

Р. С. БЕКЯН

ВЛИЯНИЕ ЭУФИЛЛИНА, ТЕОФИЛЛИНА И ПАПАВЕРИНА НА  
НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АЗОТИСТОГО ОБМЕНА МОЗГА  
КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВАХ  
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Установлено, что односторонняя перевязка общей сонной артерии у крыс влечет за собой увеличение содержания свободного аммиака в мозговой ткани без существенных изменений содержания глутамина и амидных групп белков. Введение эуфиллина способствует устранению избыточного содержания аммиака, действие теофиллина в этом направлении проявляется слабее, а папаверин не влияет на изучаемые показатели азотистого обмена.

Несмотря на определенные успехи в вопросах профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных с сосудистыми поражениями головного мозга, терапия цереброваскулярных расстройств продолжает оставаться исключительно сложной, а арсенал фармакологических средств, способных обеспечивать стойкое улучшение мозгового кровообращения, ограниченным.

Известно, что особенности сосудистой системы головного мозга обеспечивают широкие возможности коллатерального кровообращения, проявление колоссальной компенсаторной возможности, однако основу этой «надежности» следует усматривать не только в ангиоархитектонике мозга, но и в уникальной нейрохимической организации самого мозга. С. А. Мирзояном [11] было выдвинуто положение о том, что специфические субстраты мозга, наделенные сложными нейрофизиологическими функциями, могут в определенной степени обнаруживать и вазомоторное действие в отношении мозговых сосудов. В частности, С. А. Мирзояном и В. П. Аюпяном [8—11] впервые показано участие системы ГАМК в регуляции и компенсации мозгового кровообращения.

Указанные факты дают возможность пересмотреть некоторые положения относительно регуляции гемодинамики в мозге и механизмов действия фармакологических средств на мозговое кровообращение. В этой связи обращают на себя внимание производные ксантина и, в частности, эуфиллин, эффективность которого при острых нарушениях мозгового кровообращения подчеркивается многочисленными исследователями. Между тем механизм действия последнего на мозговое кровообращение в настоящее время трактуется неоднозначно.

Эксперименты с использованием методики проточных диатермических часов [23] показали, что эуфиллин устраняет спазм мозговых сосудов

и улучшает мозговой кровоток. Согласно данным Л. А. Усова и сотр. [13, 14], внутрикратидное введение эуфиллина кошкам влечет за собой расширение мозговых сосудов и увеличение мозгового кровотока, причем указанное действие проявляется и в условиях ограничения мозгового кровотока.

Многочисленными клиническими исследованиями [1, 15, 17, 21, 22] выявлено, что введение эуфиллина особенно эффективно в течение первого часа инсульта. По данным Б. С. Виленского [3], введение эуфиллина в комбинации с противоотечными и противогипоксическими средствами позволяло чаще и быстрее выводить больных из комы, чем использование других лекарств. Наряду с этим в некоторых исследованиях [18], выполненных с помощью количественного измерения мозгового кровотока, выявлено повышение тонуса церебральных сосудов и уменьшение мозгового кровотока под воздействием эуфиллина.

На сужение мозговых сосудов после внутривенного введения эуфиллина, по данным реоэнцефалографии, указывают Е. Н. Козлова и Дженкнер [7, 19]. В. М. Бергинер и сотр. [2], основываясь на экспериментах с открытым черепным окном, обнаружили двухфазное действие эуфиллина на сосуды поверхности мозга, отмечая в первой фазе расширение, а во второй—сужение.

Представленные работы освещают лишь одну сторону вопроса, а именно участие сосудистого компонента в эффектах эуфиллина на мозговое кровообращение. Между тем не исключается возможность, что в основе действия эуфиллина на кровоснабжение головного мозга лежат изменения отдельных звеньев цепи биохимических реакций нервной ткани и путем вмешательства в интимные метаболические процессы он способствует регулированию основных физиологических функций нервной системы, тем самым приспособлявая кровоток к возникшему стрессовому состоянию.

Известно, что одной из характерных особенностей обменных процессов мозга является участие в них низкомолекулярных физиологически активных веществ, к числу которых следует отнести систему глутаминовой кислоты, при этом уровень свободного аммиака рассматривается как тонкий биохимический показатель функциональной активности нервной системы [4—6]. Указанное положение нашло известное подтверждение и дальнейшее развитие для различных функциональных состояний нервной системы. Имеются указания, что ионы аммония стимулируют поглощение кислорода мозговыми срезами [16]. Как соединение, способное изменять внутриклеточный рН, аммиак выполняет регуляторную функцию, необходимую для поддержания физиологической активности мозга. Строго функциональное значение аммиака для нервной деятельности подтверждается также его выраженным токсическим влиянием, на что впервые указали в своих исследованиях И. П. Павлов и М. В. Ненцкий.

Вышеприведенные данные побудили к проведению экспериментов с целью изучения влияния эуфиллина на некоторые компоненты азо-

тистого обмена мозга в условиях экспериментального нарушения мозгового кровообращения. В сравнительном аспекте изучались теofilлин и папаверин.

### Материал и методика

Опыты проводились на белых крысах. Экспериментальное нарушение кровообращения вызывалось односторонней перевязкой общей сонной артерии. Через сутки от начала ишемии животным внутривенно вводились эуфиллин и теofilлин в дозе 24 мг/кг и папаверин 3 мг/кг. Через 15—20 мин после введения препаратов животных замораживали в жидком азоте. Головной мозг извлекали и растирали в ступке в среде жидкого азота до тонкого порошка. Навески полученного порошка гомогенизировали в 10% растворе ТХУ и центрифугировали. Свободный аммиак и глутамин в надосадочной жидкости определяли методом микродиффузионной перегонки Зелигсона [24] в модификации А. И. Силаковой и сотр. [12]. В осадке определяли легкогидролизуемые амидные группы белков после 10 мин и трудногидролизуемые—после 2-часового гидролиза в 1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Количество аммиака, глутамина и амидных групп белков выражали в мг% на влажный вес ткани.

Таблица 1

Влияние эуфиллина, теofilлина и папаверина на содержание аммиака (мг%) в головном мозге крыс при экспериментальном нарушении мозгового кровообращения

Показатели	Условия опыта				
	контроль	перевязка сонной артерии	эуфиллин 24 мг/кг	теofilлин 24 мг/кг	папаверин 3 мг/кг
Аммиак	0,59±0,02	1,2±0,04	0,62±0,01	0,78±0,03	1,1±0,08
п	35	17	15	15	12
Р		<0,001	<0,001	<0,001	

Примечание. п — число опытов.

Как видно из табл. 1, у интактных крыс содержание аммиака составляет 0,59 мг%, что согласуется с литературными данными [4, 5]. При экспериментальном нарушении мозгового кровообращения содержание аммиака по сравнению с исходным уровнем возрастает более чем на 50%. Идентичные изменения в содержании аммиака приведены в литературных данных, согласно которым ишемия мозга, вызванная перевязкой сонной артерии или другими методами, вызывает сложный комплекс нарушений биохимических процессов мозговой ткани, в частности подавление активности ключевых ферментов гликолиза, падение содержания АТФ, выраженное увеличение количества аммиака [21]. Уже однократное введение эуфиллина в этих условиях ведет к значительному понижению содержания избыточного аммиака в моз-

говой ткани до 0,62 мг%. Обращает внимание, что папаверин, которому, по современным представлениям, приписывается миотропное действие на сосудистую систему, в указанных условиях не влияет на содержание свободного аммиака в мозговой ткани. При этом, несмотря на однонаправленное действие эуфиллина и теофиллина, эффект теофиллина на устранение избытка аммиака при нарушении кровоснабжения мозга выражен слабее.

### Результаты и обсуждение

На основании полученных данных можно заключить, что одной из характерных особенностей действия эуфиллина является выраженное влияние на содержание аммиака в мозговой ткани и при нарушении кровоснабжения мозга это действие можно охарактеризовать как защитное, при котором устраняются избыточные концентрации ионов аммония.

В следующей серии опытов изучалось участие возможных источников и устранителей аммиака в обнаруживаемых эффектах эуфиллина. Учитывая, что в зависимости от направленности метаболизма нервной ткани источники, продуцирующие аммиак, могут функционировать, как и его устранители, в тех же условиях эксперимента, мы изучали динамику количественных сдвигов глутамин под влиянием эуфиллина. Полученные данные показали, что при односторонней перевязке сонной артерии наблюдается некоторое снижение содержания глутамин по сравнению с контрольным уровнем (табл. 2). Введение эуфиллина

Таблица 2

Влияние эуфиллина на содержание глутамин и амидных групп белков мозга при экспериментальном нарушении мозгового кровообращения (в мг%)

Показатели	Условия опыта		
	контроль	перевязка сонной артерии	эуфиллин, 24 мг/кг
Глутамин	4,0±0,14 (15)	3,1±0,15 (15)	3,3±0,13 (15)
Легкогидролизуемые амидные группы белков	19,8±0,17 (10)	19,4±0,10 (10)	19,5±0,16 (10)
Трудногидролизуемые амидные группы белков	44,9±0,21 (10)	44,6±0,14 (10)	44,6±0,13 (10)

при этом сопровождается незначительным изменением уровня глутамин. Так, содержание глутамин несколько повышается, но не достигает контрольного уровня, свидетельствуя о том, что, по-видимому, степень участия глутамин в аммиакустраняющем эффекте эуфиллина незначительна.

Исходя из того, что одним из пусковых факторов цикла биохимических реакций, сопряженных с образованием аммиака, является де-

замидирование белков мозга, а устранение достигшего пороговой концентрации аммиака реализуется, помимо других механизмов, путем амидирования свободной глутаминовой кислоты и карбоксильных групп белков мозга, мы изучали степень амидирования белков мозга при его ишемии. Как следует из результатов опытов, в условиях нарушения кровоснабжения мозга наблюдается статистически недостоверное изменение амидных групп белков мозга по сравнению с контрольным уровнем. Эуфиллин в указанных условиях не оказывает влияния на изучаемые показатели, что дает основание думать о незначительной роли амидных групп белков в реализации эффектов эуфиллина в отношении избыточного аммиака.

Анализируя полученные данные, можно заключить, что, несмотря на отсутствие определенной корреляции между изучаемыми эффектами эуфиллина и изменением содержания глутамин и амидных групп белков, одной из характерных особенностей действия эуфиллина в отличие от папаверина и теофиллина является регулирование содержания свободного аммиака мозга на уровне, необходимом для поддержания основных физиологических функций нервной системы, что является, как известно, одним из факторов, обеспечивающих механизм компенсации сосудистой системы мозга при нарушениях мозгового кровообращения.

Кафедра фармакологии Ереванского  
медицинского института

Поступила 4/IV 1977 г.

Ռ. Ս. ԲԵՅՅԱՆ

ԷՆԻՖԻԼԻՆԻ, ԹԵՈՖԻԼԻՆԻ ԵՎ ՊԱՊԱՎԵՐԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ  
ԱՌՆՆՏՆԵՐԻ ՈՒՂԵՂԻ ԱԶՈՏԱՅԻՆ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՈՐՈՇ  
ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՎՐԱ, ՈՒՂԵՂԻ ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ  
ԷՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԿԱՆ ԱԽՏԱՀԱՐՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Փորձերի արդյունքները վկայում են, որ առնետների ընդհանուր քնա-  
յին զարկերակի միակողմանի կապումը բերում է գլխուղեղում ազատ ամո-  
նիակի քանակի մեծացման, առանց գլուտամինի և սպիրտակոլոցների խըմ-  
բերի պարունակության որոշակի փոփոխությունների:

Էուֆիլինի ներարկումը նպաստում է ամոնիակի ավելցուկի հեռաց-  
մանը, մինչդեռ թեոֆիլինի նույնատիպ ազդեցությունը արտահայտվում է  
ավելի նվազ, իսկ պապավերինը զուրկ է նման կարգի ներգործությունից:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аносов Н. Н., Виленский Б. С. В кн.: Ишемический инсульт. Л., 1963.
2. Бергинер В. М. В кн.: Эуфиллин в лечении острой закрытой черепно-мозговой травмы. Кишинев, 1970.
3. Виленский Б. С., Мойборода Л. А. VI съезд невропатологов и психиатров СССР. М., 1975, стр. 37.

4. Владимирова Е. А. Физиол. журн СССР, 1960, 46, 11, стр. 1373.
5. Владимирова Е. А. ДАН СССР, 1954, 95, стр. 905.
6. Владимирова Е. А. Тр. Ин-та физиол. АН СССР, 1956, 5, стр. 440.
7. Козлова Е. Н. Клини. мед., 1966, 9, стр. 48.
8. Мирзоян С. А., Акопян В. П. В сб.: Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы. Л., 1964, стр. 44.
9. Мирзоян С. А., Акопян В. П. Фармакология и токсикология, 1967, 5, стр. 572.
10. Мирзоян С. А., Акопян В. П. ДАН СССР, 1974, 214, стр. 465.
11. Мирзоян С. А. Влияние биологически активных компонентов мозга на мозговое кровообращение (актовая речь). Ереван, 1974.
12. Силакова А. И., Труш Г. Л., Являкова А. Вopr. мед. химии, 1962, 8, стр. 538.
13. Усов Л. А., Волошина Э. И., Сахарова С. А. В сб.: Стимуляторы центральной нервной системы, вып. 2. Томск, 1968, стр. 70.
14. Усов Л. А. Автореф. докт. дисс. Томск, 1971.
15. Шмидт Е. В. В кн.: Современное состояние основных разделов невропатологии. М., 1961, стр. 5.
16. Core M. B. R. and McIlwain H. J. *Physiol.*, 117, 471, 1952.
17. Geismar P., Marguadsen J., Sylwest J. *Acta neurol. scand.*, 1976, 54, 2, 173.
18. Gottstein U., Bernmeter A., Sebening H., Stelner K. *Med. Klin.*, 1961, 37, 1589.
19. Jenkner F. L. *Rheoencephalography*. Springfield, 1962.
20. Meinzer F. *Chin. Wschr.*, 1955, 33, 1101.
21. McKhann G. M., Tower D. B. *Amer. J. Physiol.*, 1961, 200, 420.
22. Quandt J., Jutlich H. *Die zerebralen Durchblutungsstörungen des Erwachsenenalters*. Berlin, 1959, 618.
23. Schimert G. *Deutsch. med. Wschr.*, 1951, 91, 212.
24. Sellgson D., Sellgson H. I. *Lab. Clin. Med.*, 1951, 38, 324.