное повышение тонуса коронарных сосудов отмечается при интراكоронарном введении. На рис. 2 показано, что введение БОГАМК в венечные сосуды в дозе 0,05 мг/кг оказывает заметное действие на тонус коронарных сосудов. Почти сразу после его введения тонус венечных сосудов повышается по сравнению с исходным уровнем на 20 мм рт. ст. и удерживается на этом уровне в течение 8 мин. Артериальное давление понижается до 10 мм рт. ст. и по сравнению с исходным удерживается на низком уровне в течение 3 мин., причем повышение тонуса коронарных сосудов предшествует понижению артериального давления на 10—15 сек.

При статистическом суммировании результатов опытов оказалось, что БОГАМК в дозе 5 мг/кг понижает перфузионное давление через 1, 2, 3, 5 и 10 мин. соответственно на 5,39, 4,16, 3,02, 2,17 и 0,66%. БОГАМК в дозе 0,01 мг/кг понижает перфузионное давление через 1, 2, 3, 5 и 10 мин. соответственно на 7,7, 6,28, 4,6, 0,92%. На 10 мин. перфузионное давление повышается на 1,6% от исходного среднего перфузионного давления.

БОГАМК в дозах 0,5—1 мг/кг обнаруживает исключительную способность повышать тонус венечных сосудов. На рис. 3 показан один из этих опытов, где введение БОГАМК в ток крови коронарных сосудов вызывает резкое и крутое повышение тонуса сосудов, продолжающееся в течение одной минуты, после чего тонус расслабляется, однако не достигает исходного уровня и продолжает оставаться на сравнительно высоком уровне в течение 6 мин. Одновременно со спазмом отмечается снижение системного артериального давления.

БОГАМК в сравнительно больших дозах (1—2 мг/кг) вызывает повышение перфузионного давления на 1, 2, 3, 5 и 10 мин. соответственно на 30,8% ($P < 0,05$), 35,4% ($P < 0,02$), 25,8% ($P > 0,05$), 29,5% ($P > 0,1$), 31,02% ($P = 0,1$) (средние данные 14 опытов).

В опытах с синхронной термоэлектрической регистрацией колебаний кровоснабжения миокарда и артериального давления обнаруживается, что БОГАМК в дозах 0,5 мг/кг—1 мг/кг внутривенно уменьшает скорость кровотока в огибающей ветви левой коронарной артерии и оказывает сравнительно кратковременное действие на артериальное давление. На рис. 4 видно длительное снижение коронарного кровотока.

Небезынтересными являются результаты исследований влияния БОГАМК на объемную скорость оттока из коронарного синуса. В этой серии опытов мы применяли сравнительно большие дозы — порядка 5—10 мг/кг веса животного. Оценивая в целом полученные результаты, следует подчеркнуть, что внутривенное введение БОГАМК оказывает действие на системное давление, выражающееся в падении его уровня, и обычно в период наиболее глубокого падения давления наступает кратковременное увеличение крови из коронарного синуса. Вслед за этим начинается заметное снижение оттока из коронарного синуса. Из рис. 5

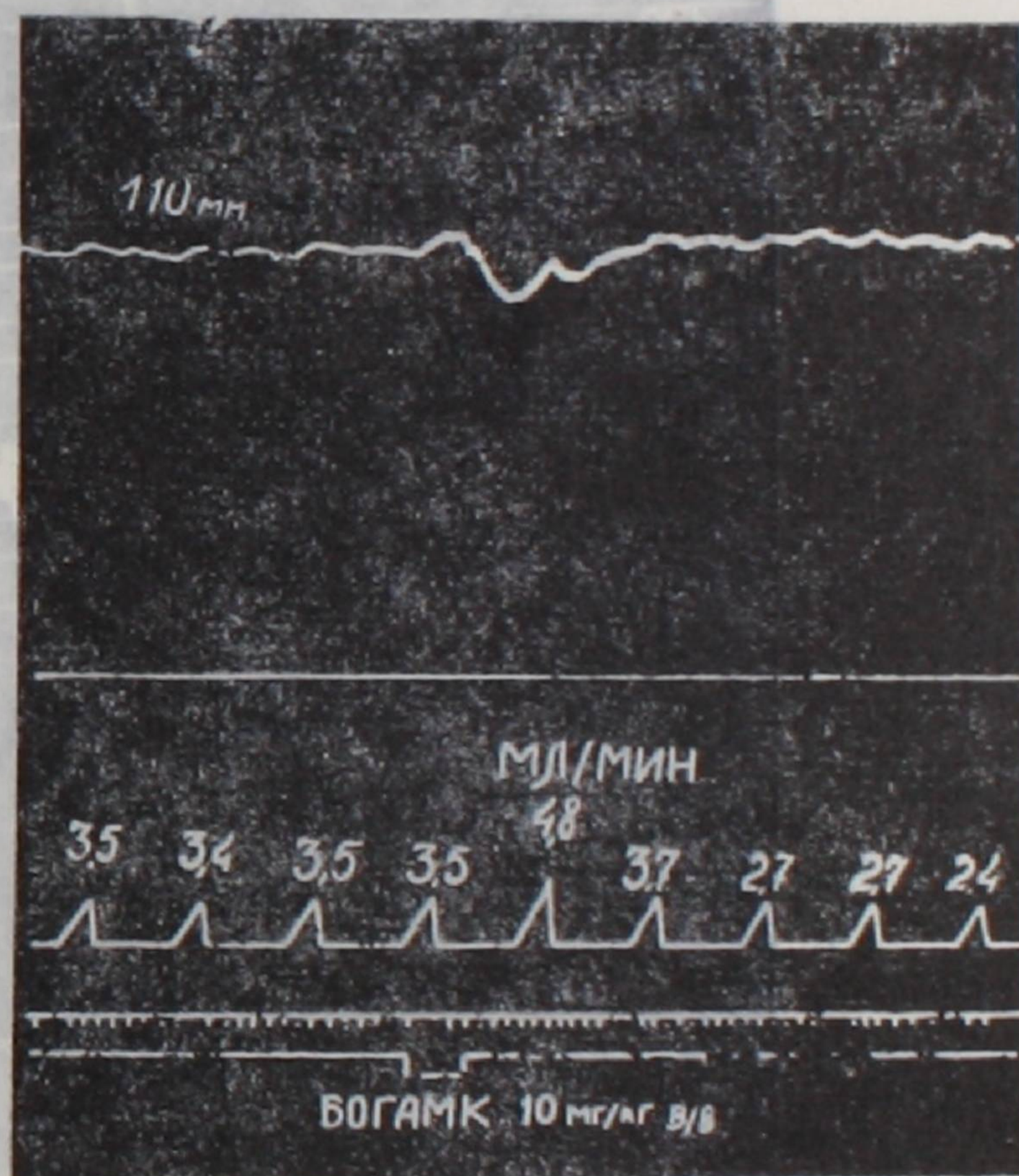


Рис. 5. Влияние внутривенного введения БОГАМК в дозе 10 мг/кг на объемную скорость оттока из коронарного синуса. Кривые сверху вниз: артериальное давление, нулевая линия, объемная скорость оттока из коронарного синуса, отметка времени — 5 сек., отметка введения вещества.

видно, что артериальное давление понижается от нулевой линии на 20 мм рт. ст. (падение совпадает с увеличением оттока). Однако как с выравниванием давления, так и с некоторым повышением его вместо улучшения кровоснабжения миокарда наблюдается уменьшение оттока с 3,5 мл/мин. до 2,4 мл/мин.

Таким образом, результаты, полученные в опытах с использованием трех методик (аутоперфузия венечных сосудов, термоэлектрическое измерение кровотока в коронарных сосудах, определение величины оттока из коронарного синуса), обнаруживают в основном сходные эффекты.

В серии опытов с целью изучения изменения реакции коронарных сосудов на введение БОГАМК в условиях действия некоторых биологи-

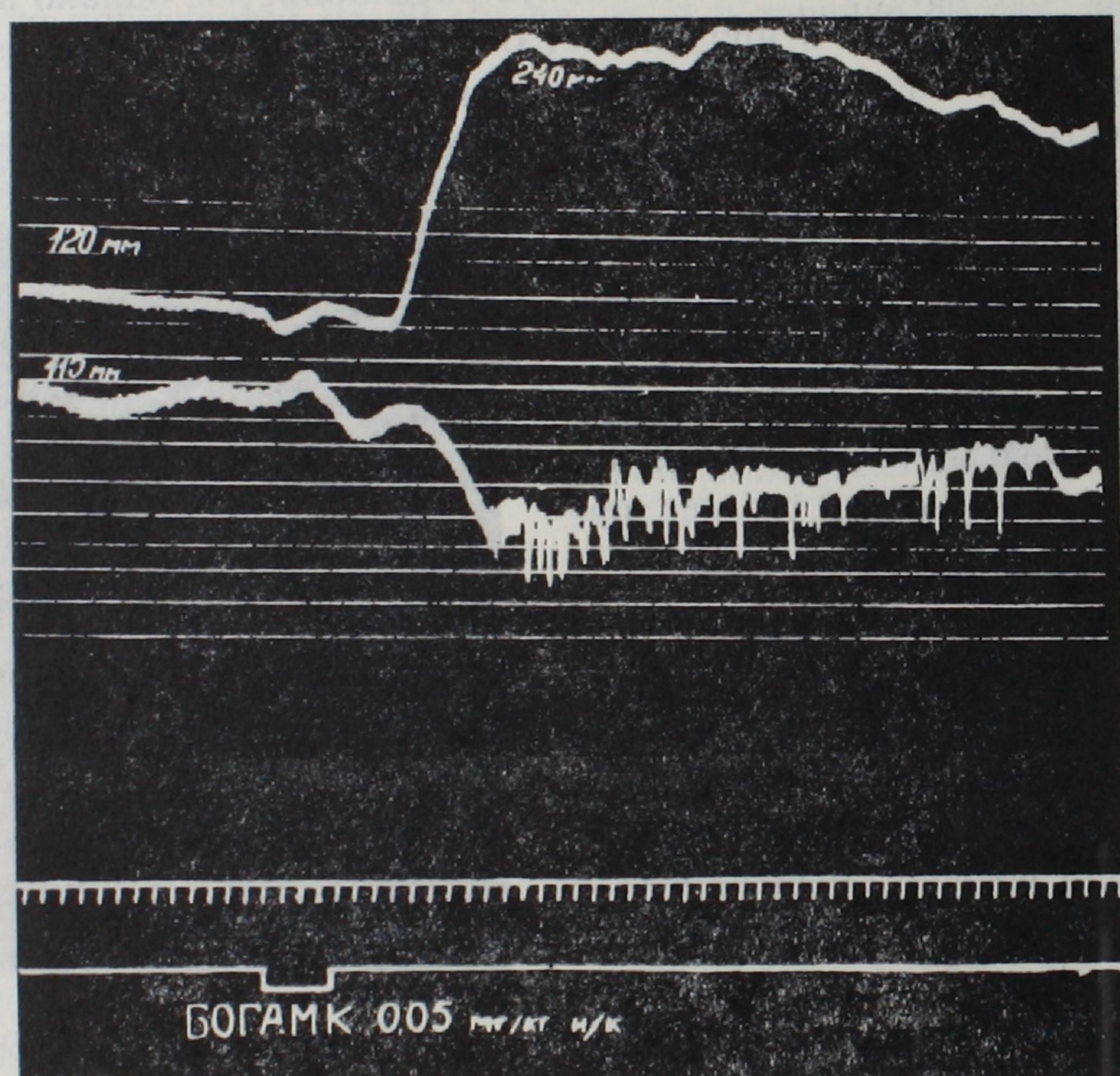


Рис. 6. Перфузия коронарных сосудов. Влияние интракоронарного введения БОГАМК в дозе 0,05 мг/кг на фоне предварительного введения питуитрина (2 ед/кг). Кривые сверху вниз: перфузионное давление, артериальное давление, отметка времени—5 сек., отметка введения вещества.

чески активных веществ опыты были поставлены с питуитрином. Известно, что из многочисленных биологически активных веществ в организме лишь некоторые обнаруживают коронаросуживающее действие, при этом наиболее выраженное действие получается от влияния питуитрина.

Результаты опытов сочетанного применения питуитрина с БОГАМК обнаруживают исключительную способность резко повышать тонус коронарных сосудов на фоне предварительного введения питуитрина. На

рис. 6 показано, что после внутривенного введения питуитрина в дозе 2 ед/кг веса БОГАМК почти сразу очень резко и сильно повышает тонус коронарных сосудов со 120 до 240 мм рт. ст. Выявленный эффект длится 11 мин. Артериальное давление одновременно понижается на 60 мм рт. ст., появляется аритмия, что, по-видимому, является результатом резкого коронарораспазма.

Таким образом, БОГАМК обнаруживает исключительно выраженную активность в отношении коронарных сосудов, что находит свое выражение в способности оказывать в малых дозах коронарорасширяющее действие, а в сравнительно больших дозах — вызывать коронарораспазм.

Кафедра фармакологии
Ереванского медицинского
института

Поступило 20/VI 1966 г.

Թ. Ղ. ԲՈՐՈՅԱՆ

β -ՕՔՍԻ- γ -ԱՄԻՆՈԿԱՐԱԳԱԹԹՎԻ ՆԵՐԳՈՐԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ՊՍԱԿԱԶԵՎ ԱՆՈԹՆԵՐԻ ԵՎ ԱՐՅԱՆ ՀՈՍՔԻ ԾԱՎԱԼԱՅԻՆ ԱՐԱԳՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

β -Օքսի- γ -ամինոկարագաթթուն (β ՕԳԱԿԹ) հանդիսանում է ամինոկարագաթթվի քիմիական վերափոխության ենթադրվելիք նյութը:

Համաձայն ժամանակակից տվյալների, ԳԱԿԹ-ը, որը ուղեղային հյուսվածքում առաջին անգամ հայտնաբերվել է 1950 թ. Ռոբերտսի և Ֆրենկելի կողմից, իսկ հետագայում հաստատվել Յուդենֆրենդի կողմից, հանդիսանում է β ՕԳԱԿԹ-ի անմիջական նախածանցյալը: β ՕԳԱԿԹ-ը «Բուկսամին» և «Գամիրետալ» անվան տակ օգտագործվում է ՍՍՀՄ-ում, Ճապոնիայում և այլ երկրներում՝ որպես բուժական միջոց կենտրոնական նյարդային համակարգության ֆունկցիոնալ խանգարումների և սիրտ-անոթային սխտեմի հիվանդությունների ժամանակ (էպիլեպսիա, հիպերտոնիկ հիվանդություն և այլն): Հաշվի առնելով այդ հանգամանքը, անհրաժեշտ է ուսումնասիրել β ՕԳԱԿԹ-ի ֆարմակոլոգիական հատկությունները:

Ներկա ուսումնասիրությունների նպատակն է պարզաբանել β ՕԳԱԿԹ-ի ներգործությունը պսակաձև արյան շրջանառության վրա: Ուսումնասիրությունները կատարվել են պսակային անոթների աուտոպերֆուզիայի մեթոդով: արյան հոսքի ջերմա-էլեկտրական, ինչպես նաև պսակային ծոցի արյան ծավալային արտահոսքի արագության չափումով:

Ստացված արդյունքները ցույց են տալիս, որ β ՕԳԱԿԹ-ը փոքր քանակներով (5 մգ/կգ-ից մինչև 0,01 մգ/կգ կշռին) որոշակիորեն թուլացնում է պսակաձև անոթների տոնուսը: Միջին քանակները ցուցաբերում են երկփուլային ազդեցություն, այն է՝ տոնուսի նախնական կարճատև թուլացմանը հաջորդում է տոնուսի ավելի երկարատև բարձրացում: Պրեպարատի նույն քանակները անմիջապես ներպսակային ներարկելիս՝ պսակաձև անոթների տոնուսի բարձրացումը ավելի ցայտուն է արտահայտվում: Նշված նյութի համե-

մատարար մեծ քանակների (0,5—1—2 մգ/կգ կշռին) ներարկումը ուղեկցվում է պսակաձև անոթների տոնուսի ուժեղ արտահայտված բարձրացումով:

Այսպիսով, ամփոփելով ստացված արդյունքները, կարելի է եզրակացնել, որ ԲՕԳԱԿԹ-ը ցուցաբերում է բացառիկ արտահայտված ներգործություն պսակաձև անոթների վրա, որն արտահայտվում է փոքր քանակներով՝ անոթալայնիչ, իսկ համեմատաբար մեծ քանակներով՝ անոթասեղմիչ ազդեցությամբ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Каверина Н. В. Фармакология и токсикология, 1958, 21, 1, стр. 39.
2. Кисин И. Е. и Цатуров В. Л. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1960, 8, стр. 118.
3. Маршак М. Е. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1957, 43, стр. 121.
4. Сытинский И. А., Авенирова Е. Д., Дементьева С. П., Острцова И. Б., Прияткина Г. Н. III Всесоюзная конференция по биохимии нервной системы. Ереван, 1963, стр. 163.
5. Хаятин В. М. Физиологический журнал СССР, 1958, 7, стр. 645.
6. Хаятин В. М., Данчаков В. М. и Цатуров В. Л. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1958, 45, 2, стр. 117.
7. Hayashi T. J. Physiol., 1959, 145, 570.
8. Hayashi T. Inhibition in the Nervous System and γ -Aminobutyric Acid, Ed. E. Roberts, N.-Y., 1960, 515.
9. Sumita S. Scitogaky, 1956, 28, 339.
10. Sactor B., Packer L., Cummins Y., Mackley B. E. Inhibition in the Nervous System and γ -Aminobutyric Acid, Ed. E. Roberts, N.-Y., 1960, 182.
11. Seo S. Med. J. Osaka Univ., 1957, 7, 833.
12. Sugiura M., Seo S. Sanshin Jgaku, 1957, 12, 2387.
13. Ohara K., Sano J., Kolzumi M., Nishinuma K. Science, 1950, 129, 1225.
14. Roberts E., Frankel S. J. Biol. chem., 1950, 187, 55.
15. Udenfriend S. J. Biol. chem., 1950, 187, 65.