

С. А. МИРЗОЯН, Э. С. ГАБРИЕЛЯН, Э. А. АМРОЯН

## К УЧАСТИЮ рН ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ В ЭФФЕКТАХ НО-ШПА НА КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Выявлено увеличение кровоснабжения головного мозга при сдвиге рН цереброспинальной жидкости в сторону ацидоза под влиянием но-шпа, не зависящее от изменений рСО<sub>2</sub> артериальной крови. Уменьшение концентрации Н<sup>+</sup> в цереброспинальной жидкости приводило к противоположным изменениям.

В условиях срыва ауторегуляции (глубокая гипотензия, выраженная гиперкапния) независимо от изменений рН цереброспинальной жидкости регистрировалось уменьшение кровоснабжения мозга, связанное со снижением артериального давления.

В ряде исследований выявлена способность миотропных спазмолитических средств влиять на кровоснабжение головного мозга посредством изменения концентрации Н<sup>+</sup> цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [1, 3, 4, 6, 11].

Задачей настоящего исследования явилось изучение действия одного из распространенных сосудорасширяющих препаратов—но-шпа на кровоснабжение головного мозга и кислотно-щелочное равновесие ЦСЖ и артериальной крови.

Опыты выполнены на 35 кошках под уретан-хлоралозовым наркозом. Изменения кровоснабжения головного мозга регистрировали с помощью записи электроплетизмограммы [2], термограммы и термистрограммы [5]. Одновременно регистрировали артериальное давление и дыхание. Параллельно до и через 10 мин после инъекции но-шпа в анаэробно взятых пробах ЦСЖ и артериальной крови определяли рН и рСО<sub>2</sub> с помощью рН-метра-27, Б (Radiometer). Но-шпа (0,5 или 1 мг/кг) вводили внутривенно в виде раствора, подогретого до температуры тела животного.

Результаты опытов показали, что после инъекции 0,5 мг/кг препарата в 57,9% опытов был обнаружен ацидоз в ЦСЖ и в 42%—алкалоз. В экспериментах с введением 1 мг/кг но-шпа ацидоз в ЦСЖ был отмечен в 69,2%, а алкалоз—в 30,8%.

На рис. 1 приводятся суммарные данные эффектов но-шпа (0,5 мг/кг) на мозговое кровоснабжение (15 опытов). Как видно из рис. 1, под влиянием но-шпа происходит снижение среднего артериального давления (САД) в ЦСЖ как в условиях ацидоза, так и алкалоза в среднем на 29,2% к контрольному уровню. При этом в опытах со сдвигом рН ЦСЖ в сторону ацидоза (рис. 1, А) происходит увеличение линей-

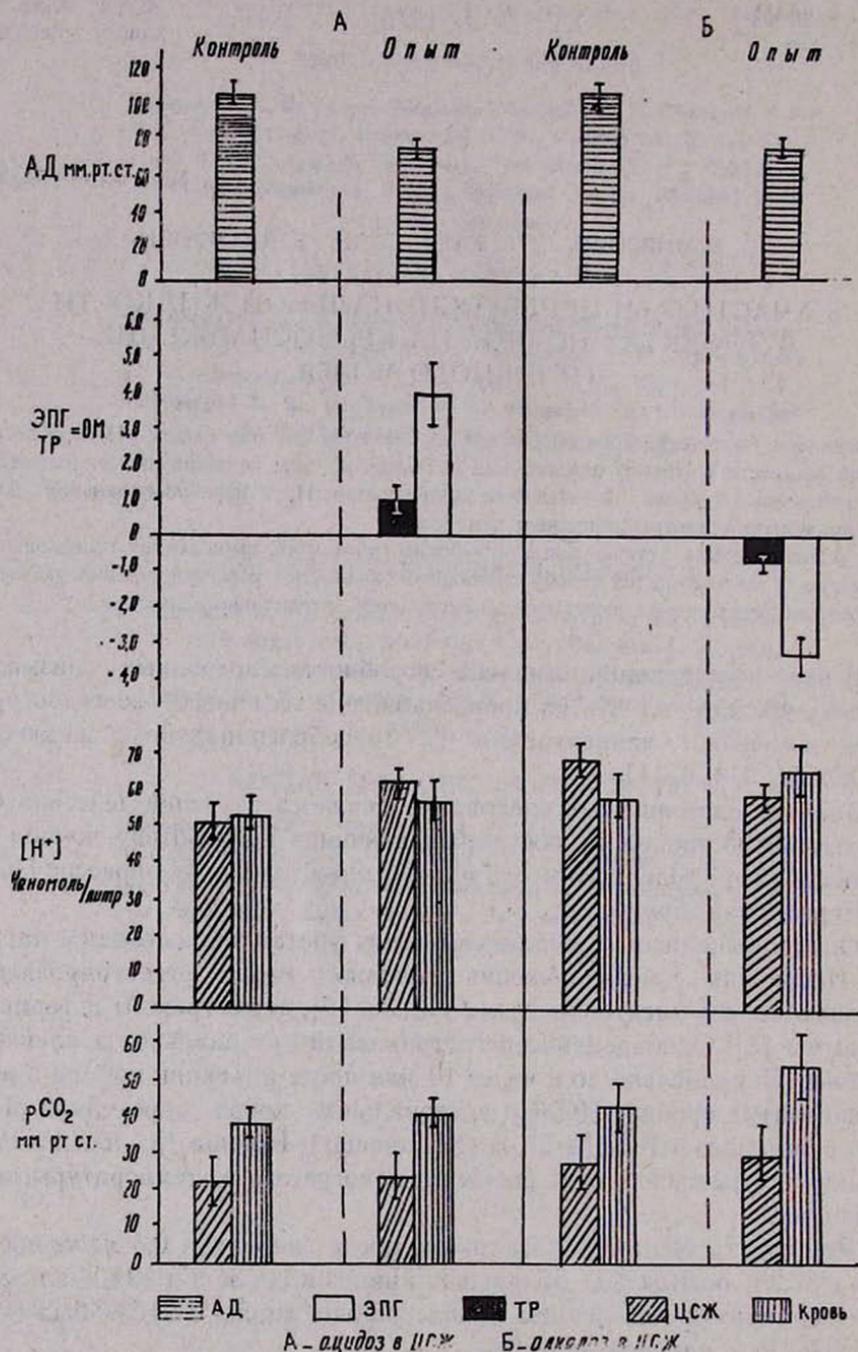


Рис. 1. Влияние нитроша (0,5 мг/кг) на мозговую гемодинамику, pH и  $p\text{CO}_2$  ЦСЖ и артериальной крови. Обозначения: I—артериальное давление в мм рт. ст.; II—электроплетизмограмма и термистрограмма в омах; III—концентрация водородных ионов в наномоль/л.; IV—напряжение  $\text{CO}_2$  в мм рт. ст.; А—ацидоз в ЦСЖ; Б—алкалоз в ЦСЖ.

ной скорости локального мозгового кровотока ( $1 \pm 0,03$  *ом*) и внутричерепного кровенаполнения ( $3,96 \pm 1,53$  *ом*). Одновременно обнаруживается возрастание в ЦСЖ концентрации  $H^+$  на 20,5%. В артериальной крови этот сдвиг, как видно из рис. 1, менее выражен и составляет 6,9% к контрольному уровню. Со стороны  $pCO_2$  как в ЦСЖ, так и в крови отмечается незначительное увеличение (8,8 и 6,2% соответственно) по сравнению с контролем.

Данные, приведенные на рис. 1, обнаруживают корреляцию между увеличением концентрации  $H^+$  в ЦСЖ и повышением линейной скорости мозгового кровотока ( $r = +0,72$ ;  $P < 0,05$ ) и кровенаполнения ( $r = +0,96$ ;  $P < 0,05$ ).

В условиях алкалоза в ЦСЖ, вызванного введением но-шпа (рис. 1, Б), снижение концентрации  $H^+$  в ЦСЖ (14,7% к контролю) сопровождается уменьшением кровоснабжения мозга: линейная скорость кровотока снижается на  $0,8 \pm 0,11$  *ом* ( $r = +0,82$ ;  $P < 0,05$ ), а кровенаполнение—на  $3,44 \pm 1,25$  *ом* ( $r = +0,81$ ;  $P < 0,05$ ). В артериальной крови наблюдается обратная картина—концентрация  $H^+$  увеличивается (11,9%). Напряжение  $CO_2$  как в ЦСЖ, так и в крови повышается на 10 и 25,4% соответственно.

Полученные результаты выявляют корреляцию между сдвигами концентрации  $H^+$  и изменениями кровоснабжения головного мозга. Изменения концентрации  $H^+$  артериальной крови, как видно из рис. 1, Б, не коррелируют со сдвигами скорости кровотока и кровенаполнения (концентрация  $H^+$  крови повышается при уменьшении кровоснабжения мозга).

Учитывая большую чувствительность мозговых сосудов к изменениям  $pCO_2$  [7, 10], можно предположить их участие в гемодинамических сдвигах под влиянием но-шпа. Однако, как показали наши опыты (рис. 1, Б), не всегда удается выявить однозначные сдвиги  $pCO_2$  и рН ЦСЖ и крови. Из рисунка видно, что даже в условиях повышения  $pCO_2$  крови кровоснабжение головного мозга уменьшается. Становится очевидным, что эффекты но-шпа на кровоснабжение мозга неразрывно связаны с изменениями рН ЦСЖ.

На рис. 2 приводятся суммарные данные 10 экспериментов, проведенных в условиях глубокой гипотензии, вызванной инъекцией но-шпа в дозе 1 *мг/кг*. САД, как видно из рис. 2, падает на 53,4% по сравнению с контролем. В опытах с повышением концентрации  $H^+$  в ЦСЖ (19,3% к контролю) (рис. 2, А) происходит значительное уменьшение как линейной скорости мозгового кровотока, так и кровенаполнения (2,77 и 8 *ом* соответственно). При этом  $pCO_2$  увеличивается в ЦСЖ на 39,7%, а в крови—на 0,43%. Как показал корреляционный анализ, здесь не выявляется прямой зависимости изменений линейной скорости кровотока ( $r = -0,89$ ;  $P < 0,05$ ) и кровенаполнения ( $r = -0,69$ ;  $P < 0,05$ ) от сдвигов в концентрации  $H^+$  в ЦСЖ, т. е. по существу устанавливается пассивная зависимость кровоснабжения от САД.

При сдвиге рН ЦСЖ в сторону алкалоза (рис. 2, Б) но-шпа на фоне глубокой гипотензии вызывает опять уменьшение мозгового крово-

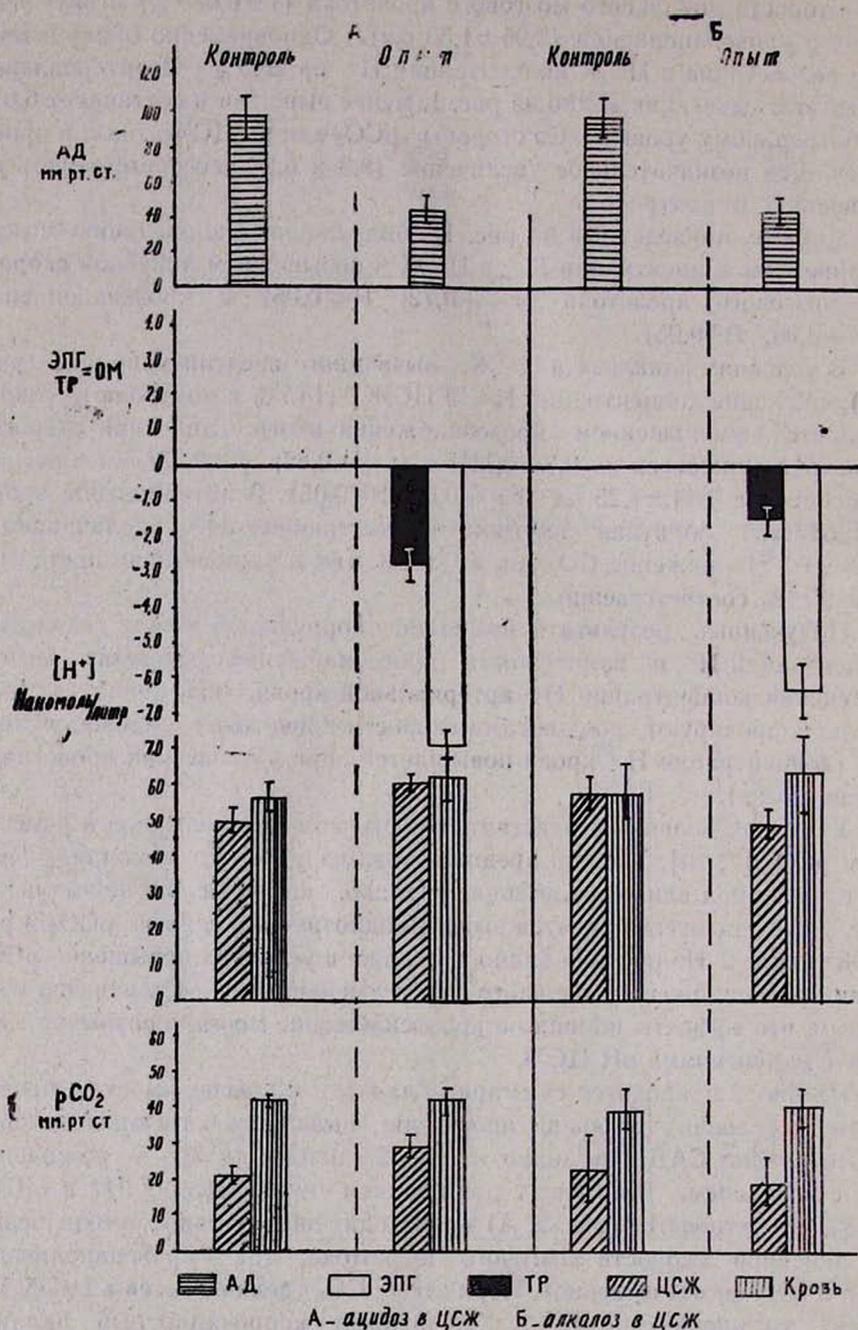


Рис. 2. Влияние но-шпа (1 мг/кг) на мозговую гемодинамику, pH и pCO<sub>2</sub> ЦСЖ и артериальной крови. Обозначения те же.

тока (1,5 ом) и кровенаполнения (6,3 ом). Концентрация H<sup>+</sup> в ЦСЖ и pCO<sub>2</sub> уменьшается на 13,6 и 19,1%, а в артериальной крови концентрация как H<sup>+</sup>, так и pCO<sub>2</sub> возрастает на 8,7 и 1,5% соответственно.

Полученные нами данные в определенной мере согласуются с результатами Гарпера и Гласса [9], показавших, что при понижении САД до 50 мм рт. ст. полностью утрачивается способность сосудов мозга реагировать на изменения  $pCO_2$  артериальной крови. Следовательно, уменьшение линейной скорости кровотока и внутричерепного кровенаполнения под влиянием большой дозы но-шпа является результатом глубокого падения САД, нарушающего корреляцию между изменениями концентрации  $H^+$  ЦСЖ и тонусом мозговых сосудов.

В серии опытов, проведенных в условиях гиперкапнии, также имело место нарушение корреляции между сдвигами рН ЦСЖ и кровоснабжением мозга. На рис. 3 приводятся результаты одного из таких опытов с введением но-шпа в дозе 0,5 мг/кг при  $pCO_2$  крови, равном 58 мм рт. ст. Из рис. 3 видно, что до введения препарата САД находится в пределах 100 мм рт. ст., рН и  $pCO_2$  в ЦСЖ соответственно равны 7,27 и 16 мм рт. ст. В артериальной крови вследствие высокого  $pCO_2$  обнаруживается отчетливый сдвиг рН в сторону ацидоза. Вслед за введением но-шпа наступает умеренное понижение САД. При этом, как видно из рис. 3,  $pCO_2$  в ЦСЖ значительно возрастает (до 30 мм рт. ст.), а концентра-

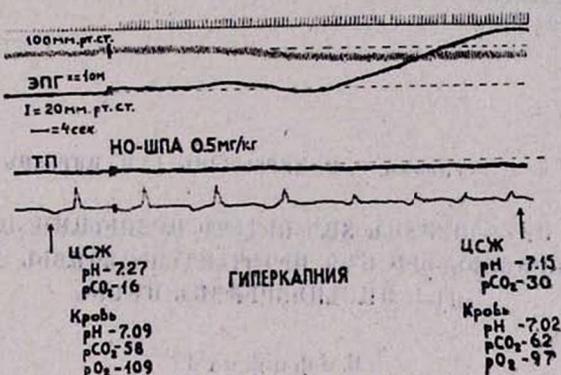


Рис. 3. Влияние но-шпа (0,5 мг/кг) на кровоснабжение головного мозга и кислотно-щелочное равновесие ЦСЖ и артериальной крови в условиях гиперкапнии. Обозначения сверху вниз: отметка времени, артериальное давление; электроплетизмограмма; термограмма; дыхание. Стрелками указаны моменты взятия проб крови и ЦСЖ, а также инъекция препарата.

ция  $H^+$  увеличивается на 32%. В артериальной крови обнаруживается некоторое увеличение  $pCO_2$  и уменьшение рН и  $pO_2$ . Принято считать, что указанные изменения в ЦСЖ и крови должны способствовать усилению кровоснабжения головного мозга. Между тем, как видно из рис. 3, происходит отчетливое его уменьшение, что находит свое выражение в снижении уровня внутричерепного кровенаполнения (полярность электроплетизмограммы обратная в отличие от других показателей) и уменьшении объемной скорости мозгового кровотока, регистрируемой термопарным методом, чего не было обнаружено в опытах, выполненных в условиях нормокапнии.

Рядом авторов [7, 8] установлено, что в условиях гиперкапнии вследствие нарушения ауторегуляции мозговой кровотока пассивно следует за изменениями артериального давления. Следовательно, можно считать, что уменьшение кровоснабжения головного мозга под влиянием но-шпа в условиях гиперкапнии является результатом срыва ауторегуляции с появлением пассивной зависимости кровоснабжения мозга от артериального давления независимо от сдвигов рН ЦСЖ.

Таким образом, в эффектах но-шпа на мозговое кровообращение, по-видимому, значительная роль принадлежит изменениям концентрации  $H^+$  ЦСЖ.

При срыве ауторегуляционной способности сосудов мозга нарушается корреляция между рН ЦСЖ и мозговым кровоснабжением и устанавливается пассивная зависимость кровотока от САД, проявляющаяся в уменьшении внутричерепного кровенаполнения и скорости кровотока даже при умеренном падении САД.

Полученные данные позволяют допустить активное участие  $H^+$  ЦСЖ в механизме действия но-шпа на мозговые сосуды.

Кафедра фармакологии  
Ереванского медицинского  
института

Поступила 29/V 1975 г.

Ս. Հ. ՄԻՐԶՅԱՆ, Է. Ս. ԳԱԲՐԻԵԼՅԱՆ, Է. Ա. ԱՄՐՈՅԱՆ

ՆՈՇՊԱՅԻ ԱԶԳԻՑՈՒԹՅԱՆ ՏԱԿ ՈՒՂԵՂԻ ԱՐՅՈՒՆԱՄԱՏԱԿԱՐԱՐՄԱՆ  
ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՄԵՋ ՈՒՂԵՂ-ՈՂՆՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ՀԵՂՈՒԿԻ  
ՐԻ-Ի ՄԱՍՆԱԿՑՈՒԹՅԱՆ ՄԱՍԻՆ

### Ա մ փ ո փ ու մ

Կատոնների վրա սուր փորձերի պայմաններում բացահայտված է, որ նո-շպան ուղեղի արյունամատակարարման տեղաշարժերը առաջացնում է ուղեղ-ողնուղեղային հեղուկի ջրածնային իոնների փոփոխությունների շրջանորհիվ: Ջրածնային իոնների խտության բարձրացման դեպքում մեծանում է արյունամատակարարումը, իսկ իջեցման դեպքում՝ թշնամ:

Օրգանիզմի համար արտակարգ իրավիճակներում խախտվում է նկարագրված համահարաբերակցությունը և նո-շպայի ներգործությունը ուղեղային արյան շրջանառության վրա գերազանցապես պայմանավորվում է զարկերակային ճնշման առանձնահատկությունով, անկախ ջրածնային իոնների փոփոխությունների բնույթից:

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мирзоян С. А., Габриелян Э. С., Амроян Э. А. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1972, 7, стр. 60.

2. Москаленко Ю. Е. Динамика кровенаполнения головного мозга в норме и при гравитационных нагрузках. Л., 1967.
3. Agnoli A., Bozzao L., Nardini M., Battistini N., Fleschi C. In: Pharmakologie der lokalen Gehirndurchblutung. Symp. in Bonn, 1969, 215.
4. Betz E., Kozak R. Pflügers Arch. ges. Physiology, 1967, 293, 56.
5. Cooper R. Med. Electron. Biol. Engng., 1963, 1, 3, 529.
6. Gabriellan E. S., Amroyan E. A. Abstracts of V Internat. congress on Pharmacology, 1972, San Francisco, 75.
7. Haggendal E., Johansson B. Acta physiol. scand., 1965, 66, 258, 27.
8. Harper A. M. Acta neurol. scand., 1965, suppl, 14, 41, 94.
9. Harper A. M., Glass H. I. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 1965, 28, 449.
10. Kety S. S., Schmidt C. F. J. Clin. Invest., 1948, 27, 484.
11. Paulson O. B. La Revue de Medecine Clinique, 1973, 44, 2911.