

В. П. АКОПЯН

ОСОБЕННОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ИЗМЕНЕНИЯ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ МОЗГА ПОД ВЛИЯНИЕМ ГАМК В КОМБИНАЦИИ С НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТОЙ И НИКОТИНАМИДОМ

Проведены эксперименты с целью выяснения влияния ГАМК и ее сочетаний на мозговое кровообращение. Показано, что комбинация ГАМК с никотиновой кислотой и никотинамидом способствует повышению скорости кровотока в мозге кошек. В механизмах действия этих препаратов определенное значение имеют ГАМК-ергические рецепторы сосудов мозга, кислотно-щелочное состояние артериальной крови и спинномозговая жидкость.

Исследованиями последних лет установлена медиаторная роль гаммааминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе млекопитающих [8, 9]. Распределение ГАМК и ферментов ее обмена свидетельствует об их приуроченности к нервным структурам, связанным с процессами торможения [7].

Работами С. А. Мирзояна и соавт. [2—5] выявлено наличие ГАМК, ферментов ее образования и распада в тканях стенок мозговых артерий. Обнаружена способность ГАМК усиливать циркуляцию крови в мозге и ее участие в компенсации нарушенной мозговой гемодинамики.

Выраженная активность ГАМК в отношении внутричерепного кровообращения [2, 3] побудила нас приступить к поискам препаратов для усиления и удлинения ее эффектов. Среди исследованных соединений были сочетания ГАМК с другими аминокислотами и витаминами. Наиболее активными оказались сочетания ГАМК с никотиновой кислотой и никотинамидом.

Материал и методы исследования

Эксперименты проводились на 38 кошках под уретан-хлоралозным наркозом. Для количественного определения скорости мозгового кровотока применяли методику водородного клиренса [6]. Одновременно с изменением мозгового кровотока определяли кислотно-щелочное состояние (КЩС) артериальной крови и спинномозговой жидкости (СМЖ). Для выявления участия адренергических механизмов дейст-

вия сочетанных препаратов на кровообращение проводили серии опытов с изолированной перфузией центральной артерии уха кролика [11].

Результаты и обсуждение

Полученные данные свидетельствуют, что ГАМК и ее сочетания неодинаково влияют на количественные изменения скорости мозгового кровотока (табл. 1). Как показывают результаты опыта, после введения ГАМК кровоток в коре усиливается, а сопротивление мозговых сосудов снижается. Одновременно незначительно повышается артериальное P_{CO_2} . С целью выявления степени участия колебаний P_{CO_2} в изменении локального мозгового кровотока производилась коррекция путем соотнесения контрольной величины P_{CO_2} с помощью регрессивной кривой Nagrer [10]. После коррекции контрольная величина мозгового кровотока составляет 42,7 мл/100 г/мин, а после воздействия ГАМК она увеличивается на 10,8 мл/100 г/мин (25,3%).

Таблица 1
Влияние ГАМК на кровоток в коре мозга кошек

Время исследования	САД	МКТ	СМА	P_{CO_2}	pH	МКТ-К	СМА-К
Контроль	140	38,5	3,63	36	7,22	42,7	3,27
Введение ГАМК, 5 мг/кг	132	49,5	2,66	37	7,20	53,5	2,46
Через 5 мин после введения	140	44,7	3,13	37	7,21	48,3	2,89
Через 10 мин после введения	140	41,3	3,39	36,5	7,21	45,2	3,09

Обозначения. САД—среднее артериальное давление в мм рт. ст.; МКТ—мозговой кровоток в мл/100 г/мин; СМА—сопротивление мозговых артерий в мм рт. ст./мл/100 г/мин; МКТ-К—мозговой кровоток—коррекция; СМА-К—сопротивление мозговых артерий—коррекция.

На основании полученных данных можно утверждать, что усиление кровотока является результатом понижения сопротивления сосудов мозга, следовательно, ГАМК способствует усилению скорости кровотока в коре мозга с одновременным незначительным повышением артериального P_{CO_2} .

Статистические данные опытов показывают, что в контроле артериальное давление составляет $140 \pm 6,1$ мм рт. ст., кровоток в коре— $41,2 \pm 2,2$ мл/100 г/мин. Сразу после введения ГАМК (5 мг/кг) кровоток в коре мозга заметно усиливается, доходя до $49,2 \pm 3,2$ мл/100 г/мин (19,5%, $P < 0,02$). При этом обнаруживается также статистически значимое понижение сопротивления мозговых сосудов и среднего артериального давления. Повышение P_{CO_2} артериальной крови не достоверно. Можно допустить, что усиление кровотока под влиянием ГАМК, в первую очередь, связано с понижением цереброваскулярного сопротивления.

Сдвиги в уровне коркового кровотока более выражены при комбинации ГАМК с никотиновой кислотой (табл. 2).

Как показывает результат опыта (табл. 2), после внутрикаротидного введения препаратов локальный корковый кровоток увеличивается на 40,4%, а цереброваскулярное сопротивление уменьшается на 35,2%. Одновременно на 12 мм рт. ст. понижается среднее артериальное давление (8,6%). Наблюдается некоторое повышение уровня Pco_2 артериальной крови. Через 5 мин после воздействия препаратов величина коркового кровотока несколько уменьшается, но все же превышает исходную величину на 20,8%. Спустя 10 мин среднее артериальное давление восстанавливается до исходных величин, а усиление скорости кровотока продолжается. При этом сопротивление сосудов находится на заметно низком (по сравнению с исходным) уровне. Артериальное Pco_2 составляет 40 мм рт. ст., следовательно, усиление кровотока полностью обусловлено понижением цереброваскулярного сопротивления. Улучшение кровоснабжения мозга и понижение сопротивления сосудов в значительной степени продолжается и на 20-й минуте при контрольных величинах среднего артериального давления и Pco_2 крови.

Таблица 2

Влияние ГАМК с никотиновой кислотой на кровоток в коре мозга

Время исследования	САД	МКТ	СМА	Pco_2	pH	МКТ-К	СМА-К
Контроль	140	38,8	3,61	39	7,26	39,8	3,52
Введение ГАМК+никотиновая кислота по 5 мг/кг	128	54,5	2,31	42	7,22	51,9	2,46
Через 5 мин после введения	135	49,3	2,74	41	7,24	48,1	2,8
Через 10 мин после введения	140	44,9	3,12	40	7,25	44,9	3,12
Через 20 мин после введения	140	42,8	3,27	39	7,26	43,9	3,19

Обозначения те же, что в табл. 2.

Введение препаратов сопровождается и значительным повышением концентрации водородных ионов в артериальной крови, которое на первой минуте составляет 9,1% (от 55 до 60 наномоль/л), а в последующем постепенно снижается. Эти данные свидетельствуют о том, что изменение концентрации H^+ в артериальной крови не играет существенной роли в изучаемых гемодинамических сдвигах.

Обобщенные результаты статистической обработки опытов показывают, что среднее артериальное давление в контроле составляет $142 \pm 7,2$ мм рт. ст., корковый кровоток— $38,3 \pm 2,5$ мл/100 г/мин, сопротивление сосудов мозга— $3,9 \pm 0,31$ мм рт. ст./мл/100 г/мин, артериальное Pco_2 — $37,5 \pm 3,6$ мм рт. ст. Сразу после внутрикаротидного введения ГАМК с никотиновой кислотой (по 5 мг/кг) среднее артериальное давление понижается, составляя $130 \pm 6,5$ мм рт. ст. ($P < 0,05$). Корковый мозговой кровоток увеличивается до $52,2 \pm 3,1$ мл/100 г/мин ($P <$

0,002, 36,3%) в результате снижения сопротивления сосудов мозга до $2,6 \pm 0,22$ мм рт. ст./мл/100 г/мин (33,3%, $P < 0,002$). Отмечается статистически незначимое повышение напряжения CO_2 артериальной крови.

Особый интерес представляет тот факт, что сочетание ГАМК с никотиновой кислотой не только способствует выраженному усилению скорости кровотока, но и увеличивает продолжительность ее действия. На 20-й минуте наряду с исходными величинами среднего артериального давления и Pco_2 наблюдается усиление скорости кровотока на 5,7%.

Аналогичным влиянием обладает и сочетание ГАМК с никотинамидом. После введения ГАМК в комбинации с никотинамидом по 5 мг/кг наблюдается незначимое понижение среднего артериального давления с одновременным выраженным усилением коркового кровотока, достигающего до $48,9 \pm 2,8$ мл/100 г/мин ($P < 0,002$) и уменьшением сопротивления сосудов мозга до $3,19 \pm 0,23$ мм рт. ст./мл/100 г/мин ($P < 0,002$). Препараты обнаруживают способность также незначительно увеличивает напряжение артериальной CO_2 .

На 10-й минуте наблюдается некоторое восстановление скорости кровотока, которая, однако, остается выше контрольных величин на 28,1% (от $35,5 \pm 0,9$ до $45,5 \pm 3,5$ мл/100 г/мин, $P < 0,02$). При этом сопротивление сосудов мозга становится ниже исходных величин на 17,3% (от $4,16 \pm 0,19$ до $3,19 \pm 0,23$ мм рт. ст./мл/100 г/мин, $P < 0,05$).

Таким образом, в многообразных действиях никотиновой кислоты и никотинамида особого внимания заслуживает их способность усиливать и удлинять действие ГАМК на мозговое кровообращение.

Результаты исследований дают основание заключить, что в осуществлении эффекта усиления кровоснабжения мозга под влиянием ГАМК и ее сочетаний определенную роль играют показатели КЩС артериальной крови и особенно СМЖ. Оказалось, что введение ГАМК, наряду с увеличением напряжения CO_2 артериальной крови, сопровождается уменьшением рН, увеличением концентрации бикарбонатов и тотальной углекислоты. Очевидно, ГАМК влияет на респираторный и метаболический компоненты КЩС артериальной крови. Важным является достоверное повышение концентрации водородных ионов в СМЖ на 2-й минуте после введения ГАМК [1].

Следовательно, можно считать, что в механизме усиления внутричерепного кровоснабжения под влиянием ГАМК и ее комбинаций определенную роль играет их способность повышать концентрацию водородных ионов в СМЖ и Pco_2 артериальной крови. В этом аспекте заслуживают внимания данные, согласно которым в саморегуляции мозгового кровообращения исключительно важное значение придается изменению напряжения CO_2 артериальной крови и концентрации водородных ионов в СМЖ [12—14].

Полученные нами данные показывают, что в механизмах осуществления эффектов ГАМК и ее комбинаций на мозговое кровообращение

определенную роль играют изменения КЩС артериальной крови и СМЖ [1]. Однако мы не отрицаем и существования других не менее важных факторов, на которые действуют указанные препараты.

Вышеуказанное подтверждается данными опытов, не выявивших четкого параллелизма между усилением кровоснабжения различных участков мозга и изменением КЩС артериальной крови и СМЖ. Кроме того, в опытах исследовалось влияние препаратов на локальный корковый кровоток методом водородного клиренса при пересчете количественных показателей к условиям нормокапнии ($P_{CO_2} = 40$ мм рт. ст.) [10].

Для выяснения участия симпатической нервной системы в механизмах действия ГАМК и ее комбинаций на кровоснабжение мозга проводились серии опытов в условиях двусторонней экстирпации верхних шейных симпатических узлов. Оказалось, что в этих условиях препараты сохраняют способность понижать тонус мозговых сосудов, однако выявляется значительное уменьшение их эффективности (в среднем на 12—20%). Эти факты указывают на то, что удаление верхних шейных симпатических узлов препятствует проявлению действия препаратов, следовательно, понижается чувствительность мозговых сосудов.

Становится очевидным, что в осуществлении эффектов ГАМК и ее комбинаций на мозговое кровообращение существенная роль принадлежит их воздействию на шейные симпатические узлы. Можно представить, что после выключения вазоконстрикторного механизма расширенные мозговые сосуды как реактивная модель гиперемии приводят к понижению чувствительности ГАМК-рецепторов сосудов на введение ГАМК и ее комбинаций.

Представленные данные показывают, что ГАМК и ее сочетания обнаруживают способность оказывать действие на многие звенья, участвующие в регулировании мозгового кровообращения, что позволяет предложить их для применения в клинической практике при нарушениях мозгового кровообращения.

Кафедра фармакологии
Ереванского медицинского института

Поступила 7/XII 1979 г.

Վ. Գ. ՀԱԿՈՐՅԱՆ

**ՈՒՂԵՂԻ ԱՐՅԱՆ ՄԱՏԱԿԱՐԱՐՄԱՆ ՏԵՂԱՇԱՐԺԵՐԻ
ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԳԱԿԹ-Ի ԵՎ ՆՐԱ ԿՈՄԲԻՆԱՑԻԱՆԵՐԻ
ՆԻԿՈՏԻՆԱԹԹՎԻ ԵՎ ՆԻԿՈՏԻՆԱՄԻԴԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՆԵՐՔՈ**

Հետազոտության արդյունքները վկայում են, որ գամմա-ամինակարապ-թթվի (ԳԱԿԹ) կոմբինացիաները նիկոտինաթթվի և նիկոտինամիդի հետ առաջ են բերում կատոնների մոտ ուղեղային արյան շրջանառության արտահայտված ուժեղացում: Գլխուղեղի արյունահոսքի քանակական շտապման հիմքում ըն-

կած է այդ դեղամիջոցների ազդեցությունը ուղեղային արյան շրջանառության կանոնավորման գործոնների վրա, որոնք կարևոր նշանակություն են ձեռք բերում նրանց հետագա կլինիկական օգտագործման համար:

V. P. HAKOPIAN

SPECIFIC QUANTITATIVE CEREBRAL BLOOD FLOW CHANGES UNDER THE INFLUENCE OF GABA AND ITS COMBINATIONS WITH NICOTINIC ACID AND NICOTINAMIDE

Research has shown that GABA in combination with nicotinic acid and nicotinamide induces marked increase in cerebral blood flow of the experimental animal.

These preparations have important regulating activity upon the cerebral blood flow regulatory factors, which induces quantitative increase in cerebral blood flow. Thus, GABA and its combinations must play an important role in clinical medicine.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Акопян В. П. Автореферат дисс. докт. Казань, 1977.
2. Мирзоян С. А., Акопян В. П. Мат. к симпозиуму: Роль ГАМК в деятельности нервной системы. Л., 1964, стр. 44.
3. Мирзоян С. А., Акопян В. П. Фармакол. и токсикол., 1967, 5, стр. 572.
4. Мирзоян С. А., Акопян В. П. ДАН СССР, 1974, 214, 2, стр. 465.
5. Мирзоян С. А., Акопян В. П. В кн.: Вопросы биохимии мозга, 1978, 13, стр. 279.
6. Aukland K., Bower B. F., Borlin H. W. Circulation Research, 1964, 14, 164.
7. Collins J. F., Hill R. G. Nature, 1974, 249, 845.
8. Curtis D. R., Johnson C. A. Ergeb. Physiol., 1974, 69, 97.
9. Csillik B. J. Neurol. Transm., 1974, p. 13.
10. Harper A. M. Acta Neurol. Scand., 1965, 14, 41, 94.
11. Gillespie J. S. J. Physiol. (London), 1966, 187, 22.
12. Kety S. S. The cerebral circulation. Handbook of Physiology. Sec. 1. Neurophysiology, 1960, 3, 1751.
13. Lassen N. A. Lancet, 1966, 2, 1113.
14. Reivich M. Amer. J. Physiology, 1964, 206, 1, 25.