

Э. С. СЕКОЯН

ИЗМЕНЕНИЕ РЕАКЦИИ МОЗГОВЫХ СОСУДОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ И ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ВВЕДЕНИЕ ГАМК

Экспериментальные данные [3, 4] свидетельствуют о том, что ГАМК способствует усилению мозгового кровообращения. При этом установлено, что наряду с другими факторами определенную роль в осуществлении эффектов ГАМК на церебральную циркуляцию играют адренэргические структуры [7]. Однако на основании наших и литературных данных становится очевидным, что влияние ГАМК не может быть связано лишь с избирательным воздействием на адренорецепторы.

Общеизвестно, что вазодилатация обуславливается либо блокированием сосудосуживающих воздействий, либо повышением функциональной активности сосудорасширяющих нервов (наличие которых оспаривается), либо накоплением метаболитов с преимущественным вазодилаторным действием. Допускается, однако, наличие еще одного механизма. Впервые А. Г. Гинецинским [2] было показано важное значение «немедиаторного» ацетилхолина. Было выдвинуто предположение, что физиологическая роль ацетилхолина, по-видимому, не исчерпывается только его медиаторной функцией. Допускается, что в стенке сосудов непрерывно образуется ацетилхолин, который контролирует тонус сосудов и обеспечивает определенный уровень вазодилатации. Если учесть также установление наличия холинэргической иннервации мозговых сосудов [6], то роль холинэргических звеньев в регионарной вазомоторной регуляции приобретает существенное значение.

Между тем литературные данные свидетельствуют о наличии определенных взаимоотношений между ацетилхолином и ГАМК.

Так, Романовский [8, 9], анализируя механизмы гипотензивного действия ГАМК, получил данные, свидетельствующие, что в депрессорных эффектах ГАМК на кровяное давление существенная роль принадлежит холинэргическим структурам.

По данным А. А. Галояна [1], полученным с помощью гистохимического метода, введение ГАМК сопровождается угнетением холинэстеразной активности в определенных структурах гипоталамуса. В то же время, как показано Н. Н. Деминым и Н. Е. Ниловой [3], ацетилхолин уменьшает распад ГАМК, тормозя ГАМК—аминотрансферазную активность мозговой ткани.

В этой связи представляет интерес изучение функциональных сдвигов в мозговом кровообращении при взаимодействии ГАМК с

ацетилхолином, а также в условиях блокирования и повышения функциональной активности холинэргических структур.

Такую постановку вопроса следует считать правомерной еще и потому, что впервые С. А. Мирзояну, Б. А. Казаряну и В. П. Акопяну [6] удалось обнаружить наличие ГАМК в стенке самих мозговых сосудов и тем самым создать предпосылки для изучения интимных механизмов действия ГАМК на мозговое кровообращение.

Приступая к экспериментальной разработке данного вопроса, мы поставили перед собой задачу изучить изменение сопротивления мозговых сосудов к току крови при совместном введении ГАМК с ацетилхолином; проследить за церебральными сосудистыми эффектами ацетилхолина на фоне действия ГАМК; изучить влияние ГАМК на тонус мозговых сосудов в условиях применения антихолинэстеразных средств; исследовать эффекты ГАМК на мозговое кровообращение при блокировании М-холинорецепторов сосудистой стенки.

В остром опыте на 68 кошках в условиях уретанового наркоза изучалось изменение сопротивления мозговых сосудов к току крови. Аутоперфузия головного мозга кошки осуществлялась через сонные артерии после перевязки отходящих от этих сосудов ветвей к внечерепным тканям головы и после перевязки в отдельных случаях а. *basilaris*.

В первой серии опытов в условиях резистографии изучались эффекты совместного внутрикаротидного введения ГАМК с ацетилхолином на тонус мозговых сосудов в системное давление. ГАМК применялась в дозе 1—2 мг/кг, ацетилхолин—1—2 мкг/кг.

Как показали опыты, предварительное внутриартериальное введение ацетилхолина в указанной концентрации характеризуется кратковременным, но довольно выраженным снижением сопротивления мозговых сосудов с одновременным непродолжительным падением системного давления. После возвращения регистрируемых показателей к исходным величинам производилось введение ГАМК, которая в отличие от ацетилхолина вызывала более длительное расслабление цереброваскулярного тонуса и снижение артериального давления. Вслед за получением контрольных эффектов ацетилхолина и ГАМК производилось их совместное введение непосредственно в мозговое артериальное русло. Полученные данные свидетельствуют, что при совместном введении указанных препаратов наблюдается более выраженное и продолжительное снижение тонуса мозговых сосудов, чем при введении каждого из них в отдельности. Результаты опытов показывают, что при совместном введении происходит суммирование расслабляющих эффектов ацетилхолина и ГАМК на тонус мозговых сосудов.

Полученные факты выдвинули необходимость проведения второй серии опытов по изучению влияния ацетилхолина на сопротивление мозговых сосудов к току крови в условиях действия ГАМК. Как показали опыты, в 32% случаев ГАМК обнаруживает способность усили-

вать эффекты ацетилхолина на резистентность церебральных сосудов в среднем на $22,1 \pm 2,8\%$, при этом отмечается не только возрастание эффектов уменьшения сопротивления сосудов мозга, но и увеличение их продолжительности.

Один из таких опытов представлен на рис. 1. Как видно на нем, внутриартериальное введение 1 мкг/кг ацетилхолина сопровождается кратковременным (45 сек.) снижением перфузионного давления на 22 мм рт. ст. без существенных сдвигов со стороны системного давления. Повторное введение той же дозы ацетилхолина уже на фоне инъекции ГАМК влечет за собой более глубокое (на 38 мм рт. ст.) и продолжительное снижение перфузионного давления.

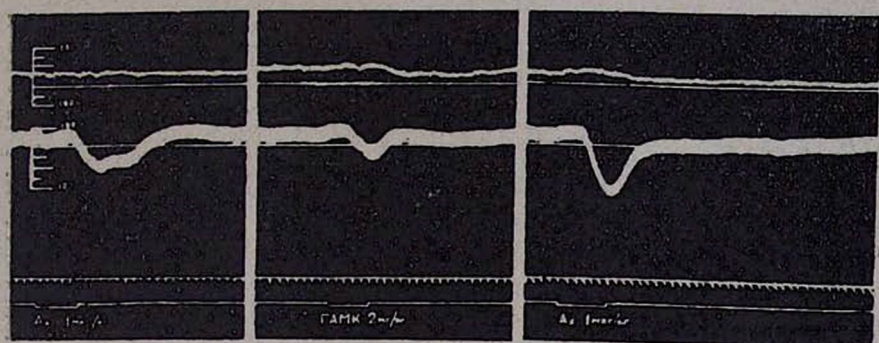


Рис. 1. Изменение эффектов внутрикаротидного введения ацетилхолина на тонус мозговых сосудов в условиях действия ГАМК. Сверху вниз: системное давление, резистогрaмма мозговых сосудов, отметка времени (5 сек.), отметка введения препарата.

Обращает на себя внимание, что в 19% случаев после введения ГАМК отмечается уменьшение эффекта ацетилхолина. Примечательно, что описанные сдвиги наблюдаются в тех опытах, где введение ГАМК сопровождается чрезвычайно выраженным снижением церебрального сосудистого тонуса и глубоким продолжительным падением системного давления.

Таким образом, исходя из полученных данных, можно полагать, что, по-видимому, в своем воздействии на мозговое кровообращение ГАМК и ацетилхолин вступают в определенные синергетические взаимоотношения. В этом аспекте представляло интерес изучение эффектов ГАМК на сопротивление мозговых сосудов в условиях действия антихолинэстеразных средств, а также блокирование М-холинорецепторов сосудистой стенки.

Как показали опыты, предварительное введение прозерина в условиях стабилизированной аутоперфузии сопровождается более отчетливым уменьшением сопротивления сосудов мозга на введение ГАМК.

Один из опытов иллюстрируется на рис. 2. Как видно на рисунке, внутриартериальное введение ГАМК в дозе 1 мг/кг влечет за собой

кратковременное (30 сек.) падение перфузионного давления на 16 мм рт. ст., сменяющееся полным восстановлением тонуса. Повторное введение той же дозы ГАМК в условиях применения прозерина характеризуется более выраженным и продолжительным расслаблением церебрального сосудистого тонуса, находящим свое выражение в снижении перфузионного давления на 25 мм рт. ст. Статистическая обработка полученных результатов показывает, что в условиях действия прозерина наступает усиление эффектов ГАМК на сопротивление мозговых сосудов в среднем на $149,2 \pm 7,5\%$. Влияние ГАМК на резистентность церебральных сосудов изучалось и на фоне действия эзерина. В этом случае, как и при применении прозерина, отмечается возрастание вазодилататорного воздействия ГАМК в среднем на $120,1 \pm 4,9\%$.

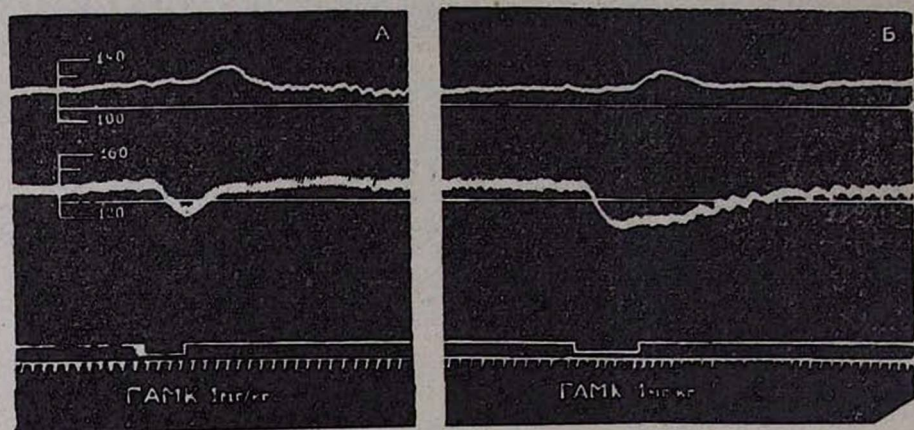


Рис. 2. Изменение эффектов ГАМК на резистентность мозговых сосудов в условиях введения прозерина. Сверху вниз: системное давление, резистогрмма мозговых сосудов, отметка времени (5 сек.), отметка введения препарата.

Дальнейший фармакологический анализ по вскрытию возможного участия холинэргических структур в реализации эффектов ГАМК включил в себя изучение влияния ГАМК на резистентность мозговых сосудов и системное давление в условиях предварительного введения атропина.

Результаты исследований показывают, что в условиях аутоперфузии головного мозга кошки предварительная атропинизация сопровождается угнетением способности ГАМК понижать сопротивление мозговых сосудов к току крови с одновременным уменьшением или даже полным устранением ее депрессорного влияния на системное давление.

На рис. 3 представлены результаты одного из опытов. Как явствует из него, сразу же после внутрикаротидного введения ГАМК наступает снижение перфузионного давления, уровень которого достигает исходной величины лишь через 5 мин. после инъекции. Одновременно отмечается длительная гипотензия. Повторное введение ГАМК через 15 мин. после введения атропина привело к менее выраженному

расслаблению тонуса мозговых сосудов продолжительностью менее одной минуты. К этому же времени наблюдается заметное ослабление депрессорного эффекта ГАМК на системное давление. На 30-й минуте при внутриаартериальном введении той же дозы ГАМК отмечается лишь невыраженное снижение тонуса. Статистическая обработка результатов этой серии опытов показывает, что в условиях введения атропина уменьшение эффектов ГАМК на сопротивление мозговых сосудов составляет в среднем $57,0 \pm 2,7\%$, соответственно на системное давление — на $63,9 \pm 2,7\%$. В отдельных случаях, как это имеет место и в вышепредставленном опыте, применение атропина сопровождается почти полным устранением сосудорасширяющего эффекта ГАМК.

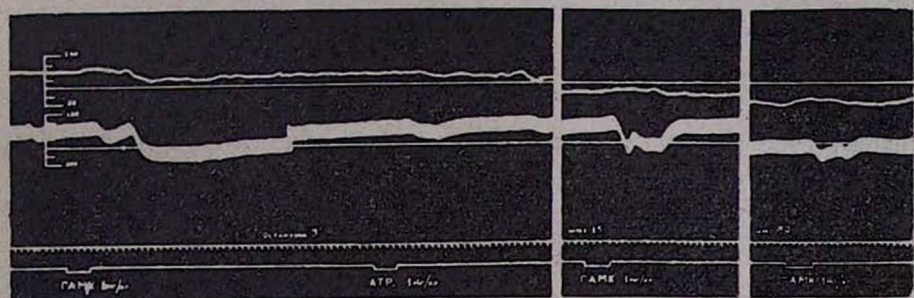


Рис. 3. Изменение эффектов ГАМК на тонус мозговых сосудов на фоне действия атропина. Сверху вниз: системное давление, резистогрмма мозговых сосудов, отметка времени (5 сек.), отметка введения препарата.

Заслуживает внимания, что у животных со стороны тонуса мозговых сосудов которых на внутриаартериальное введение ГАМК наблюдается двухфазная реакция (первоначальное кратковременное возрастание резистентности, сменяющееся ее длительным расслаблением), введение атропина сопровождается резким подавлением, а в отдельных случаях даже полным устранением вазодилаторной фазы. Один из таких опытов, где представлены эффекты внутриаартериального введения ГАМК в условиях введения атропина, иллюстрируется на рис. 4.

В отдельной серии изучалось также влияние ГАМК на резистентность мозговых сосудов в условиях применения амизила. Результаты опытов свидетельствуют, что на фоне введения амизила, как и в случае атропина, церебральные сосудорасширяющие эффекты ГАМК заметно уменьшаются, причем степень угнетения составляет в среднем $41,2 \pm 2,5\%$.

Резюмируя полученные данные, можно заключить, что, во-первых, в своем воздействии на мозговое кровообращение ГАМК и ацетилхолин обнаруживают определенные синергетические взаимоотношения, во-вторых, ГАМК обладает способностью усиливать эффекты ацетилхолина на сопротивление мозговых сосудов к току крови. Эффекты ГАМК на цереброваскулярную резистентность значительно возрастают

в условиях применения антихолинэстеразных средств (эзерин, прозерин). Введение М-холинолитических препаратов (атропин, амизил) со-

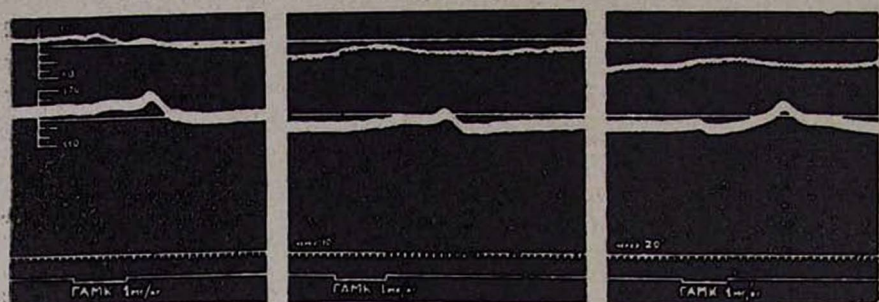


Рис. 4. Изменение эффектов ГАМК на сопротивление сосудов мозга в условиях введения атропина. Сверху вниз: системное давление, резистогр. мозговых сосудов, отметка времени (5 сек.), отметка введения препарата.

провождается выраженным подавлением вазодилататорного действия ГАМК на мозговые сосуды.

Кафедра фармакологии
Ереванского медицинского института

Поступило 29/I 1969 г.

Է. Ս. ՍԵԿՅԱՆ

ՈՒՂԵՂԻ ԱՆՈՔՆԵՐԻ ՌԵԱԿՏԻՎՈՅԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆԸ ԳԱԿԹ-Ի ՆԿԱՏՄԱՄԲՐԱՆՏԻՆՈՒՆԷՍՔԵՐԱԶԱՅԻ ԵՎ ԽՈՒԽՈՒՄՈՒՄՈՒՄՈՒՄՈՒՄ ՄԻՋՈՑՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՊԱՏՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Սուր և խրոնիկական պայմաններում 68 կատուների վրա ուսումնասիրվել է ուղեղի անոթների դիմադրությունը ռեզիստոգրաֆիկ հղանակով, կատուների գլխուղեղի աուտոպերֆուզիան կատարվել է քնային զարկերակների միջոցով՝ գլխուղեղի և պարանոցի փափուկ հյուսվածքները գնացող բուրբեղները կապելուց հետո:

Ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ ներկարոտիզային ԳԱԿԹ-ի և ացետիլխոլինի միաժամանակյա ներմուծումը առաջ է բերում ուղեղային զարկերակների տոնուսի առավել արտահայտված և երկարատև անկում, որը չի դիտվում այդ պրեպարատների առանձին ներմուծումների դեպքում: Դեպքերի 32%-ում ԳԱԿԹ-ը հայտնաբերում է ացետիլխոլինի ազդեցությունը անոթների վրա ուժեղացնելու հատկություն՝ $22,1 \pm 2,8\%$ -ով:

Պրոզերինի ներգործության պայմաններում առաջանում է ԳԱԿԹ-ի ազդեցության ուժեղացում անոթների լարվածության վրա՝ $149,2 \pm 7,5\%$ -ով, համապատասխան էզերինի ներմուծումների դեպքում՝ $120,1 \pm 4,9\%$ -ով: Նախապես կատարված ատրոպինիզացիան ուղեղյակում է ԳԱԿԹ-ի ուղեղային անոթների լայնացող էֆեկտների թուլացումով, միջին հաշվով՝ $57,0 \pm 2,7\%$:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Галоян А. А. В кн.: Некоторые проблемы биохимии гипоталамической регуляции. Ереван, 1965, 62.
2. Гинецинский А. Г., Галицкая Н. А., Соматина Н. М. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1948, 26, 9. 212.
3. Демин Н. Н., Нилова Н. Е. Вопросы биохимии мозга, III. Ереван, 1968, 45.
4. Мирзоян С. А., Акопян В. П. Доклады АН Арм. ССР, 1966, 42, 53.
5. Мирзоян С. А., Акопян В. П. Фармакология и токсикология, 1967, 5, 572.
6. Мирзоян С. А., Казарян Б. А., Акопян В. П. Доклады АН СССР, 1969 (в печати).
7. Мchedlishvili Г. И. Тезисы докладов II Всесоюзной конференции по вопросам физиологии нервной системы. Ереван, 1966, 130.
8. Секоян Э. С. Журнал экспериментальной и клинической медицины АН АрмССР, 1968, 8, 5, 8.
9. Romanowski W. Boll. Akad. Polon. Sci. Ser. Sci. Biol., 1959, 2, 83.
10. Romanowski W. Acta Physiol. Polon., 1962, 13 (1), 57.