

Э. С. СЕКОЯН

АНАЛИЗ ОСЛАБЛЕНИЯ И ИЗВРАЩЕНИЯ ЭФФЕКТОВ НОРАДРЕНАЛИНА НА МОЗГОВЫЕ СОСУДЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

За последние годы накопленные экспериментальные данные все больше расширяют наши представления об участии ГАМК в метаболизме головного мозга и ее тормозящем влиянии на нейроны коры больших полушарий. Многочисленными клиническими исследованиями доказана лечебная ценность ГАМК и ее производных в неврологической и психиатрической практике в качестве нейротропных средств при эпилепсии, психомоторном возбуждении и др. Однако перспектива использования ГАМК и БОГАМК должна быть значительно расширена, поскольку они, помимо обнаруживаемых эффектов на центральную нервную систему, оказывают выраженное влияние на органы кровообращения.

Так, Такахаши и сотр. [17, 18] показали, что под влиянием внутривенного и внутриартериального введения ГАМК наступает кратковременное замедление сердечного ритма и падение системного давления. Анализ полученных ими экспериментальных данных свидетельствует, что эффекты ГАМК обусловлены ее центральным влиянием на депрессорные зоны ретикулярной формации продолговатого мозга. Необходимо отметить, что и после двухсторонней ваготомии и денервации каротидных синусов депрессорный эффект ГАМК сохраняется. Лишь перерезка на уровне нижней трети каудальной части продолговатого мозга или введение тетраэтиламмония предупреждают влияние ГАМК на сердечно-сосудистую систему.

В этой связи заслуживают внимания результаты опытов Романовского [13], который обнаружил, что гипотензивное влияние ГАМК не только не ослабляется, но даже усиливается после двухсторонней перерезки блуждающих нервов. Влияние ГАМК на системное давление заметно усиливается в условиях действия эзерина и предотвращается внутривенным введением атропина. Полученные данные позволили Романовскому утверждать, что эффекты ГАМК на кровяное давление обусловлены ее периферическим влиянием, в частности осуществление обнаруживаемого эффекта связано с освобождением ацетилхолина.

Эллиот и Гоббигер [12], подтвердив у ГАМК наличие гипотензивного свойства, не наблюдали уменьшения депрессорного эффекта препарата после атропинизации.

Стентон и Вудгауз [16] пытаются гипотензивный эффект ГАМК

объяснить преимущественно периферическим, ганглиоблокирующим свойством, при этом не исключая участия центральных механизмов влияния.

Данные о способности ГАМК понижать кровяное давление получены и другими авторами [11, 15]. Тауэр, Шибата и др. [14, 19] изучали влияние ГАМК на сердечно-сосудистую систему людей в зависимости от путей ее введения. Обнаружено, что после внутреннего приема через 10 мин. наступает кратковременное покраснение лица, повышение чувствительности конечностей, чувство усталости, угнетение настроения. При внутривенном введении наблюдается падение кровяного давления и учащение дыхания. У больных гипертонией ГАМК понижает кровяное давление, устраняет бессонницу и головокружение.

Исследованиями С. А. Мирзояна и В. П. Аюбяна [6—8] установлено, что ГАМК обнаруживает выраженную способность оказывать действие на мозговое кровообращение. В опытах со стабилизированной аутоперфузией головного мозга кошки ГАМК, введенная интратимбидно, уменьшает сопротивление сосудов мозга. В острых и хронических опытах с синхронной регистрацией кровотока и артериального давления ГАМК усиливает объемную скорость мозгового кровотока в сером и белом веществе головного мозга, одновременно способствуя повышению кислородного напряжения в мозговой ткани.

Обнаружение большого содержания ГАМК в головном мозгу в количествах, превосходящих концентрации других физиологически активных веществ, и обнаруживаемая ею вазоактивность дали основание авторам предположить возможность участия ГАМК наряду с другими продуктами метаболизма и медиаторами в физиологической регуляции мозгового кровообращения.

Полученные данные послужили основанием для наших дальнейших исследований по вскрытию механизмов, лежащих в основе влияния ГАМК на мозговое кровообращение.

Среди вопросов, подлежащих экспериментальному исследованию, было необходимо, во-первых, проследить за изменениями вазоконстрикторной реакции мозговых сосудов на введение норадреналина в условиях действия ГАМК. Применение норадреналина диктовалось тем, что он является эндогенным сосудосуживающим веществом, принимающим участие в физиологической регуляции сосудистого тонуса, а также учитывалось его большое содержание в подкорковых образованиях, особенно богатых запасами ГАМК. Во-вторых, изучить изменение эффектов ГАМК на мозговые сосуды на фоне введения альфа-адреналитика. В-третьих, установить изменения сосудорасширяющего влияния ГАМК на церебральные сосуды после предварительной резерпинизации животных.

Опыты проводились под уретановым наркозом. Изменение сопротивления мозговых сосудов исследовалось в условиях стабилизированной аутоперфузии головного мозга кошки [1, 2] с помощью резистографа Хаятина [9, 10]. Аутоперфузия проводилась через сонные арте-

рии после предварительной перевязки ее всех внечерепных ветвей, питающих мягкие ткани шеи и головы. Препараты вводились непосредственно в мозговые артерии; количество однократно вводимой жидкости не превышало 0,5 мл. Опыты поставлены на 45 кошках.

Во второй серии опытов у 5 кроликов в условиях хронического эксперимента производилась регистрация колебаний кровоснабжения в мягкой мозговой оболочке с помощью плоского термоэлектрода, разработанного М. Е. Маршаком [4, 5].

В опытах с аутоперфузией головного мозга кошки при постоянном притоке, когда мозговое кровообращение не связано с системным давлением и колебания перфузионного давления отражают изменения тонуса мозговых сосудов, интракаротидное введение ГАМК сопровождается уменьшением эффекта вазоконстрикции, вызванной введением в сонную артерию норадреналина в дозе 0,025 мкг/кг. Следует отметить, что введение норадреналина в такой дозе почти не отражается на уровне системного давления, вызывая в то же время кратковременный спазм мозговых сосудов. При предварительном интракаротидном введении ГАМК в дозе 2 мг/кг отмечается уменьшение силы вазоконстрикции норадреналина на мозговые сосуды на $23,5 \pm 1,7\%$, $23,3 (19,7 \div 26,9)\%$, соответственно при введении ГАМК в дозе 4 мг/кг наступает уменьшение прессорной реакции норадреналина на $34,6 \pm 1,5\%$, $34,6 (31,4 \div 37,8)\%$.

Обращает на себя внимание, что в случае применения ГАМК уменьшается не только сила сосудосуживающего действия норадреналина, но и ее продолжительность. Так, в дозе 2 мг/кг ГАМК уменьшает длительность спазма мозговых сосудов на $25,3 \pm 2,2\%$, $25,3 (20,4 \div 30,2)\%$, а 4 мг/кг на $35,7 \pm 1,8\%$, $35,7 (31,8 \div 39,6)\%$.

На рис. 1 иллюстрируется один из таких опытов, где показаны эффекты норадреналина при предварительном введении ГАМК в дозе 4 мг/кг.

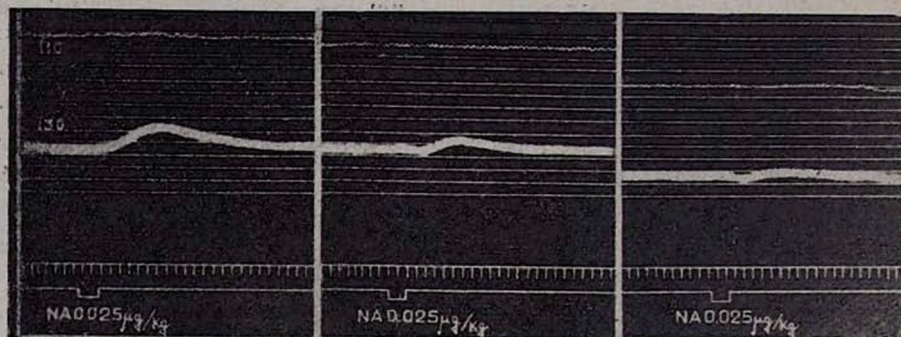


Рис. 1. Регистрация изменений тонуса мозговых сосудов на введение норадреналина в условиях действия ГАМК. Сверху вниз: артериальное давление, резистограмма мозговых сосудов, отметка времени—5 сек., отметка введения препарата. Слева направо: эффекты норадреналина до и на 3-ей и 8-ой минуте после введения ГАМК в дозе 4 мг/кг.

Следует отметить, что в 11% случаев ГАМК обнаруживает способность полностью устранять эффекты вазоконстрикции сосудов мозга на введение норадреналина. Привлекает внимание тот факт, что в 9% случаев обнаруживается не только подавление сосудосуживающего действия норадреналина, но и возникновение извращенной реакции, что находит свое выражение в ослаблении тонуса мозговых сосудов (рис. 2).

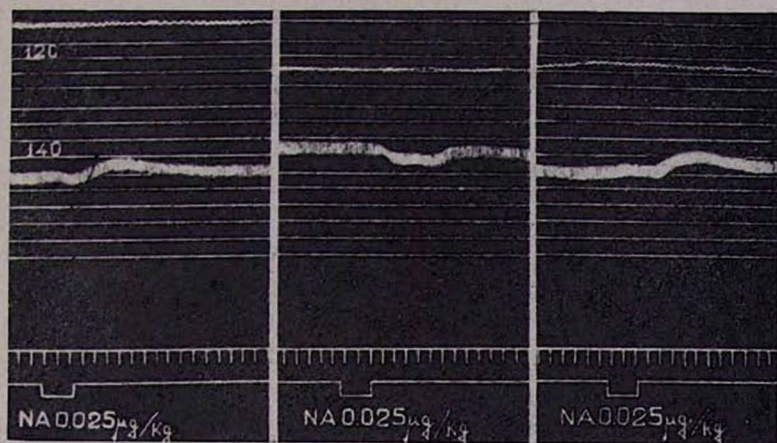


Рис. 2. Регистрация изменений тонуса мозговых сосудов на введение норадреналина в условиях действия ГАМК. Сверху вниз: артериальное давление, резистогрмма мозговых сосудов, отметка времени—5 сек., отметка введения препарата. Слева направо: эффекты норадреналина до и на 7-ой и 15-ой минуте после введения ГАМК в дозе 2 мг/кг.

Заслуживает внимания, что угнетение сосудосуживающего действия норадреналина наблюдается уже на 3—4-ой мин. после внутрикаротидного введения ГАМК и достигает своего максимума на 6—8-ой мин. К 10—14-ой мин. отмечается восстановление исходной реакции мозговых сосудов на введение норадреналина.

Анализ полученных экспериментальных данных дает основание предполагать, что обнаруживаемая способность ГАМК ослаблять, а в отдельных случаях извращать эффекты норадреналина, по-видимому, обусловлена наличием у ГАМК некоторого адреналитического свойства.

Это явилось предпосылкой для проведения дальнейших исследований с целью более глубокого изучения механизма описанного эффекта ГАМК. Можно было предположить, что обнаруженное свойство ГАМК связано с ее способностью воздействовать на альфа-адренорецепторы сосудистой стенки. В таком случае ожидалось, что связывание адренорецепторов могло бы повлечь за собой некоторые изменения эффектов ГАМК на мозговые сосуды.

Как показали опыты, после предварительного введения эрготамина в дозе 0,2 мг/кг наблюдается значительное уменьшение, а в отдельных случаях даже полное устранение способности ГАМК расслаблять тонус мозговых сосудов. Так, в опытах с аутоперфузией головного мозга

кошки отмечается уменьшение сосудорасширяющего эффекта ГАМК на мозговые артерии в дозе 1 мг/кг на $81,0 \pm 2,5\%$, $81,0 (76,2 \div 87,8)\%$, аналогично в дозе 2 мг/кг на $73,0 \pm 2,4\%$, $73,0 (67,4 \div 78,6)\%$ (рис. 3). Результаты анализа полученных данных дают основание предположить, что, по-видимому, в обеспечении сосудорасширяющего эффекта ГАМК на мозговые сосуды какую-то роль играет ее адреналитическое свойство.

Одним из приемов, применение которого диктовалось необходимо-

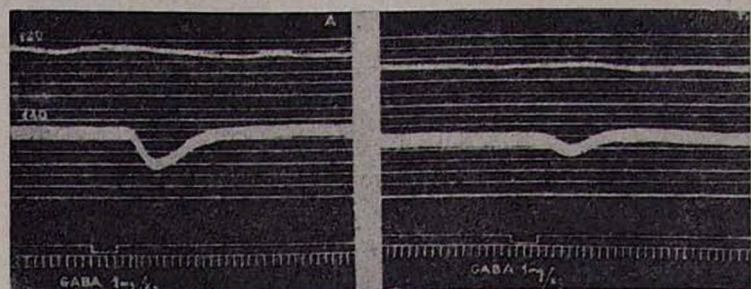


Рис. 3. Регистрация изменений тонуса мозговых сосудов при введении ГАМК после предварительного введения эрготамина. Сверху вниз: артериальное давление, резистогамма мозговых сосудов, отметка времени, отметка введения препарата.

А. Эффекты ГАМК до введения эрготамина.

Б. Эффекты ГАМК после введения эрготамина в дозе 0,2 мг/кг.

стью дальнейших исследований механизма действия ГАМК на мозговое кровообращение, являлось изучение влияния ГАМК на изменение тонуса мозговых сосудов и объемную скорость кровотока в мягкой мозговой оболочке после предварительной резерпинизации животных.

Предпосылкой для проведения этой серии опытов послужили результаты наших исследований, указывающих на способность ГАМК уменьшать эффекты норадреналина, что связано, по-видимому, как показал экспериментальный анализ, с воздействием ее на альфа-адренорецепторы. Полученные результаты в некотором аспекте можно сопоставить с данными, полученными Н. А. Есаян [3], указывающими, что введение крысам ГАМК сопровождается значительным понижением количества норадреналина в мозгу. Интересно, что биохимические и физиологические показатели в какой-то степени указывают на определенную связь между ГАМК и адренэргическими медиаторами, в частности норадреналином. В этой связи ожидалось, что уменьшение количества катехоламинов под влиянием резерпина должно было повлечь за собой изменение эффектов ГАМК. Резерпин, как известно, обнаруживает способность истощать запасы стабильно связанных интраневральных форм катехоламинов; введение резерпина приводит к наиболее глубокому истощению количества норадреналина в нервных окончаниях, в результате чего теряется возможность проведения нервного

возбуждения. Таким образом, после введения резерпина наступает резкое угнетение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Анализ результатов острых опытов со стабилизированной аутоперфузией головного мозга кошки показал, что у животных, подвергшихся воздействию резерпина в дозе 3—4 мг на протяжении 4—5 дней наблюдается резкое уменьшение, а в отдельных случаях полное отсутствие эффекта вазодилатации ГАМК мозговых сосудов. Внутрикаротидное введение резерпинизированным животным ГАМК, даже в дозе 6—8 мг/кг, т. е. в дозе, обнаруживающей у интактных животных резкое падение тонуса мозговых сосудов и системного давления, влечет за собой лишь невыраженное и непродолжительное уменьшение сопротивления церебральных сосудов, не меняя при этом системного давления (рис. 4). Нередко при введении ГАМК резерпинизированным животным со стороны перфузионного давления отмечается двухфазный эффект, что находит свое выражение в слабом и непродолжительном ослаблении сосудистого тонуса, сменяющимся повышением перфузионного давления.

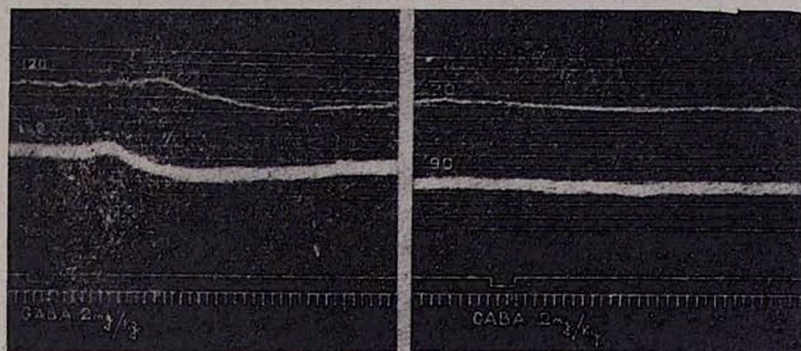


Рис. 4. Регистрация изменений тонуса мозговых сосудов при введении ГАМК у интактного животного и кошки, подвергшейся резерпинизации. Сверху вниз: артериальное давление, резистограмма мозговых сосудов, отметка времени—5 сек., отметка введения препарата. Слева эффекты ГАМК у интактной кошки, справа—у резерпинизированной.

Ослабление эффектов ГАМК на мозговые сосуды в условиях предварительной резерпинизации поставило перед нами задачу проведения серии опытов в условиях хронического эксперимента. У кроликов с предварительно вживленными термоэлектродами на мягкую мозговую оболочку теменной коры проводилась регистрация объемной скорости мозгового кровотока. Внутривенное введение кроликам с вживленными термоэлектродами ГАМК сопровождается усилением мозгового кровотока, при этом реакция сосудов на введение ГАМК у ненаркотизированных животных заметно превосходит эффекты, полученные при общей анестезии.

Резерпинизация животных на протяжении 12 дней (ежедневная доза 0,5 мг) приводила к выраженному ослаблению, а в отдельных случаях и даже полному устранению способности ГАМК оказывать действие на объемную скорость мозгового кровотока.

В ы в о д ы

1. ГАМК обнаруживает способность ослаблять, а в отдельных случаях даже извращать реакцию мозговых сосудов на введение норадреналина.

2. Эффекты вазодилатации ГАМК значительно подавляются или устраняются введением эрготамина.

3. В опытах с резистографией предварительное введение резерпина сопровождается значительным уменьшением влияния ГАМК на мозговое кровообращение.

4. Более выраженное ослабление эффектов ГАМК на мозговое кровообращение после резерпинизации обнаруживается в условиях хронического эксперимента без наркоза.

5. В своем воздействии на мозговые сосуды, по-видимому, ГАМК вступает во взаимодействие с альфа-адренорецепторами, что находит свое выражение в некотором адреналитическом действии.

Кафедра фармакологии
Ереванского медицинского института

Поступило 11/XII 1967 г.

Է. Ս. ՍԵԿՈՑԱՆ

ԳԱՄԿԱ-ԱՄԻՆՈՎԱՐԱԳԱԹՔՎԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՆԵՐՔՈ ՈՒՂԵՂԱՅԻՆ
ԱՆՈԹՆԵՐԻ ՎՐԱ ՆՈՐԱԴՐԵՆԱԼԻՆԻ ԷՖԵԿՏՆԵՐԻ ԹՈՒԼԱՑՄԱՆ ԵՎ
ՇՐՋՄԱՆ ԱՆԱԼԻԶԸ

Ա Մ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Հոդվածը նվիրված է դամա-ամինոկարագաթթվի (ԳԱԿԹ)՝ ուղեղային արյան շրջանառության վրա ունեցած ներգործության մեխանիզմների բացահայտմանը: Հետազոտման անհրաժեշտ խնդիրներից մեկն է եղել բացահայտել ԳԱԿԹ-ի ազդեցության ներքո նորադրենալինի՝ ուղեղային անոթների տոնուսի վրա առաջ բերած կծկման աստիճանի փոփոխությունները: Սուր և խրոնիկ փորձերի պայմաններում (կատուների և ճագարների ուղեղային անոթների աուտոպերֆուզիայի և արյան հոսքի ծավալային արագության գրանցմամբ) հաստատվել է, որ ԳԱԿԹ-ի ներգործության պայմաններում ուղեղային անոթների մեջ ներմուծված նորադրենալինից առաջ եկած զարկերակների կծկումը խիստ թուլանում է, երբեմն էլ լրիվ վերանում: Ստացված հետազոտությունների վիճակագրական մշակման արդյունքները ցույց են տալիս, որ նորադրենալինի ազդեցության տակ ուղեղային զարկերակների տոնուսի բարձ-

դրացման ուժը թուլանում է 34,6—1,5%-ով՝ համեմատած ելքային վիճակի հետ: Ուշադրության է արժանի նաև այն հանգամանքը, որ նման պայմաններում ոչ միայն թուլանում է նորարդենալինից առաջ եկած անոթների կծկումը, այլև խիստ կարճանում է նրա տևողությունը:

Ինչպես ցույց են տվել փորձերից ստացված արդյունքները, նախօրոք կենդանիներին սրված դեհիդրոէրգոտամինը վերացնում է ԳԱԿԹ-ի անոթալայնիչ ազդեցությունը: ԳԱԿԹ-ի ազդեցությունը ուղեղային անոթների տոնուսի և արյան հոսքի արագության վրա տեսանելիորեն թուլանում է, կամ վերանում է ռեդերպինիզացիայից հետո (կատոնների և ճագարների մոտ): Ստացված արդյունքների անալիզը թույլ է տալիս ենթադրել, որ ԳԱԿԹ-ի ուղեղային անոթների տոնուսի իջեցման վրա ունեցած էֆեկտները հավանաբար պայմանավորված են ադրենալինային սխեմի մի վրա պրեպարատի ունեցած ներգործությամբ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Блинова А. М., Маршак М. Е. Физиологические механизмы мозгового кровообращения. Л., 1963, стр. 2.
2. Блинова А. М., Рыжова Н. М. Вестник АМН СССР, 1961, 5, стр. 56.
3. Есаян Н. А. Вопросы биохимии мозга, т. 2. Ереван, 1966, стр. 96.
4. Маршак М. Е. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1957, 43, 1, стр. 121.
5. Маршак М. Е. Современные методы исследования функций сердечно-сосудистой системы. М., 1963, стр. 113.
6. Мирзоян С. А. и Акопян В. П. Фармакология и токсикология, 1967, 5, стр. 572.
7. Мирзоян С. А., Акопян В. П. Доклады АН Арм. ССР, 1966, 42 стр. 53.
8. Мирзоян С. А., Акопян В. П. Материалы 43-й отчетной научной сессии Ереванского медицинского института. Ереван, 1966, стр. 6.
9. Хаятин В. М. Физиологический журнал СССР, 1958, т. 44, 7, стр. 665.
10. Хаятин В. М., Данченко В. А., Цатуров В. Л. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1958, т. 45, 2, стр. 117.
11. Clota L., Niculescu V., Dobre V. et Butculescu L. Proceedings of the International Union of Physiological Sciences. XXII International Congress. Leiden, 1962, II, 839.
12. Elliott K. a. Hobiger F. J. Physiol., 1959, 146, 70.
13. Romanowski W. Bull. de l'Academie Polonaise des Sciences, 1959, 7, 2, 83.
14. Shibata N., Shimizu S., Kubo M., Takahashi H., Yamaguchi Y. a al. Pergamon Press. N. Y., 1960.
15. Sierosawaska J. a Hano J. Proceeding of the International of Physiological Sciences. XII International Congress. Leiden, 1962, II, 849.
16. Stanton H., a Weodhouse F. J. Pharmacol. a Exper. Therap., 1960, 128, 233.
17. Takahashi H., Tiba M., Jino M., a Takajsu T. Japan J. Physiol., 1955, 334.
18. Takahashi H., Tiba M., Jamazaki T. a Nogusht F. Japan J. Physiol., 1958, 8, 378.
19. Tower D. Inhibition in the nervous system and γ -aminobutyric acid. Ed. Roberts E. Pergamon Press. N. Y., 1960, 562.