

УДК 612.825.1+612.13

Э. А. АМРОЯН, С. Г. НАЛБАНДЯН, М. Г. КАНЕЦЯН

## ЭФФЕКТЫ АПОМОРФИНА НА ЛОКАЛЬНЫЙ МОЗГОВОЙ КРОВОТОК И АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ У КОШЕК И ИХ ИЗМЕНЕНИЕ ПРИ ИНГИБИРОВАНИИ БИОСИНТЕЗА ПРОСТАГЛАНДИНОВ

В опытах на наркотизированных кошках вычлена способность индометацина ингибировать увеличение локального мозгового кровотока, вызванное апоморфином. Эффект последнего на системное артериальное давление ингибировался в значительно меньшей степени. Обсуждается возможность участия простагландинов в механизме реализации эффектов возбуждения допаминергических систем в мозге.

Как известно, моноамины (допамин, 5-НТ и др.), не обладая способностью проникать через ГЭБ, обнаруживают лишь минимальное влияние на мозговой кровоток даже при внутрикратидном введении [13, 15]. Влияние моноаминов на калибр больших артерий мозга с вовлечением участия  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов сосудов детально изучено *in vitro* и *in vivo* [5, 12].

В последние годы обнаружено наличие пресинаптических ингибиторных допаминергических рецепторов в адренергических окончаниях, активация которых экзогенным допамином уменьшает выход меченного норадреналина, вызванный электрической стимуляцией нерва [6, 8]. Предполагается, что указанные допаминергические рецепторы, расположенные на поверхности адренергических нервных окончаний, отличаются от пресинаптических  $\alpha$ -рецепторов, участвующих в механизме регуляции секреции медиаторного норадреналина, и в некоторых условиях выступают в роли модуляторов адренергической трансмиссии [17]. По данным Morales-Olivas с соавт. [16], допамин может увеличивать чувствительность адренергических рецепторов к норадреналину.

Согласно другой гипотезе, простагландины (ПГ) могут явиться модуляторами эндогенного механизма регуляции секреции медиаторного норадреналина при стимуляции симпатических нервов, осуществляющегося по принципу отрицательной обратной связи [7, 19]. Точный механизм участия ПГ в контроле секреции адренергического медиатора и связь ПГ с пресинаптическим  $\alpha$ -рецептором продолжают оставаться предметом оживленной дискуссии.

Вышеизложенное диктовало необходимость исследования возможных взаимоотношений между двумя регуляторными механизмами, участвующими в адренергической трансмиссии,— допамином и ПГ, что и явилось предметом настоящей работы.

Наличие связи между допамином и ПГ отмечается в работах Collier и соавт. [3—4], обнаруживших увеличение биосинтеза ПГ в гомогенатах мозга кроликов в ответ на введение стимулятора допаминаргических рецепторов—апоморфина. Для возбуждения допаминаргических рецепторов нами также был применен апоморфин, который в отличие от допамина способен проникать через ГЭБ и может отражать сравнительную специфичность допаминаргических рецепторов [14—15].

### Методика исследования

Опыты проведены на 10 кошках, наркотизированных нембуталом (25 мг/кг внутривенно), переведенных на искусственную вентиляцию легких (смесь закиси азота с кислородом) и обездвиженных листеноном (5 мг/кг в/в каждые 30 мин). Количественная регистрация локального мозгового кровотока в коре проводилась методом клиренса водорода [1]. Синхронно регистрировалось артериальное давление в бедренной артерии через катетер, соединенный с датчиком ЕМТ-35 и усилителем ЕМТ-31 (Elema—Schonander). Запись осуществлялась на самописце Watanabe—Multicorder. Одновременно при помощи микро-системы крови (Radiometer) измеряли рН,  $P_{CO_2}$  и  $P_{O_2}$  артериальной крови с целью проверки и коррекции кислотно-щелочного состояния организма.

Растворы апоморфина (0,1 мг/кг) и индометацина (Sigma, 0,2 мг/кг<sup>-1</sup> мин) вводились в/в, последний—с помощью перфузионного шприца Hugo Sachs Elektronik.

После получения контрольных данных регистрировался эффект апоморфина на локальный мозговой кровоток и системное артериальное давление через 30 мин после его инъекции (время, необходимое для получения пика эффекта), затем начиналась инфузия ингибитора биосинтеза ПГ индометацина (для полной блокады биосинтеза ПГ необходимо по крайней мере 30 мин), а по истечении 30 мин после начала инфузии повторно регистрировались эффекты апоморфина.

Статистическую обработку полученных данных проводили при сравнении опытных данных с контрольными при помощи критерия Фишера—Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Как видно из таблицы, в/в введение апоморфина вызывает статистически значимое увеличение локального мозгового кровотока (на 51,4%) по сравнению с контролем на фоне незначительного понижения  $P_{CO_2}$ , что свидетельствует о том, что увеличение мозгового кровотока

является прямым эффектом апоморфина, не связанным с  $\text{CO}_2$ . Одновременно наблюдается значительное снижение системного артериального давления (на 33,3%;  $P < 0,05$ ). Изменения со стороны рН и  $\text{P}_{\text{O}_2}$  артериальной крови незначительны.

Блокирование биосинтеза ПГ индометацином, как видно из таблицы, приводит к ингибированию эффекта апоморфина на локальный мозговой кровоток. Влияние апоморфина на артериальное давление ингибируется в значительно меньшей степени.

Несмотря на важную роль допамина в функционировании ЦНС в условиях нормы и патологии, интимные механизмы влияния внутримозговых допаминергических систем на мозговое кровообращение все еще недостаточно выяснены. О несомненном участии допамина в вазомоторных реакциях мозга свидетельствует предположение о существовании в нем специфических допаминергических рецепторов [6, 14]. Кроме того, имеются патологоанатомические наблюдения с обнаружением тотального опустошения запасов допамина в мозге погибших от инсульта людей, связываемого с ингибированием биосинтеза допамина вследствие недостатка кислорода при ишемии мозга [2, 9].

Таблица

Влияние апоморфина на локальный мозговой кровоток и системное артериальное давление у кошек до и в условиях ингибирования биосинтеза простагландинов индометацином

Процедура / Показатели	Контроль	Апоморфин, 0,1 мг/кг, в/в	Индометацин, 0,2 мг/кг <sup>-1</sup> / мин <sup>-1</sup> , в/в	Апоморфин, 0,1 мг/кг, в/в
САД	138±14,73	92,0±11,60 $P < 0,05$	146,0±26,60	136,0±24,91
МКТ	96,48±7,09	146,1±15,84 $P < 0,05$	71,5±13,39	71,88±11,02
рН	7,234±0,03	7,264±0,02	7,189±0,03	7,170±0,02
$\text{P}_{\text{CO}_2}$	27,32±2,81	26,90±2,85	30,22±2,54	28,66±3,88
$\text{P}_{\text{O}_2}$	96,55±10,50	114,6±9,81	111,2±9,50	113,0±9,30

Примечание. САД—системное артериальное давление в мм рт. ст.; МКТ—локальный мозговой кровоток в мл/100 г/мин; остальные показатели—в мм рт. ст.

Обнаруженный в наших опытах факт увеличения локального мозгового кровотока под влиянием апоморфина совпадает с полученными другими исследователями данными [18]. Mc. Culloch и Harper [15] считают, что в механизме увеличения локального мозгового кровотока под влиянием апоморфина первичным является стимуляция метаболизма мозга, а вторичным — расширение его сосудов. В качестве подтверждения приводятся данные о том, что допамин и апоморфин обладают способностью стимулировать аденилциклазу *in vitro* [11], приводя к повышению продукции цАМФ.

Как известно, у пациентов, длительное время получавших L-ДОРА, т. е. при наличии многократного увеличения количества допамина в плазме или в адренергических нервных окончаниях, по сравнению с физиологическим уровнем наблюдается гипотензия [6]. Обнаруженное в наших опытах снижение артериального давления под влиянием апоморфина можно представить следующим образом. По-видимому, при наличии физиологических концентраций допамина ингибиторные допаминергические рецепторы не вовлекаются в эндогенно регулируемый механизм секреции медиаторного норадреналина. В условиях возбуждения допаминергических рецепторов апоморфином уровень допамина резко повышается, что приводит к активации пресинаптических  $\alpha$ -рецепторов и ингибированию секреции норадреналина.

Вышеуказанные эффекты апоморфина, как показали наши опыты, ингибировались в условиях блокады биосинтеза ПГ индометацином. Отсутствие увеличения мозгового кровотока от апоморфина в условиях воздействия индометацина можно представить следующим образом. Как уже отмечено, стимуляция допаминергических рецепторов приводит к увеличению биосинтеза ПГ в мозге [3—4], что, в свою очередь, должно было бы вызвать ингибирование секреции норадреналина [7]. Следовательно, инъекция апоморфина до блокады биосинтеза ПГ в конечном счете приводила к уменьшению секреции норадреналина как посредством допаминового, так и простагландинового механизмов антагонизма с норадреналином. В условиях ингибирования биосинтеза ПГ простагландиновый механизм ограничения секреции медиаторного норадреналина исключается. Последний выделяется, по-видимому, в большем, чем до индометацина, количестве, что и обуславливает уменьшение мозгового кровотока по сравнению с контрольной величиной. Отсутствие эффекта увеличения мозгового кровотока в ответ на введение апоморфина после инфузии индометацина свидетельствует о том, что ПГ играют решающую роль в реализации эффектов возбуждения допаминергических рецепторов как на мозговое кровообращение, так и, по-видимому, на метаболизм мозга. К сказанному следует добавить данные и о том, что ПГ типа Е обладают способностью ингибировать вызванный стимуляцией нерва выход допамин- $\beta$ -гидроксилазы [10].

Полученные данные, подтверждая правильность предположения Mc. Culloch, Harper [14—15] о том, что роль допаминергической системы в гомеостазе метаболизма мозга не очень значительна и самостоятельна по сравнению с центральными норадренергическими системами, еще раз свидетельствуют о значительной роли ПГ в регуляции мозгового кровообращения и, в частности, об их определенном участии в адренергической трансмиссии.

Проблемная лаборатория по фармакологии  
сердечно-сосудистой системы при кафедре  
фармакологии Ереванского медицинского института

Поступила 27/IV 1979 г.

ԱՊՈՄՈՐՖԻՆԻ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿԱՏՎԻ ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ ԱՐՅԱՆ  
ՀՈՍՔԻ ԵՎ ԶԱՐԿԵՐԱԿԱՅԻՆ ՃՆՇՄԱՆ ՎՐԱ ԵՎ ՆՐԱ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆԸ  
ՊՐՈՍՏԱԳԼԱՆԳԻՆԵՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶԻ ԱՐԳԵԼԱԿՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Անզգայացած կատունների վրա կատարված փորձերից ի հայտ է բերված ինդոմետացինի՝ գլխուղեղի արյան հոսքի ապոմորֆինով առաջացված մեծացման արգելակման ունակությունը: Վերջինիս ազդեցությունը զարկերակային ճնշման վրա անհամեմատ ավելի քիչ է արգելակվում: Քննարկվում է պրոստագլանդինների մասնակցության հնարավորությունը ուղեղի արյան շրջանառության վրա՝ դոպամիներգիկ համակարգերի ազդեցության մեխանիզմներում:

E. A. AMROYAN, S. G. NALBANDIAN, M. H. KANETSIAN

THE EFFECTS OF APOMORPHINE ON THE CEREBRAL BLOOD  
FLOW AND ARTERIAL BLOOD PRESSURE OF CATS AND ITS  
CHANGES DURING INHIBITION OF PROSTAGLANDINS'  
BIOSYNTHESIS

In the experiments on anesthetized cats it was revealed that indomethacine is able to inhibit the increase of local cerebral blood flow after apomorphine injection. The effect of apomorphine on the systemic arterial blood pressure was inhibited in lesser degree.

The possibility of participation of the prostaglandins in the mechanisms of brain dopaminergic systems stimulation was discussed.

ЖИТЕРАТУРА

1. Aukland K., Bower B. F. a. Berlner R. W. Circulation Res., 1964, 14, 164.
2. Bralet J., Beley A., Beley P. a. Bralet A. M. Abstr. 7-th International Congress of Pharmacology. Paris, 1978, 766.
3. Collier H. O., McDonald-Gibson W. J., Saeed S. A. Brit. J. Pharmacol., 1974, 52, 1, 116.
4. Collier H. O., McDonald-Gibson W. J., Saeed S. A. Adv. Prostaglandin Thromboxan Res., 1976, 1, 391.
5. Edvinsson L. a. Owman C. Circulation Res., 1974, 35, 835.
6. Enero M., Langer S. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1975, 289, 179.
7. Hedquist P. Brain Res., 1973, 62, 483.
8. Ilhan M. Abstr. 7-th International Congress of Pharmacology. Paris, 1978, 760.
9. Jellinger K., Riederer P. Abstr. 7-th International Congress of Pharmacology. Paris, 1978, 602.
10. Johnson D. G., Thoa N. B., Weinshtilbom R., Axelrod J. a. Kopin I. J. Proc Natl. Acad. Sci., 1971, 9, 2227.
11. Keabian J. W., Petzold G. L. a. Greengard P. Proc. Natl. Acad. Sci., 1972, 69, 2145.
12. Kuschinsky W. a. Wahl M. Circulation Res., 1975, 37, 168.
13. Lassen N. A. Circulation Res., 1974, 34, 749.

14. *Mc Culloch J. a. Harper A. M.* Cerebral Function, Metabolism a. Circulation, Eds. Ingvar D. H. a. Lassen N. A., Munksgaard, 1977, 100.
15. *Mc Culloch J. a. Harper A. M.* Amer. J. Physiol., 1977, 233 (2), H222.
16. *Morales-Oltvas F. J., Bedate H., Bello R., Rubio E.* Abstr. 7-th International Congress of Pharmacology. Paris, 1978, 778.
17. *Stjärne L.* Acta Physiol. Scand., 1973, 89, 278.
18. *Teasdale G. a. Mc Culloch J.* Cerebral Function, Metabolism a. Circulation, Eds. Ingvar D. H., a. Lassen N. A., Munksgaard, 1977, 98.
19. *Wennmalm A.* Acta Physiol. Scand., 1978, 102, 199.