

Э. А. АМРОЯН

УДК 612.824+616.831—005

УЧАСТИЕ СДВИГОВ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ КРОВИ В МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ НО-ШПА НА МОЗГОВЫЕ СОСУДЫ

При внутривенном введении 0,5 мг/кг но-шпа в большинстве опытов обнаружено повышение концентрации водородных ионов в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), сопровождающееся повышением pCO_2 и снижением концентрации бикарбонатов. Параллельно в артериальной крови обнаруживается повышение pH, pO_2 , кислородного насыщения и повышение pCO_2 , тотальной углекислоты и негативного знака истинного избытка оснований.

В опытах со сдвигом pH ЦСЖ в сторону алкалоза реакция артериальной крови смещается в противоположную сторону, оставаясь в соответствии с pCO_2 .

Полученные данные позволяют допустить, что но-шпа способна активно влиять на процессы, обеспечивающие регуляцию реакций ЦСЖ, что подтверждает предположение о роли pH ЦСЖ в механизме действия но-шпа на мозговые сосуды.

Производное изохинолина—но-шпа—привлекает внимание исследователей прежде всего своими вазоактивными свойствами.

В ряде исследований обнаружено выраженное действие но-шпа при недостаточности коронарного кровообращения [3—5, 7, 9, 13], спастических состояниях гладкомышечных органов [6], расстройствах гемодинамики в периферических сосудах [2, 11].

Влияние но-шпа на мозговое кровообращение изучалось немногими авторами [1, 8, 10, 14], которыми установлено, что но-шпа обнаруживает способность оказывать действие на мозговую гемодинамику, особенно при расстройствах мозгового кровообращения. Согласно их данным, лечебный эффект но-шпа обуславливается спазмолитическим действием на сосудистую стенку и тонизирующим влиянием на вены мозга.

В связи с этой задачей нашего исследования явилось изучение роли кислотно-щелочного равновесия (КЩР) цереброспинальной жидкости и артериальной крови в механизме действия но-шпа на мозговое кровообращение. Интенсивность сдвигов физико-химических параметров ЦСЖ и артериальной крови может явиться важным звеном в осуществлении эффектов но-шпа на цереброспинальную гемодинамику, так как установлено прямое участие концентрации водородных ионов экстрацеллюлярной жидкости в регуляции кровоснабжения головного мозга [12, 15—17].

Опыты проведены на 19 кошках весом 2,5—3,5 кг под уретан-хлоралозовой анестезией. Но-шпа в дозе 0,5 мг/кг, подогретая до 37°,

вводилась через бедренную вену. Предварительно взяв контрольную пробу ЦСЖ и артериальной крови, производили определение физико-химических показателей через 2 и 10 мин. после инъекции препарата.

Животное фиксировалось на стереотаксическом аппарате. Пробы ЦСЖ брались при помощи иглы Бира, введенной через большое затылочное отверстие микровинтом стереотаксического аппарата в cisterna magna, а артериальной крови — тонким полиэтиленовым катетером, введенным в сонную артерию в анаэробных условиях, которые создавались заполнением мертвого пространства шприца раствором гепарина.

В артериальной крови и ЦСЖ определяли рН стеклянным (типа G-202-C) и каломельным (типа K-401) электродами. Электродвижущая сила, возникающая между ними, измерялась рН-метром фирмы «Radiometer» (Дания). Для измерения pO_2 пользовались кислородным электродом Кларка, состоящим из платинового катода диаметром 20 μ и анода, представляющего собой сочетание серебра с хлорированным серебром. Активная поверхность электрода отделялась от исследуемой пробы крови полипропиленовой мембраной.

Напряжение CO_2 в ЦСЖ и артериальной крови измерялось электродом Северинхауза, принцип определения pCO_2 которым основан на известной зависимости между концентрациями водородного иона, углекислоты и бикарбонатов в растворе бикарбоната натрия. Уравновешивание CO_2 достигалось в течение одной минуты, и выходной сигнал электрода, калиброванного газами с известным парциальным давлением, показывал pCO_2 пробы.

Вычисление кислородного насыщения крови осуществлялось при помощи номограммы Северинхауза. Избыток основания цельной крови (ИИО—истинный избыток основания), плазмы (ИО плазмы) и ЦСЖ, а также концентрация бикарбонатов крови (HCO_3 истинная), плазмы (HCO_3 стандартная), ЦСЖ и концентрация тотальной углекислоты крови и ЦСЖ были определены с помощью выравнивающей номограммы Сигард-Андерсена. Буферные основания крови вычислены по формуле: буферные основания равны $41,7 + 0,42 \times H_v + IO$ полностью оксигенированной крови. Избыток основания полностью оксигенированной крови вычисляли по формуле: ИО (полностью оксигенированной крови) равен $ИИО - 0,3 \times H_v \times (100 - \text{кислородное насыщение})$. Концентрация гемо-

100

глобина (H_v) определялась гемометром Сали.

Все полученные показатели были соотнесены к температуре тела при помощи калькулятора кровяных газов Северинхауза.

Результаты экспериментов показывают, что под влиянием но-шпа у 11 кошек из 19 обнаруживается увеличение концентрации водородных ионов в ЦСЖ, а у 8—понижение.

В табл. 1 отражены обобщенные результаты опытов с определением изменений показателей КЩР в ЦСЖ под влиянием но-шпа при сдвиге рН в сторону ацидоза. Видно, что спустя 2 мин. после инъекции но-шпа

pH ЦСЖ статистически достоверно уменьшается на 0,6 ед., что соответствует увеличению концентрации водородных ионов на 8 наномоль/л, составляя 15,6% по сравнению с исходным уровнем. Параллельно с этим наблюдается повышение $p\text{CO}_2$ в ЦСЖ, через 2 мин. после инъекции еще статистически недостоверное. Через 10 мин. это изменение становится достоверным, составляя 35% по сравнению с контролем. В это время концентрация водородных ионов возрастает на 21,5% исходного уровня.

Таблица 1

Влияние но-шпа на кислотно-щелочное равновесие ЦСЖ (сдвиг pH в сторону ацидоза)

Показатели	Контроль	Но-шпа 0,5 мг/кг	
		через 2 мин.	через 10 мин.
pH	7,29±0,01	7,23±0,01*	7,21±0,03*
$p\text{CO}_2$ мм рт. ст.	22,16±2,49	24,12±2,43	29,91±2,42*
ИО мэкв/л	-14,20±1,29	-16,40±0,98	-13,78±0,95
CO_2 -тот. мМол/л	11,84±1,12	10,02±0,93	12,83±0,84
HCO_3 мэкв/л	12,72±0,80	9,24±0,79*	11,85±0,87

Обозначения: ИО—избыток оснований; CO_2 -тот.—тотальная углекислота; HCO_3 —концентрация бикарбонатов; *—статистически достоверные изменения ($P<0,05$).

Примечание. Представленные данные являются средними показателями, полученными в 11 опытах.

Сдвиг pH ЦСЖ в сторону ацидоза обусловлен, по-видимому, повышением $p\text{CO}_2$ и частично влиянием но-шпа на метаболический компонент КЩР, выражающимся в уменьшении оснований и накоплении нелетучих кислот. Об этом свидетельствует и некоторое увеличение отрицательного знака избытка оснований, что приводит к понижению концентрации бикарбонатов на 27,4% по сравнению с контролем через 2 мин. после инъекции препарата.

Обнаруженные изменения pH спустя 10 мин. после введения препарата обусловлены, главным образом, увеличением $p\text{CO}_2$, что свидетельствует о способности препарата оказывать более стойкое влияние на респираторный компонент КЩР.

В табл. 2 отражены результаты одновременного определения изменений параметров КЩР артериальной крови под влиянием но-шпа. Как видно из таблицы, но-шпа обнаруживает способность достоверно повышать концентрацию водородных ионов на 5,5% через 2 мин. и на 14,8% через 10 мин. после инъекции по сравнению с контролем. По-видимому, это осуществляется влиянием но-шпа как на респираторный, так и на метаболический компонент КЩР артериальной крови. Видно, что параллельно с увеличением концентрации водородных ионов увеличивается и $p\text{CO}_2$, через 10 мин. это увеличение составляет 13,7% по сравнению с контролем и является статистически достоверным.

Из показателей, характеризующих метаболический аспект КЩР,

Таблица 2

Влияние но-шпа на кислотно-щелочное равновесие артериальной крови
(сдвиг pH ЦСЖ в сторону ацидоза)

Показатели	Контроль	Но-шпа 0,5 мг/кг	
		через 2 мин.	через 10 мин.
pH	7,27±0,01	7,24±0,01*	7,21±0,02*
pCO ₂ мм рт. ст.	38,50±1,45	40,91±1,82	43,78±2,16*
pO ₂ мм рт. ст.	94,00±3,39	85,40±1,78*	90,49±1,96
O ₂ -нас. в %	95,90±0,26	94,40±0,43*	94,80±0,40
ИИО мэкв/л	-8,10±1,34	-12,16±0,87*	-11,06±0,91
ИО пл. мэкв/л	-10,44±0,79	-11,32±0,76	-10,66±0,93
CO ₂ -тот. мМол/л плазмы	14,29±0,39	15,58±0,62	16,20±0,38*
HCO ₃ ист. мэкв/л	15,98±0,63	15,66±0,76	15,86±0,86
HCO ₃ ст. мэкв/л	16,80±0,67	15,60±0,62	16,40±0,45
БО мэкв/л	37,10±0,67	35,71±0,87	36,83±1,00

Обозначения: ИИО—истинный избыток основания; ИО пл. — избыток основания плазмы; HCO₃ ист.—истинные бикарбонаты; HCO₃ ст.—стандартные бикарбонаты. O₂-нас.—кислородное насыщение; CO₂-тот.—тотальная углекислота; БО—буферные основания; *—статистически значимые изменения (P<0,05).

Примечание. Представленные данные являются средними показателями, полученными в 11 опытах.

статистически достоверные изменения обнаруживает истинный избыток оснований. Происходит увеличение негативного знака ИИО на 55,5% через 2 мин. Это изменение, несомненно, принимает участие в вышеописанном подкислении артериальной крови под влиянием но-шпа.

Наблюдается также достоверное уменьшение pO₂ и кислородного насыщения артериальной крови соответственно на 9,1 и 1,56% через 2 мин. после инъекции но-шпа.

Таблица 3

Влияние но-шпа на кислотно-щелочное равновесие ЦСЖ
(сдвиг pH в сторону алкалоза)

Показатели	Контроль	Но-шпа 0,5 мг/кг	
		через 2 мин.	через 10 мин.
pH	7,17±0,01	7,24±0,02*	7,25±0,01*
pCO ₂ мм рт. ст.	27,92±2,76	30,72±3,13	32,10±7,65
ИО мэкв/л	-17,22±1,21	-15,00±1,35	-12,52±3,08
CO ₂ -тот. мМол/л	10,13±1,20	12,80±1,38	14,40±3,45
HCO ₃ мэкв/л	9,12±1,07	11,78±1,61	13,32±3,30

Обозначения те же, что в табл. 1.

Примечание. Представленные данные являются средними показателями, полученными в 8 опытах.

В табл. 3 приводятся обобщенные результаты опытов по определению изменений показателей КЩР в ЦСЖ под влиянием но-шпа со сдвигом pH в сторону алкалоза. Видно, что через 2 мин. после инъекции pH повышается на 0,07 ед., что соответствует понижению концентрации

водородных ионов на 11 наномоль/л, составляя 16,1% по сравнению с контролем. Через 10 мин. это изменение составляет 17,6%. Другие показатели КЩР в ЦСЖ достоверных изменений не обнаруживают. Однако обращает на себя внимание понижение негативного знака избытка основания ЦСЖ и повышение концентрации бикарбонатов. Эти изменения, будучи статистически недостоверными, в сумме, по-видимому, способны обеспечить вышеуказанный сдвиг рН ЦСЖ в сторону алкалоза, несмотря на некоторое повышение pCO_2 .

Таблица 4

Влияние но-шпа на кислотно-щелочное равновесие артериальной крови (сдвиг рН ЦСЖ в сторону алкалоза)

Показатели	Контроль	Но-шпа 0,5 мг/кг	
		через 2 мин.	через 10 мин.
рН	7,23±0,02	7,18±0,01*	7,17±0,02*
pCO_2 мм рт. ст.	43,32±2,48	54,30±3,27*	53,70±3,55*
pO_2 мм рт. ст.	85,83±7,72	85,70±8,17	78,60±4,69
O_2 -нас. в %	93,10±1,28	91,18±2,19	93,03±1,58
ИИО мэкв/л	-12,78±1,18	-12,28±1,38	-12,32±1,00
ИО пл. мэкв/л	-12,60±0,78	-9,52±1,76	-12,26±1,52
CO_2 -гот. мМол/л плазмы	15,92±1,00	20,58±2,27	20,66±3,35
HCO_3^- ист. мэкв/л	15,12±0,81	16,72±1,52	15,14±1,12
HCO_3^- ст. мэкв/л	17,58±1,37	19,76±1,25	17,84±1,12
БО мэкв/л	34,89±0,94	39,27±2,28	35,39±1,38

Обозначения те же, что в табл. 2.

Примечание. Представленные данные являются средними показателями, полученными в 8 опытах.

В табл. 4 представлены сводные результаты параллельного определения параметров КЩР артериальной крови при сдвиге рН ЦСЖ в сторону алкалоза. Из таблицы следует, что в артериальной крови происходят противоположные сдвиги в концентрации водородных ионов. Налицо статистически значимое уменьшение рН под влиянием но-шпа. Оно начинается через 2 мин. после инъекции препарата, составляя 11,8% по сравнению с контролем и держится до десятой минуты, достигая 13,7%. Это изменение рН находится в соответствии с статистически достоверным повышением pCO_2 , идущим параллельно с понижением рН. Оно составляет 25,3 и 24% соответственно через 2 и 10 мин. после инъекции. По-видимому, в данном случае изменение рН артериальной крови происходит за счет влияния но-шпа на респираторный компонент КЩР, так как показатели, характеризующие метаболический аспект, статистически достоверных изменений не обнаруживают.

Анализ результатов дает нам основание считать, что но-шпа обнаруживает способность активно влиять на процессы, обеспечивающие регуляцию реакции ЦСЖ и артериальной крови.

Исходя из вышеизложенного, а также основываясь на данных, полученных нами в опытах с одновременной регистрацией показателей

мозгового кровообращения и КЩР в ЦСЖ и артериальной крови, можно предположить, что изменения концентрации водородных ионов в ЦСЖ играют определенную роль в механизме действия но-шпа на мозговые сосуды.

Кроме того, на основании наших исследований можно сделать вывод, что прямой зависимости между изменениями показателей КЩР в ЦСЖ и артериальной крови нет, о чем свидетельствуют обнаруженные противоположные сдвиги в концентрации водородных ионов и pCO_2 ЦСЖ и артериальной крови. Это обстоятельство позволяет предположить наличие самостоятельных активных механизмов регуляции pH экстрацеллюлярной жидкости.

Кафедра фармакологии и проблемная лаборатория
по фармакологии сердечно-сосудистой системы
Ереванского медицинского института

Поступила 14/VI 1971 г.

Է. Ա. ԱՄՐՈՑԱՆ

ՈՒՂԵՂ-ՈՂՆՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ՀԵՂՈՒԿԻ ԵՎ ԶԱՐԿԵՐԱԿԱՅԻՆ ԱՐՅԱՆ
ԹԹՎԱ-ՀԻՄՆԱՅԻՆ ՀԱՎԱՍԱՐԱԿՇՈՒՌՅԱՆ ՏԵՂԱՇԱՐԺԵՐԻ
ՄԱՍՆԱԿՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ԱՆՈՔՆԵՐԻ ՎՐԱ ՆՈ-ՇՊԱՅԻ
ՆԵՐԳՈՐԾՈՒԹՅԱՆ ՄԵՆԱՆԻՉՄՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ու մ

Սուր փորձերի պայմաններում կատունների մոտ որոշվել է ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկի ու զարկերակային արյան pH, pCO_2 -ի, տոտալ ածխաթթվի, բիկարբոնատների խտությունը և հիմնային ավելցուկը, ինչպես նաև զարկերակային արյան pO թթվածնային հագեցվածությունը, հիմնային ավելցուկը, ստանդարտ բիկարբոնատները, բուֆերային հիմքերը:

Հայտնաբերվել է, որ նո-շպայի 0,5 մգ/կգ ներերակային ներմուծումը փորձերի գերակշռող մասում զգալի մեծացնում է ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկի ջրածնային իոնների խտությունը. միաժամանակ բարձրանում է pCO_2 -ը և իջնում բիկարբոնատների խտությունը: Զարկերակային արյան միաժամանակյա ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ իջնում է թթվածնային հագեցվածությունը, մեծանում pCO_2 -ի, տոտալ ածխաթթվի և իսկական իոնային ավելցուկների բացասական նիշը:

Այն փորձերում, որտեղ հայտնաբերվել է ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկի pH-ի շեղում դեպի ակալոզ, զարկերակային արյան մեջ բացահայտվել են ջրածնային իոնների խտության հակադարձ բնույթի տեղաշարժեր. դրանք կապված են pCO_2 -ի փոփոխությունների հետ:

Հետևապես կարելի է ենթադրել, որ ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկի և զարկերակային արյան թթվա-հիմնային հավասարակշռության բաղադրատարրերի փոփոխության մեջ չկա անմիջական փոխապայմանավորվածություն:

Նլնելով վերոհիշյալից, կարելի է եզրակացնել, որ նո-շպան ակտիվորեն ներգործում է այն պրոցեսների վրա, որոնք կոչված են ապահովելու ուղեղ-

ողնուղեղային հեղուկի ռեակցիայի կանոնավորումը: Դա հաստատում է այն
 ենթադրությունը, որ ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկի շրջանային իոնների խտու-
 թյան փոփոխություններն ընկած են ուղեղային անոթների վրա նո-շպայի
 ներգործության մեխանիզմի հիմքում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Вотчал Б. Е., Жмуркин В. П. Венгерская медицина, 1966, 18, стр. 3.
2. Золотаревский В. Я. Венгерская медицина, 1965, 14, стр. 49.
3. Кенеди И., Давид Г., Фабер В. Фармакология и токсикология, 1965, 4, стр. 433.
4. Кожевников Ю. А. Венгерская медицина, 1965, 17, стр. 3.
5. Кожевников Ю. А., Новикова Е. Б., Илюшча И. П., Андрюкин А. А., Чертовских
 Е. А., Каменкер С. М. Советская медицина, 1966, 7, стр. 65.
6. Кожевников Ю. А., Толокнова Е. А., Исакова З. С., Логинов А. С., Восканов
 М. А. Венгерская медицина, 1968, 26, стр. 31.
7. Кокосов А. Н., Хейнонен И. М. Венгерская медицина, 1966, 20, стр. 1.
8. Маклари Л. Венгерская медицина, 1963, 9, стр. 3.
9. Савёнков П. М., Мусеева Е. А. Жаров Е. И., Аршакуни Е. О. Кардиология, 1968,
 8, стр. 46.
10. Саратиков А. С., Усов Л. А., Гольд Л. И. Венгерская медицина, 1968, 25, стр. 1.
11. Шольты И., Краснаи И., Ишкун М., Надь И., Хартаи А., Херманн Р. Венгерская
 медицина, 1968, 25, стр. 1.
12. Agnoli A., Bozzao L., Nardini M., Battistini N., Fieschl C. In: Pharmakologie der
 Localen Gehirndurchblutung, Bonn symp. München—Gräfelfing, 1969, 215.
13. Lamm G., Kálmár P. Orv. hetilap., 1964, 105, 18, 837.
14. Lehocký T., Halasy M. Orv. hetilap., 1964, 105, 44, 2088.
15. Meyer J. a. Gotoh F. A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat., 1960, 3, 539.
16. Severinghaus J. W. In: Cerebrospinal Fluid a. Regulation of Ventilation. Oxford
 Blackwell Scientific Publications, 1965, 247.
17. Severinghaus J. W. a. Cotev Sh. Scand. J. Lab. a. Clin. Invest., 1968, 102,