

УДК 612.451.013

Э. С. СЕКОЯН

ВЛИЯНИЕ ГАНГЛИОЗИДОВ НА СОДЕРЖАНИЕ
КАТЕХОЛАМИНОВ В РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУРАХ МОЗГА, ИХ
ЗАХВАТ МИОКАРДОМ И ЭКСКРЕЦИЮ С МОЧОЙ

В опытах на крысах установлено, что внутрибрюшинное введение ганглиозидов сопровождается уменьшением в различных структурах мозга (кора, гипоталамус), миокарде и надпочечниках содержания катехоламинов. Выявлено, что ганглиозиды обнаруживают способность угнетать захват норадреналина миокардом. Показано, что интраперитонеальное введение ганглиозидов влечет за собой увеличение экскреции катехоламинов (адреналин, норадреналин) с мочой.

Состоятельность выдвинутого нами представления [4] о возможном участии гликолипидов в расстройствах церебральной гемодинамики продемонстрирована результатами экспериментального изучения влияния последних на различные параметры мозгового кровообращения [2, 3], а также данными исследования количественного содержания гликолипидов в крови больных с нарушениями мозгового кровообращения [5]. Одновременно выявлено, что цереброваскулярные эффекты гликолипидов сопровождаются определенными изменениями химизма нервной ткани, свидетельствующими о возникновении циркуляторной гипоксии мозга [6].

Предметом настоящего сообщения являются данные изучения влияния ганглиозидов на содержание адреналина и норадреналина в различных структурах головного мозга. Допускалось, что при введении ганглиозидов развитие относительной недостаточности мозгового кровообращения может привести к определенным сдвигам со стороны баланса катехоламинов в мозговой ткани, способствуя тем самым изменению функциональной активности центрального моноаминэргического звена регуляции мозгового кровотока [1].

Методика исследований

Опыты проведены на белых беспородных крысах. Животные подвергались декапитации, после чего в холодных условиях извлекался мозг и брались пробы из серого вещества коры больших полушарий и гипоталамуса. Ганглиозиды выделялись из серого вещества головного мозга людей, погибших от несчастных случаев, по методу Богоча [14]. О чистоте полученной суммарной фракции ганглиозидов судили по данным тонкослойной хроматографии на силикагеле марки КСК [10].

Препарат подвергали двукратной перекристаллизации в 96% этаноле. Дифференциальное определение количественного содержания адреналина и норадреналина производилось с помощью спектрофлуориметрического метода Берглера и сотр. [12]. В качестве адсорбента использовали окись алюминия, обработанную по Брокману. Стандартами служили препараты адреналина и норадреналина фирмы «Sigma chemicals». Флюоресценцию в пробах измеряли на флюоресцентном спектрофотометре фирмы «Hitachi» (MPF-2A). Одновременно производилось изучение содержания указанных моноаминов в миокарде, надпочечниках белых крыс и их суточной экскреции с мочой.

Результаты и их обсуждение

Полученные данные свидетельствуют, что через 45 мин после интраперитонеального введения животным ганглиозидов в дозе 5 мг/кг в гипоталамусе обнаруживается статистически достоверное снижение содержания норадреналина. Что касается адреналина, то количество последнего в гипоталамусе не только не уменьшается, а даже несколько растет, хотя указанный сдвиг статистически незначим. В коре головного мозга при введении ганглиозидов содержание норадреналина вновь понижается без существенных изменений со стороны уровня адреналина (табл. 1).

Таблица 1

Влияние интраперитонеального введения человеческих ганглиозидов в дозе 5 мг/кг на содержание катехоламинов в головном мозгу, миокарде и надпочечниках белых крыс

Условия опыта	Гипоталамус		Кора		Миокард		Надпочечники	
	НА	А	НА	А	НА	А	НА	А
Контроль	0,915± 0,03 (28)	0,038± 0,002 (19)	0,104± 0,008 (29)	0,005± 0,0006 (22)	0,687± 0,02 (38)	0,051± 0,03 (33)	20,8± 0,87 (16)	52,45± 2,69 (15)
Опыт	0,703± 0,03 (18) P<0,001	0,046± 0,005 (12) P>0,05	0,072± 0,005 (17) P<0,05	0,0043± 0,001 (13) P>0,05	0,471± 0,03 (18) P<0,001	0,130± 0,05 (18) P>0,05	17,04± 1,22 (16) P<0,05	41,7± 3,28 (15) P<0,05

Обозначения: НА—норадреналин, А—адреналин (в мкг/г влажной ткани)

У указанных животных, наряду с изменением содержания катехоламинов в мозгу, обнаруживаются количественные изменения их уровня в миокарде в виде снижения количества норадреналина и некоторого увеличения (статистически недостоверного) содержания адреналина. Несколько иная картина выявлена со стороны надпочечников, где после интраперитонеального введения ганглиозидов в дозе 5 мг/кг статистически достоверно падает уровень как норадреналина, так и адреналина (табл. 1).

Таким образом, становится очевидным, что введение ганглиозидов влечет за собой уменьшение содержания норадреналина в различных структурах мозга. Объяснение данного феномена достаточно сложно, хотя можно думать, что в данном случае изменение химизма мозговой ткани является производным от гемоциркуляторных расстройств. Данное предположение основано также на литературных данных, указывающих, что при различных стрессорных состояниях, в том числе и при циркуляторной гипоксии, в мозговой ткани уменьшается содержание норадреналина и серотонина [15].

Анализируя возможные механизмы влияния ганглиозидов на содержание катехоламинов в миокарде, можно было допустить, что обнаруживаемое при введении ганглиозидов уменьшение количества норадреналина является результатом угнетения его биосинтеза, поскольку показана способность ганглиозидов угнетать процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях [8]. Однако имеются основания полагать (особенно учитывая, что ганглиозиды являются высокомолекулярными соединениями), что ганглиозиды, будучи структурными компонентами плазматических мембран и обнаруживая с ними большое сходство, могут оказывать воздействие на уровне мембранных структур. В связи с этим преследовалась цель изучить влияние ганглиозидов на процессы захвата катехоламинов симпатическими нервными окончаниями.

Известно, что интенсивность захвата норадреналина находится в прямой зависимости от степени адренергической иннервации органов [18] и содержания эндогенного норадреналина [19], при этом особенно хорошо изучены вопросы кинетики захвата норадреналина миокардом [17].

Полученные данные показали, что у интактных белых крыс содержание норадреналина в миокарде составляет $0,607 \pm 0,05$ мкг/г. Через 30 мин после интраперитонеального введения норадреналина в дозе 10 мкг/кг в миокарде подопытных животных уровень норадреналина достигает $0,959 \pm 0,04$ мкг/г, т. е. статистически достоверно превосходит содержание последнего, определяемое в контроле. Указанный факт может быть объяснен как результат захвата миокардом норадреналина.

Обращает на себя внимание, что предварительное интраперитонеальное введение крысам ганглиозидов в дозе 5 мг/кг в определенной степени способствует уменьшению захвата миокардом экзогенного норадреналина. Так, в гомогенатах миокарда животных, которым были предварительно (за 45 мин) введены ганглиозиды, интраперитонеальная инъекция норадреналина сопровождается увеличением количества последнего в миокарде лишь до $0,745 \pm 0,02$ мкг/г. Способность ганглиозидов предупреждать захват норадреналина миокардом обнаруживается и при обратной постановке опыта, т. е. когда ганглиозиды вводились после инъекции норадреналина. Подсчеты показали,

что при этом содержание норадреналина в миокарде также ниже, чем у контрольных животных, получивших лишь норадреналин (табл. 2).

Таблица 2

Влияние интраперитонеального введения ганглиозидов (5 мг/кг)
на захват норадреналина миокардом

Период исследования	Содержание норадреналина в миокарде (в мкг/г)		
Контроль	0,607±0,05	(8)	—
Через 30 мин после введения НА в дозе 10 мкг/кг	0,959±0,04	(10)	P<0,05
То же через 45 мин после введения ганглиозидов в дозе 5 мг/кг	0,745±0,02	(8)	P<0,05
Введение ганглиозидов (5 мг/кг) через 30 мин после инъекции норадреналина	0,812±0,06	(8)	P<0,05

Исходя из полученных данных, можно допустить, что ганглиозиды уменьшают содержание норадреналина в миокарде не путем прямого действия на биосинтез или процессы депонирования последнего, а преимущественно на механизм обратного захвата. В нашу задачу не входило детальное изучение вопросов, касающихся того, на какой вид захвата действуют ганглиозиды—нейрональный или экстранейрональный, однако на основании существующих представлений можно считать, что точкой приложения действия ганглиозидов является главным образом нейрональный захват катехоламинов.

В настоящее время считают, что транспорт норадреналина через нейрональную мембрану постганглионарных симпатических окончаний осуществляется с помощью переносчиков [13], имеющих липидную природу и обеспечивающих переход катехоламинов из водной фазы в гидрофобную [16]. Высокое сродство ганглиозидов с нейрональными мембранами, наличие в их структуре гидрофильной и липофильной частей, а также их участие в мембранных транспортных процессах дают основание считать, что ганглиозиды могут оказывать влияние на нейрональный захват катехоламинов. С другой стороны, известно, что строфантин, являющийся ингибитором $K^+ - Na^+ - АТФ$ -азы, блокирует нейрональный захват катехоламинов [11], между тем имеются данные, свидетельствующие о способности ганглиозидов угнетать, особенно в высоких дозах, активность $K^+ - Na^+ - АТФ$ -азы [6], что и может явиться одним из возможных путей воздействия последних на процессы нейронального захвата катехоламинов.

Итак, становится очевидным, что введение животным ганглиозидов влечет за собой уменьшение содержания катехоламинов, и в особенности норадреналина, в различных структурах мозга, миокарде и надпочечниках, одновременно способствуя угнетению захвата норадреналина миокардом. В связи с этим представляло интерес изучение эффектов ганглиозидов на экскрецию катехоламинов. Предварительно, после определения у крыс суточной экскреции последних, живот-

ным двукратно с интервалом в 12 часов внутрибрюшинно вводились ганглиозиды в дозе 5 мг/кг.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что суточная экскреция норадреналина с мочой у белых крыс, составляя в контроле $1,79 \pm 0,242$ мкг/24 ч., после введения ганглиозидов достигает $2,47 \pm 0,04$ мкг/24 ч., при этом количество экскретируемого адреналина увеличивается в меньшей степени (табл. 3).

Таблица 3
Влияние интраперитонеального введения ганглиозидов (5 мг/кг)
на суточную экскрецию катехоламинов с мочой

Условия опыта	Содержание катехоламинов в мкг/24 ч.			
Контроль	А	$0,087 \pm 0,005$	(12)	—
	НА	$1,79 \pm 0,242$	(12)	—
Опыт	А	$0,120 \pm 0,005$	(10)	$P < 0,05$
	НА	$2,47 \pm 0,04$	(10)	$P < 0,05$

Полученные данные относительно способности ганглиозидов уменьшать содержание норадреналина в различных структурах головного мозга крыс в совокупности с результатами проведенных нами ранее исследований других биохимических показателей мозговой ткани (общая активность ЛДГ и ее изоферментный спектр, окислительное фосфорилирование и др.) являются значительным подспорьем в трактовке проявлений цереброваскулярной активности ганглиозидов и обусловленных ими изменений метаболизма мозга. Одновременно удалось показать, что ганглиозиды обнаруживают способность угнетать захват миокардом (по-видимому, нейрональный) катехоламинов, что может иметь определенное значение для выяснения механизмов выявленного ранее [7] кардиотропного действия ганглиозидов.

Кафедра фармакологии
Ереванского медицинского института

Поступила 23/VI 1977 г.

Է. Ս. ՍԵԿՅԱՆ

ԳԱՆԳԼԻՈԶԻԴՆԵՐԻ ՆԵՐԳՈՐԾՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՒՂԵՂԻ ՏԱՐԲԵՐ
ԳՈՅԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐՈՒՄ ԿԱՏԵԽՈԼԱՄԻՆՆԵՐԻ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՒԹՅԱՆ,
ՄԻՈԿԱՐԴԻ ԿՈՂՄԻՑ ՆՐԱՆՑ ԿԱՆՄԱՆ ԵՎ ՄԵԶՈՎ ԱՐՏԱԶԱՄՄԱՆ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Առնետների վրա կատարված փորձերով բացահայտված է, որ զանգված-
զիդների ներդրողային ներմուծումը ուղեկցվում է կատեխոլամինների
պարունակության նվազմամբ գլխուղեղի տարբեր գոյացություններում (կե-
ղև, հիպոթալամոս), միոկարդում, մակերիկամներում: Պարզված է, որ զանգ-
լիդզիդները ընկճում են նորադրենալինի կլանումը միոկարդի կողմից: Գանգ-

լիոզիդների ներարկման պայմաններում կատեխոլամինների (ադրենալին, նորադրենալին) արտադատումը մեղով մեծանում է:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мейер Дж. С., Отт Э. О. и др. Физиологич. журнал СССР, 1975, 61, 10, стр. 1518.
2. Мирзоян С. А., Мхоян Э. Е., Секоян Э. С., Соцкий О. П. ДАН СССР, 1971, 201, 2, стр. 507.
3. Мирзоян С. А., Мхоян Э. Е., Секоян Э. С., Соцкий О. П. ДАН СССР, 1974, 214, 1, стр. 228.
4. Мирзоян С. А., Мхоян Э. Е., Секоян Э. С., Соцкий О. П. и др. Тезисы IV Всесоюзного съезда фармакологов. Л., 1976, стр. 139.
5. Мирзоян С. А., Мхоян Э. Е., Секоян Э. С., Соцкий О. П. и др. Биологический журнал Армении, 1973, 26, 9, стр. 76.
6. Мирзоян С. А., Мхоян Э. Е., Секоян Э. С., Григорян Э. Х. В сб.: Клинические и экспериментальные исследования расстройств мозгового и коронарного кровообращения. Ереван, 1976, стр. 3.
7. Мхоян Э. Е. Труды Ереванского мед.института, 1965, 14, стр. 167.
8. Мхоян Э. Е., Соцкий О. П. Вопросы биохимии мозга, 1970, 6, стр. 219.
9. Мхоян Э. Е., Соцкий О. П. ДАН АрмССР (в печати).
10. Прохорова М. И., Тупикова З. И. Большой практикум по углеводному и липидному обмену. Л., 1965.
11. Bertl F., Shore P. Biochem. Pharmac., 1967, 16, 12, 2271.
12. Bertler A., Carlsson A. et al Kungl. fysiogr. sällsk. Lund. förh., 1958, 28, 121.
13. Bogdanski D., Tissari A., Brodie B. Life Sci., 1968, 7, 1, 419.
14. Bogoch S. Nature, 1961, 190, 4771, 152.
15. Calvert D., Lum B. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1968, 159, 1, 47.
16. Forby B. Molec. Pharmac., 1968, 4, 3, 288.
17. Iversen L. In: Adrenergic neurotransmission, Ciba Found. Symposium, Churchill LTD, London, 1968, 44.
18. Kopin I., Cordon E., Horst W. Biochem. Pharmac., 1965, 14, 5, 753.
19. Whitby et al. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1961, 32, 2, 193.