ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XV, № 5, 1975

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 612.13:615.22

Э. С. СЕКОЯН, О. П. СОЦКИЙ

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ГАНГЛИОЗИДОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА И БЫКА, НА ЦЕРЕБРАЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Представлены данные сравнительного изучения влияния на мозговое кровообращение ганглиозидов, выделенных из серого вещества головного мозга человека и быка. Полученные результаты свидетельствуют, что по способности повышать сопротивление мозговых сосудов к току крови ганглиозиды, выделенные из мозга человека, превосходят бычьи. Человеческие ганглиозиды более выраженно уменьшают объемную скорость локального мозгового кровотока, угнетают биоэлектрическую активность коры, снижают уровень системного артериального давления. Данные тонкослойной хроматографии на силикагеле указывают на наличие гетерогенности фракционного состава исследуемых ганглиозидов.

За последние годы в связи с успехами нейрохимии, в особенности функциональной биохимии головного мозга, все большее внимание исследователей привлекают гликолипиды, в частности, ганглиозиды, структура молекулы которых связана исключительно с мембранными образованиями [18, 20, 21, 26].

С помощью биохимических и гистохимических исследований установлено, что ганглиозиды, локализуясь в соматических, дендритных, аксональных и синаптических образованиях [12, 14, 15, 17, 23], наряду с пластической функцией, принимают участие в генерировании и проведении нервных импульсов в центральных синапсах [9, 19].

Указанные свойства ганглиозидов представляют определенный интерес, поскольку в настоящее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что ряд эндогенных физиологически активных веществ, обнаруживаемых в мозговой ткани, наряду с нейроактивностью обладает вазоактивностью в отношении сосудов мозга.

Так, исследованиями С. А. Мирзояна и сотр. [5, 6] показано, что гамма-аминомасляная кислота, которой в настоящее время приписывается роль тормозного медиатора в ЦНС млекопитающих, оказывает выраженное действие на церебральное кровообращение. Вазоактивность в отношении мозговых сосудов обнаружена также у глутаминовой, аспарагиновой кислот и глицина [2].

В этой связи не исключалось, что, наряду с участием в обмене и функциональной деятельности ЦНС, ганглиозиды могут обладать определенными эффектами в отношении церебральных сосудов.

Полученные нами данные подтвердили правомерность такого предположения. Удалось показать, что ганглиозиды, выделенные из серого вещества головного мозга людей, погибших от несчастных случаев, об-

наруживают вазоактивность в отношении церебральных сосудов, что находит свое выражение в вазоконстрикции сосудов мозга, снижении объемной скорости локального церебрального кровотока и уменьшении внутричерепного кровенаполнения [7, 8].

Задачей настоящего исследования явилось сравнительное изучение влияния на мозговое кровообращение ганглиозидов, выделенных из мозга человека и быка. Необходимость проведения подобных опытов диктовалась тем, что, согласно современным представлениям, ганглиозиды мозга млекопитающих характеризуются значительной гетерогенностью как фракционного состава, так и удельного веса отдельных фракций [1, 22, 24, 25].

Эксперименты проведены на 36 кошках, наркотизированных внутрибрюшинным введением уретана. Измерение сопротивления мозговых сосудов осуществлялось методом стабилизированной аутоперфузии мозга через внутренние челюстные артерии [3]. Объемная скорость локального мозгового кровотока определялась с помощью микротермистров, подсоединенных к мостовой схеме [13], и термопарной методикой [4]. Одновременно с измерением скорости кровотока регистрировались следующие показатели: артериальное давление (электроманометрически), дыхание (с помощью фотоэлектрического датчика), $ЭК_0Г$ (теменной области коры) и ЭКГ (11-е отв.).

Исследованию подверглись ганглиозиды, выделенные по методу Богоча [11] из серого вещества головного мозга людей (погибших от несчастных случаев) и мозга быка. Препарат очищали двухкратной кристаллизацией в 96% этаноле. О чистоте ганглиозидов судили по данным определения содержания фосфора и результатам тонкослойной хроматографии на силикагеле [10].

Фракционный состав ганглиозидов, выделенных из мозга человека и быка, сравнивался путем их разделения методом тонкослойной хроматографии на силикагеле в системе: хлороформ-метанол-2,5 N NH_4OH (65:35:8). На полученных хроматограммах пятна выявлялись с помощью окраски парами йода.

Полученные данные свидетельствуют, что в условиях стабилизированной аутоперфузии головного мозга кошки при постоянном притоке крови, когда мозговое кровообращение не связано с системным давлением и колебания перфузионного давления отражают изменения тонуса мозговых сосудов, внутрикаротидное введение исследуемых ганглиозидов сопровождается однотипной реакцией сосудов—вазоконстрикцией.

Обращает на себя внимание, что, несмотря на однонаправленность действия человеческих и бычьих ганглиозидов, они обнаруживают определенные различия как в отношении силы, так и продолжительности эффекта. Так, ганглиозиды, выделенные из мозга человека, проявляют вазоактивность в отношении церебральных сосудов уже в дозе 100 *мкг/кг*, что выражается в повышении перфузионного давления на $33{,}4 \pm 0{,}7\%$ без существенных сдвигов со стороны артериального давления и дыхания.

Результаты опытов по изучению влияния ганглиозидов, выделенных из мозга быка, свидетельствуют, что в отличие от человеческих ганглиозидов они в указанной дозе практически лишены действия на сопротивление церебральных сосудов. Повышение перфузионного давления при выделении 100 *мкг/кг* бычьих ганглиозидов колеблется в пределах 2—4% и носит крайне непостоянный характер. Не наблюдается каких-либо изменений также со стороны системного артериального давления и дыхания.

При внутрикаротидном введении в дозе 200 *мкг/кг* человеческие ганглиозиды повышают сопротивление мозговых сосудов на 40,0± 0,58%, а бычьи лишь на 18,2±2,1%. Существенно, что в указанной дозе человеческие ганглиозиды во всех без исключения опытах снижают уровень артериального давления и угнетают дыхание, что с меньшим постоянством и выраженностью отмечается при введении ганглиозидов, выделенных из мозга быка.

Более убедительные данные получены при сопоставлении эффектов, полученных при введении более высоких доз исследуемых ганглиозидов. Обнаружено, что внутрикаротидное введение 500 *мкг/кг* человеческих ганглиозидов сопровождается повышением сопротивления церебральных сосудов на 53,5±1,4% с одновременным снижением уровня артериального давления на 19,5±0,7%. В той же дозе ганглиозиды, выделенные из головного мозга быка, увеличивают резистентность сосудов мозга на 20,8±3,2% и снижают артериальное давление на 8,7±0,2% (рис. 1).

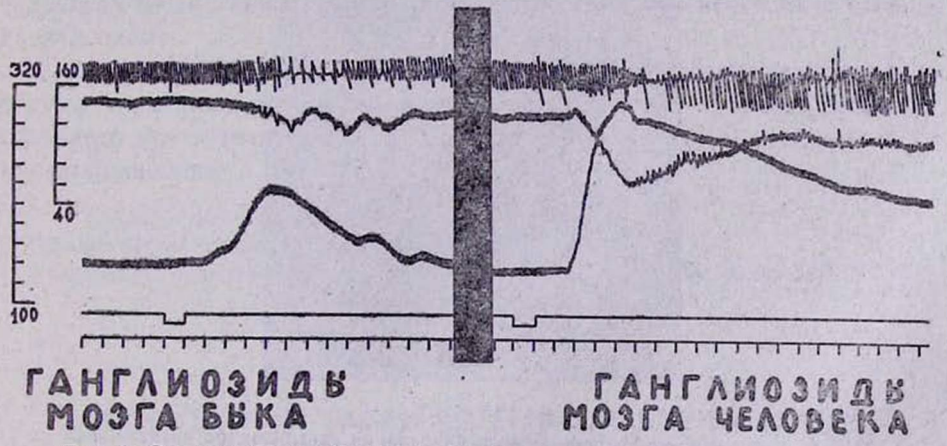

Рис. 1. Сравнительное действие ганглиозидов, выделенных из мозга человека и быка, на сопротивление церебральных сосудов. Сверху вниз: дыхание, артериальное давление, резистограмма, отметка введения препаратов, отметка времени (10 *сек*).

Таким образом, в опытах с резистографией удалось показать, что по способности повышать сопротивление мозговых сосудов к току крови ганглиозиды, выделенные из мозга человека, превосходят бычьи.

В аспекте дальнейшего анализа сравнительного действия исследуемых ганглиозидов на мозговое кровообращение была проведена серия опытов с изучением их влияния на кровоснабжение головного мозга. С

этой целью производилось определение объемной скорости локального мозгового кровотока теменной области коры.

Полученные данные свидетельствуют, что внутривенное введение ганглиозидов, выделенных из мозга человека, уже в дозе 1—3 *мг/кг* сопровождается снижением объемной скорости локального мозгового кровотока, между тем как в указанной дозе бычьи ганглиозиды воздействия на кровоснабжение коры не оказывают.

В дозе 5 *мг/кг* внутривенно человеческие ганглиозиды выраженно снижают скорость кровотока, угнетают биоэлектрическую активность коры, снижают уровень артериального давления, вызывают брадикардию, угнетают дыхание вплоть до его кратковременной остановки. Элек-

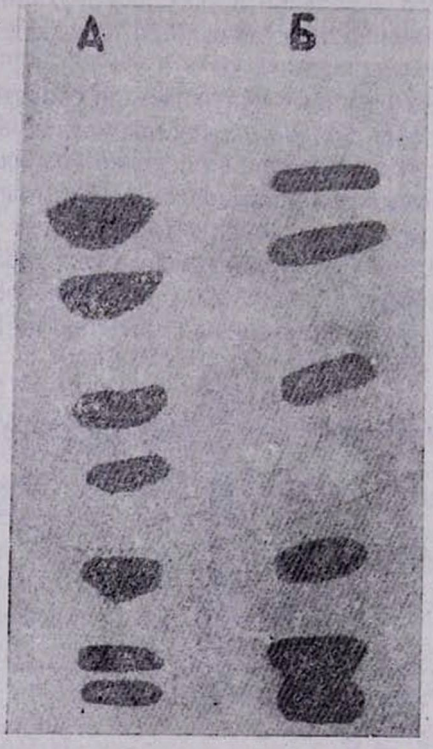

Рис. 2. Данные хроматографического разделения ганглиозидов, выделенных из головного мозга человека и быка. А—человеческие ганглиозиды, Б—бычьи ганглиозиды (тонкослойная хроматография на силикагеле марки КСК в системе хлороформ-метанол-2, 5N NH_4OH, 65:35:8).

трокардиографически обнаруживаются выраженное угнетение атриовентрикулярной проводимости, нарушение коронарного кровообращения в виде отрицательного, а затем гигантского зубца Т, смещение сегмента ST выше изоэлектрической линии.

Обращает на себя внимание, что аналогичное по степени снижение объемной скорости локального мозгового кровотока (сравнивались эффекты, полученные на одном и том же животном) наблюдались при

внутривенном введении более высоких доз бычьих ганглиозидов (8—10 *мг/кг*). Интересно, что в этих же дозах человеческие ганглиозиды исключительно выраженно уменьшают кровоснабжение коры; наблюдается угнетение фоновой активности коры, артериальное давление снижается, достигая 50—60 *мм* рт. ст. Отмечается кратковременная остановка дыхания (1—3 *мин*), выраженное нарушение коронарного кровообращения, в отдельных случаях асистолия.

Следовательно, результаты опытов с изучением влияния исследуемых ганглиозидов на объемную скорость локального мозгового кровотока подтверждают данные резистографии, свидетельствуя о том, что по степени вазоактивности в отношении церебральных сосудов человеческие ганглиозиды превосходят бычьи.

С целью выявления возможных причин подобного различия в степени вазоактивности исследуемых ганглиозидов был изучен их фракционный состав. Данные тонкослойной хроматографии на силикагеле свидетельствуют, что между человеческими и бычьими ганглиозидами имеются определенные различия. Как видно из представленной хроматограммы (рис. 2), в используемой системе растворителей удалось получить 7 фракций ганглиозидов, выделенных из головного мозга человека, и 6 фракций ганглиозидов, выделенных из мозга быка.

Обращает на себя внимание, что, помимо различий в количестве фракций, исследуемые ганглиозиды отличаются также величиной отдельных фракций и интенсивностью их окраски, что является свидетельством гетерогенности фракционного состава человеческих и бычьих ганглиозидов.

Именно этим, по всей вероятности, может быть объяснимо различие в степени вазоактивности ганглиозидов, выделенных из серого вещества головного мозга человека и быка, на исследуемые параметры мозгового кровообращения.

Кафедра фармакологии
и Кафедра общей и клинической химии
Ереванского медицинского института

Поступила 25/XII 1974 г.

Է. Ս. ՍԵԿՈՅԱՆ, Օ. Պ. ՍՈՑԿԻ

ՄԱՐԴՈՒ ԵՎ ՑՈՒԼԻ ԳԼԽՈՒՂԵՂԻՑ ԱՆՋԱՏՎԱԾ ԳԱՆԳԼԻՈԶԻԴՆԵՐԻ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՒՂԵՂԻ ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

Ուլեթյանով անզգայացված 36 կատուների մոտ ուսումնասիրված է մարդու (դժբախտ պատահարից մահացած) և ցուլի գլխուղեղի գորշ նյութից անջատված գանգլիոզիդների համեմատական ազդեցությունը ուղեղի արյան շրջանառության վրա։ Ռեզիստոգրաֆիայի փորձերը ցույց են տվել, որ մարդու ուղեղից անջատված գանգլիոզիդները ավելի ուժեղ են բարձրացնում ուղեղի

անոթների լարվածությունը, քան ցուլինը։ Նրանք անհամեմատ ավելի ուժեղ են քշացնում օշախային արյան հոսքի ծավալային արագությունը, ընկճում կեղևի բիոէլեկտրական ակտիվությունը և իջեցնում զարկերակային ճնշումը։ Սիլիկագելի վրա նրբաշերտ քրոմատոգրաֆիկ եղանակով կատարված փորձերից պարզաբանված է, որ ուսումնասիրված գանգլիոլիտիկները տարբերվում են նաև իրենց բաղադրությամբ։

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аврова Н. В.* В сб.: Труды V Всесоюзной конференции по нейрохимии. Тбилиси, 1970, стр. 249.
2. *Акопян В. П.* Материалы XXII научной сессии Ермединститута. Ереван, 1971, стр. 101.
3. *Блинова А. М., Маршак М. Е.* Материалы к симп.: Физиологические механизмы мозгового кровообращения. Л., 1963, стр. 2.
4. *Маршак М. Е.* Бюлл. эксперим. биологии и медицины, 1957, 43, 1, стр. 121.
5. *Мирзоян С. А., Акопян В. П.* В сб.: Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы. Л., 1964, стр. 44.
6. *Мирзоян С. А., Акопян В. П.* Фармакология и токсикология, 1967, 5, стр. 572.
7. *Мирзоян С. А., Мхеян Э. Е., Секоян Э. С., Соцкий О. П.* ДАН СССР, 1971, т. 201, 2, стр. 507.
8. *Мирзоян С. А., Мхеян Э. Е., Секоян Э. С., Соцкий О. П.* ДАН СССР, 1971, т. 201, 1, стр. 228.
9. *Прохорова М. И.* В сб.: Нервная система, в. 8. М., 1967, стр. 31.
10. *Прохорова М. И., Тупикова З. И.* Большой практикум по углеводному и липидному обмену. Л., 1965.
11. *Bogoch S.* Nature, 1961, 190, 4771, 152.
12. *Burton R., Horward R. E.* a. all. Biochim. Biophys. Acta, 1964, 84, 441.
13. *Cooper P.* Med. Electron. Biol. Eng., 1963, 1, 3, 529.
14. *Derry D. M., Wolfe L. S.* Science, 1967, 158, 1450.
15. *Eichberg J. Jr., Whittaker V. P., Dawson R. M. C.* Biochem. J., 1964, 92, 91.
16. *Halaris A. H., Jatzkewitz.* Acta Neuropathol., 1969, 13, 2, 157.
17. *Hess H. H., Rold E.* J. Biol. Chem., 1964, 239, 3215.
18. *Lapetina E. G., Soto E. F., de Robertis E.* Biochim. et Biophys. Acta, 1967, 135, 33.
19. *Mc Jlwain H., J. Lipid* Res. 1964, 5, 145.
20. *Seminario L. M., Hren N., Gomes C. F.* J. Neurochem., 1963, 11, 197.
21. *Soto E. F., Seminario L. M.* a. all. J. Neurochem., 1966, 13, 989.
22. *Svennerholm L.* Biochemistry, 1970, 18, 201.
23. *Tamai X. S., Matsukawa S., Satake M.* J. Biochem., 1971, 69, 235.
24. *Tettamanti G., Bertona L., Gualandi V., Zambotti V.* Inst. del dombardo di Science e lettere. Rendiconti, 1965, 99, 161.
25. *Tettamanti G., Zambotti V.* First Intern. Meet. of the Intern. Soc. for Neurochem. Strasbourg, 1967, 198.
26. *Wiegandt H.* J. Neurochem., 1967, 14, 671.