

УДК 616.831.43—008.6

С. А. МИРЗОЯН, Э. С. СЕКОЯН, К. О. АВАНЕСЯН

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДИ- И ПОЛИАМИНОВ

Установлено, что ди- (путресцин, кадаверин) и полиамины (спермидин, спермин) при внутрикаротидном введении обнаруживают способность уменьшать сопротивление сосудов головного мозга кошек. Наиболее выраженным вазодилаторным действием в отношении мозговых сосудов обладает спермин, который одновременно значительно понижает уровень системного артериального давления. Исследуемые эндогенные полиамины не изменяют чувствительности мозговых сосудов к норадреналину.

Первым из полиаминов, обнаруженных в ЦНС млекопитающих, является спермин, выделенный из головного мозга крупного рогатого скота [7], а затем и человека [8]. В последующем было показано наличие и распределение путресцина, спермидина и спермина в различных структурах мозга животных [10, 16] и человека [11, 13], а также их присутствие в цереброспинальной жидкости [12]. В настоящее время установлено, что полиамины играют существенную роль в метаболизме и функции ЦНС.

Развивая нейрохимическую концепцию регуляции мозгового кровообращения [1], исследовали влияние ди- и полиаминов на церебральную гемодинамику. Указанный подход во многом диктовался и тем, что метаболизм полиаминов в мозговой ткани, в частности путресцина, тесно переплетается с функционированием системы ГАМК, принимающей непосредственное участие в ауторегуляции мозгового кровообращения [2].

Материал и методы

Эксперименты проведены на 34 кошках обоего пола массой 2,5—4 кг, анестезированных внутривенным введением нембутала (40 мг/кг). Измерение сопротивления (тонуса) мозговых сосудов проводили методом стабилизированной аутоперфузии [4]. Осмотическое нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) проводилось по способу, разработанному Rapoport [15] в модификации Picard [14], с помощью внутрикаротидного введения гипертонического раствора мочевины. Использовали ди- (путресцин, кадаверин) и полиамины (спермидин, спермин) фирмы «Sigma chemicals», а также кадаверин фирмы «Serva». Полученный материал подвергнут статистической обработке с оценкой достоверности по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В опытах со стабилизированной аутоперфузией головного мозга кошек через внутренние челюстные артерии установлено, что внутрикаротидное введение путресцина в дозе 6 мкм/кг не сопровождается существенными сдвигами со стороны сопротивления мозговых сосудов и системного артериального давления. Увеличение количества путресцина до 28 мкм/кг влечет за собой невыраженное понижение перфузионного давления, свидетельствующее о расслаблении стенок мозговых сосудов, на фоне отсутствия сдвигов со стороны артериального давления (таблица).

Известно, что предшественником путресцина и полиаминов является орнитин, образующийся, в свою очередь, из аргинина. Изучение цереброваскулярных эффектов указанных прекурзоров показало, что последние в дозе 14—28 мкм/кг и выше при интракаротидном введении не изменяют сопротивление мозговых сосудов и уровень системного артериального давления.

При изучении другого диамина—кадаверина установлено, что, в отличие от путресцина, уже в дозе 6 мкм/кг он интракаротидно понижает цереброваскулярную резистентность. Существенно, что развивающаяся при введении кадаверина дилатация мозговых сосудов обнаруживается в условиях отсутствия сдвигов со стороны артериального давления. Более отчетливое понижение сопротивления мозговых сосудов обнаруживается при внутрикаротидном введении кадаверина в дозе 28 мкг/кг, причем в этих случаях уже определяется депрессорная реакция со стороны артериального давления. Предшественник кадаверина—лизин как в эквиволярных, так и в более высоких дозах не изменяет тонус мозговых сосудов и уровень артериального давления.

За последние годы получены убедительные данные относительно влияния спермидина и спермина на метаболизм мозговой ткани, в частности на обмен нуклеиновых кислот. Одновременно установлено, что содержание полиаминов, и в особенности спермидина, в головном мозге человека значительно выше, чем путресцина. Так, если количество путресцина в париетальной коре составляет 0,03 мкм/г, то содержание спермина равняется 0,076 мкм/г, а уровень спермидина—0,39 мкм/г [5].

При изучении цереброваскулярных эффектов полиаминов показано, что более выраженным действием на мозговые сосуды обладает спермин, при интракаротидном введении которого, наряду с понижением сопротивления мозговых сосудов, отмечается выраженный и длительный гипотензивный эффект. По своему церебральному вазодилаторному действию спермидин занимает промежуточное положение между путресцином и кадаверином.

Таким образом, изучение влияния полиаминов на мозговые сосуды позволило выявить, что, несмотря на единство их происхождения в виде общего предшественника—орнитина, синтетазы, превращающей путресцин в спермидин, а последний в спермин (с использованием S-аденозилметионина в качестве донора пропиламина), указанные нейро-

химические компоненты отличаются по степени своей церебральной вазоактивности. По мере утяжеления молекулы указанных алифатических аминов и увеличения числа аминогрупп их способность оказывать вазодилаторное действие на мозговые сосуды возрастает, поскольку по степени церебральной вазоактивности исследованные полиамины располагаются следующим образом: спермин > спермидин > путресцин.

Таблица

Эффекты внутрикаротидного введения ди- и полиаминов на сопротивление мозговых сосудов и системное артериальное давление

Полиамины в мкг/кг	Понижение сопротивления мозговых сосудов в %	Понижение артериального давления в %
Путресцин, 28	$3,5 \pm 1,5$	—
Кадаверин, 28	$17,5 \pm 1,9^*$	$14,3 \pm 4,9^*$
Спермидин, 14	$6,4 \pm 1,8$	$7,8 \pm 0,3^*$
Спермин, 14	$24,9 \pm 4,3^*$	$45,5 \pm 7,3^*$

Примечание.* — $P < 0,05$; в остальных случаях сдвиги недостоверны.

Указанное обстоятельство привлекает к себе внимание и в связи с тем, что путресцин, являясь ключевым соединением в биосинтезе спермидина и спермина, одновременно расценивается в качестве одного из источников образования ГАМК в мозговой ткани. Показано, что путем взаимодействия путресцина с ацетил КоА и дальнейших превращений образуется N-ацетил ГАМК, а затем ГАМК [6]. Последняя, как и ее линейные и циклические метаболиты, а также образующийся непосредственно из путресцина пирролидон-2, обладает выраженным действием на мозговое кровообращение [3].

Следовательно, раскрываются новые звенья многоступенчатых нейрохимических реакций, способствующих образованию и превращению компонентов мозговой ткани, участвующих в функционировании сосудистой системы головного мозга, что является еще одним из экспериментальных доказательств состоятельности нейрохимической концепции регуляции мозгового кровообращения [1].

В плане анализа механизмов вазодилаторного действия ди- и полиаминов на мозговые сосуды исследовали влияние последних на чувствительность мозговых сосудов к норадреналину, поскольку не исключалось, что в реализации цереброваскулярных эффектов изучаемых соединений определенная роль может принадлежать их влиянию на аминергические системы стенок мозговых сосудов, в частности на адренорецепторы.

Полученные в указанной серии экспериментов данные свидетельствуют, что исследуемые полиамины в дозах, способствующих расслаблению стенок мозговых сосудов, не обнаруживают свойства изменять вазоконстрикторную реакцию мозговых сосудов, вызываемую норадреналином. Так, если в контроле внутрикаротидное введение норадрена-

лина в дозе 2 мг/кг сопровождается увеличением сопротивления мозговых сосудов на $26,4 \pm 6,7\%$, то в условиях введения спермина (14 мкм/кг) та же доза норадреналина вызывает повышение цереброваскулярной резистентности на $24,3 \pm 3,2\%$ ($P > 0,05$).

Другим экспериментальным подходом явилось изучение влияния норадреналина на цереброваскулярную резистентность в условиях ингибирования активности диаминооксидазы (ДАО), которая наряду с полиаминоксидазой принимает участие в метаболической деградации ди- и полиаминов [9]. Установлено [18], что изониазид в дозе 150 мг/кг интраперитонеально через 30 мин после введения практически полностью тормозит активность ДАО (субстрат—путресцин).

Полученные данные свидетельствуют, что спустя 30 мин после введения животным интраперитонеально изониазида (150 мг/кг) статистически достоверных изменений со стороны цереброваскулярных эффектов норадреналина не выявлено. Так, если в указанной серии при интراكотидном введении норадреналина в дозе 2 мг/кг сопротивление мозговых сосудов увеличивалось в контроле на $26,4 \pm 3,8\%$, то после ингибирования ДАО эта величина составляла $20,3 \pm 4,6\%$ ($P > 0,05$).

Хотя в настоящее время считают, что полиамины практически не проникают через ГЭБ и их нейротропные эффекты (повышение возбудимости, агрессия) проявляются лишь при непосредственном введении в желудочки мозга [17], тем не менее для изучения возможного наличия центрального компонента в механизмах действия ди- и полиаминов на мозговые сосуды мы изучали их эффекты на цереброваскулярную резистентность в условиях осмотического нарушения целостности ГЭБ путем интракаротидного введения 2М раствора мочевины. В указанных опытах исследовались эффекты путресцина (28 мкм/кг) и спермина (14 мкм/кг). Установлено, что церебральный вазодилаторный эффект указанных соединений при осмотическом нарушении целостности ГЭБ не изменяется.

Таким образом, нами установлено, что путресцин, спермидин и особенно спермин, локализирующиеся в значительных концентрациях в различных структурах головного мозга человека и животных, а также кадаверин обнаруживают вазоактивность в отношении мозговых сосудов, что проявляется в расслаблении их стенок.

Кафедра фармакологии Ереванского
медицинского института

Поступила 4/IV 1985 г.

Ս. Հ. ՄԻՐԶՈՅԱՆ, Է. Ս. ՍԵԿՈՅԱՆ, Կ. Հ. ԱՎԱՆԻՍՅԱՆ

ԴԻ-ԵՎ ՊՈԼԻԱՄԻՆՆԵՐԻ ՅԵՐԵՐԲՐՈՎԱՍԿՈՒՅԱՐ ԷՅԵԿՏԵՐԸ

Բացահայտված է, որ դի-(պուտրեստին, կադավերին) և պոլիամինները (սպերմիդին, սպերմին) ինտրակարոտիդ ներմուծման ժամանակ իջեցնում են գլխուղեղի անոթների դիմադրողականությունը: Յույց է տրված, որ նշված միացություններից ամենաբարձր ակտիվությամբ օժտված է սպերմինը, որը միաժամանակ իջեցնում է զարկերակային արյան ճնշումը: Հետազոտված պոլիամինները չեն փոխում ուղեղի արյան անոթների զգայնությունը հանդեպ նորադրենալինը:

S. A. MIRZOYAN, E. S. SEKOYAN, K. O. AVANESSIAN
CEREBROVASCULAR EFFECTS OF DI—AND POLYAMINES

It is established that di—and polyamines in intracarotid administration are able to decrease the resistivity of the cat's brain vessels. The most vasodilative effect on the brain vessels has spermin, which significantly decreases the level of systemic arterial pressure. The studied endogenic polyamines do not change the sensibility of the vessels towards norepinephrine.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мирзоян С. А. Фармакол. и токсикол., 1983, 4, с. 5.
2. Мирзоян С. А. Тез. докл. V Всесоюзн. съезда фармакологов. М., 1982, с. 196.
3. Мирзоян С. А., Топчян А. В. В сб.: Физиология, патофизиология и фармакология мозгового кровообращения. Ереван, 1984, с. 109.
4. Хаютин В. М. Сосудодвигательные рефлексy. М., 1964.
5. Bachrach U. Ph. D. Ac. Press New York and London, 1973, 10.
6. Callery P., Geelhar L. H., Stogniem M. Biochem. Pharmacol., 1978, 27, 16, 2061.
7. Dudley H. W., Rosenheim M. C. and Rosenheim O. Biochem. J., 1924, 18, 1263.
8. Hämalainen R. Acta Soc. Med. „Diodecim“ Ser. A., 23, 1941, 97.
9. Kapeller-Adler R. Amine oxidases and methods for their study, New York, 1970.
10. Kewitz H. Naturwissenschaften, 1959, 46, 495.
11. Kremzner L. T., Barrett R. E. and Terrano M. Y. Ann. New York acad. Sci. 1970, 171, 735.
12. Kremzner L. T., Duffy P. E., Defendini R. F. and Terrano M. Y. Excerpta Med., 1969, 193, 242.
13. Perry T. L., Hansen S. and Mac Dougall L. J. Neurochem., 1967, 14, 775.
14. Picard Y. D., Mc. Donnell L. A., Mac Kenzie E. T., Harper A. M. Eur. J. Pharmacol., 1977, 43, 343.
15. Rapoport S. I., Hort M. A., Klatro I. Amer. J. Physiol., 1972, 293, 323.
16. Rosental S. M. and Tabor C. W. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1956, 116, 131.
17. Shaw G. G. Biochem. Pharmacol., 1979, 29, 1, 1.
18. Sourker T. L., Missala K. Canad. J. Biochem., 1977, 55, 56.

УДК 616.839 : 612.14

К. С. ТУМАСЯН, Э. С. ГАБРИЕЛЯН

ВЛИЯНИЕ СИМПАТИЧЕСКОГО НЕРВА НА
АНТИАГРЕГАЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ
СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

Исследована агрегация тромбоцитов у кроликов в условиях острой и хронической анатомической десимпатизации и при раздражении шейного симпатического и ушного нервов. Установлено, что десимпатизация приводит к увеличению антиагрегантной активности сосудистой стенки центральной артерии уха кролика, а раздражение нервов подавляет эту активность сосуда. Полученные данные обосновывают подключение антиагрегантной терапии к основной при сосудистых дисфункциях, связанных с повышением тонуса симпатической нервной системы.

Антиагрегационная активность сосудистой стенки является важным звеном механизма кровообращения и проявляется с помощью био-