

УДК 616.831.31 : 616.12—008.351

В. П. АКОПЯН, Л. С. БАЛЯН

## ИЗМЕНЕНИЯ В КАПИЛЛЯРНОЙ СЕТИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ РЕДУЦИРОВАННОГО МОЗГОВОГО КРОВотоКА И ПОД ВЛИЯНИЕМ ГАМК И ЕЕ АГОНИСТОВ

Изучена капиллярная сеть коры головного мозга кошек в условиях редуцированного мозгового кровотока и под влиянием ГАМК-позитивных веществ. Установлено, что ГАМК и ГАМК-позитивные вещества значительно увеличивают средний диаметр капилляров коры головного мозга и уменьшают число нефункционирующих. Сделан вывод об участии ГАМК-ергической системы в механизмах компенсации нарушений мозговой гемодинамики.

В настоящее время следует считать установленным, что система ГАМК, обладая полифункциональной ролью, обнаруживает высокую вазоактивность в отношении сосудов мозга и рассматривается как один из факторов, участвующих в регуляции мозгового кровообращения [1, 2, 9, 10].

Для анализа роли ГАМК-ергического компонента в механизмах регуляции и компенсации нарушенного мозгового кровотока использованы ГАМК-позитивные вещества—пирацетам и мусцимол. Число работ по изучению влияния ГАМК-ергических соединений, особенно ее циклических и линейных производных, на церебральную гемодинамику неуклонно возрастает [3, 7, 8, 14, 15, 18]. Однако литературные данные по выявлению воздействия таких циклических аналогов, как пирацетам и мусцимол, на мозговое кровообращение в условиях редуцированного мозгового кровотока немногочисленны и разноречивы [3, 16, 19, 20, 21].

В задачу настоящего исследования входило изучение влияния пирацетама и мусцимола на мозговое кровообращение на уровне капиллярной сети коры головного мозга как в норме, так и в условиях редуцированного мозгового кровотока.

### Материал и методы

Эксперименты проводились на кошках массой 2 800—3 200 г под уретан-хлоралозным наркозом. Нарушение мозговой гемодинамики вызывалось односторонней перевязкой общей сонной и позвоночной артерий.

Изучение морфофункционального состояния капиллярной сети коры головного мозга кошек проводилось при помощи безынъекционного кальций-аденозин-трифосфатного метода выявления интраорганного русла [13], основанного на гидролизе АТФ солями кальция, находяще-

гося в инкубационной смеси. Образованный при этом фосфат кальция осаждается только в структурах русла. В последующих этапах идет превращение в черный сульфид, который и выявляется при микроскопировании. Для исследования морфофункционального состояния капиллярной сети коры головного мозга брались кусочки мозга идентичных участков коры через черепное окно, открытое в теменной области как на стороне перевязки, так и на контралатеральной половине (1, 3, 6-й дни после перевязки).

### Результаты и обсуждение

Полученные ранее сведения по исследованию капиллярной сети коры мозга кошки в условиях перевязки односторонней сонной артерии [1, 2, 3] свидетельствуют, что спустя 60 мин после перевязки средний диаметр капилляров на стороне перевязки увеличивается на 22%, с уменьшением количества резко суженных капилляров (РСК) в пересчете на 100 полей зрения—на 13,7%. Особый интерес представляет то обстоятельство, что расширение капилляров в эти же сроки происходит и на контралатеральной половине, составляя 7,7%, с выраженным уменьшением числа РСК. Как показали дальнейшие исследования, выявленные сдвиги становятся более выраженными на 1 и 3-й дни после перевязки общей сонной артерии мозга (таблица). Начиная с 6-го дня отмечается тенденция к восстановлению среднего диаметра капилляров, причем, как и следовало ожидать, изменения в исследуемых параметрах капиллярной сети коры мозга наиболее значительны на стороне перевязки во все изучаемые сроки.

Необходимо отметить, что как в данной, так и в последующей серии экспериментов, когда имеется нарушение церебральной гемодинамики, капилляры размером 2 мкм и менее не встречаются, в то время как в контрольных экспериментах в основном наблюдались сосуды диаметром 3—4 мкм, очень редко—2 мкм и фактически отсутствовали капилляры в 1 мкм и полностью закрытые.

Как показывают литературные данные [5, 6], существуют различные факторы, как метаболические, так и функциональные, которые вызывают вазодилатацию и воздействуют на количество резервных капилляров. В этом аспекте несомненный интерес представляют данные, полученные С. А. Мирзояном и В. П. Акоюном [9, 10], согласно которым возникновение дефицита кровоснабжения мозга сопровождается повышением содержания эндогенной ГАМК, которая, в свою очередь, приводит к улучшению циркуляции крови в мозге. Авторы объясняют это тем, что возросшее количество ГАМК при гипоксии способствует включению ранее нефункционирующих артериальных анастомозов, и этим стимулируется коллатеральный приток крови в ишемизированную область.

Исследования влияния ГАМК, ее агонистов на капиллярную сеть коры мозга показали, что пирацетам, введенный в дозе 20 мг/кг внутривенно (в/вр), способствует увеличению диаметра капилляров на 31,5% с уменьшением числа РСК на 57,2%. При введении мусцимо-

ла (0,2 мг/кг, в/бр) увеличение диаметра капилляров составляет 9,3% (рис., табл.).

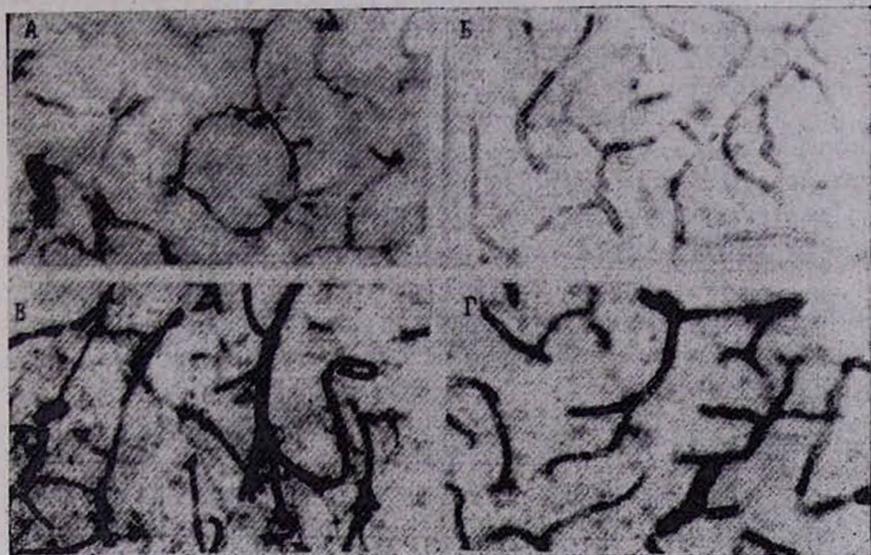


Рис. Изменения диаметра капилляров коры мозга кошки под влиянием исследуемых ГАМК-ергических соединений (об. 15, ок. 40). а) контроль, б) после введения мусцимола (0,2 мг/кг, в/бр), в) после введения ГАМК (2 мг/кг, в/бр), г) после введения пиррацетама (20 мг/кг, в/бр).

Более выраженные эффекты пиррацетама и мусцимола на морфофункциональное состояние капиллярной системы коры головного мозга выявляются в условиях дефицита мозгового кровотока. Введение пиррацетама спустя 60 мин после перевязки магистральных артерий вызывает выраженный вазодилататорный эффект с уменьшением числа нефункционирующих капилляров более чем в 2 раза по сравнению с контролем. Причем подобная динамика наблюдается не только на стороне перевязки, но и на контралатеральной половине.

Следует особо подчеркнуть, что существенные изменения в микроциркуляторном русле пораженной стороны наблюдаются на 3-й день после ежедневного введения пиррацетама. На контралатеральной стороне наблюдается тенденция приближения исследуемых параметров к исходным показателям, между тем как на стороне перевязки диаметр капилляров остается увеличенным, составляя в среднем  $9,3 \pm 0,84$  мкм.

В отличие от пиррацетама при введении мусцимола наиболее выраженное расширение капилляров наблюдается на 1-й день перевязки. При этом средний диаметр капилляров увеличивается на 18,7%, а количество РСК уменьшается на 41,6%. Интерес представляет то обстоятельство, что на 6-й день окклюзии при ежедневном введении мусцимола наблюдается тенденция к уменьшению среднего диаметра не только на стороне перевязки, но и на контралатеральной половине. Указанные изменения могут быть следствием наличия у мусцимола ад-ренопозитивного действия [17], опосредованного через норадреналин,

который не только уменьшает диаметр капилляров, но и увеличивает РСК более чем в 2 раза [3].

Изменение среднего диаметра капилляров и количества РСК в различные сроки ишемии мозга под влиянием ГАМК-ергических средств ( $M \pm m$ ),  $n=94$ .

Показатели		Средний диаметр капилляров в $\mu\text{км}$		Количество РСК в пересч. на 100 полей зрения		
		сторона перевязки	контралатеральная сторона	сторона перевязки	контралатер. сторона	
Условия опыта						
Контроль		6,6 $\pm$ 0,07		13,7 $\pm$ 0,71		
Пирацетам, 20 мг/кг в/бр		8,7 $\pm$ 0,25*		7,7 $\pm$ 0,71*		
Мусцимол, 0,2 мг/кг в/бр		7,2 $\pm$ 1,70*		11,3 $\pm$ 1,42*		
ГАМК, 2 мг/кг в/бр		8,0 $\pm$ 1,21*		12,7 $\pm$ 1,31*		
		спустя 60 мин.	8,8 $\pm$ 1,23*	6,85 $\pm$ 0,74	12,4 $\pm$ 1,32*	13,0 $\pm$ 0,91*
П е р е в я з к а	1-й день	8,83 $\pm$ 0,50	6,9 $\pm$ 0,32	11,4 $\pm$ 0,34	12,2 $\pm$ 1,22	
	пирацетам	9,32 $\pm$ 0,17*	9,1 $\pm$ 0,06*	5,9 $\pm$ 0,20*	6,38 $\pm$ 0,72*	
	мусцимол	8,5 $\pm$ 1,90*	7,9 $\pm$ 1,90	8,0 $\pm$ 2,72*	9,7 $\pm$ 0,74*	
	ГАМК	8,4 $\pm$ 1,40*	8,2 $\pm$ 1,70*	9,4 $\pm$ 1,91*	11,4 $\pm$ 0,94*	
	3-й день	8,76 $\pm$ 0,92	7,2 $\pm$ 0,71	9,4 $\pm$ 0,73	11,73 $\pm$ 1,7	
	пирацетам	9,3 $\pm$ 0,84*	7,54 $\pm$ 0,02*	5,2 $\pm$ 0,92*	6,73 $\pm$ 0,39*	
	мусцимол	7,9 $\pm$ 2,40*	7,3 $\pm$ 1,30*	10,0 $\pm$ 0,50*	11,3 $\pm$ 0,97*	
	ГАМК	8,7 $\pm$ 1,30*	7,05 $\pm$ 2,11	7,05 $\pm$ 1,40*	9,07 $\pm$ 0,93	
	6-й день	7,5 $\pm$ 0,03	6,9 $\pm$ 0,97	10,7 $\pm$ 0,71	12,0 $\pm$ 1,93	
	пирацетам	9,2 $\pm$ 0,12*	7,2 $\pm$ 0,06*	6,27 $\pm$ 0,30*	6,4 $\pm$ 0,73*	
	мусцимол	7,0 $\pm$ 2,31*	7,0 $\pm$ 2,10*	12,3 $\pm$ 1,90*	13,0 $\pm$ 1,92*	
	ГАМК	8,3 $\pm$ 1,60*	7,7 $\pm$ 0,87*	11,3 $\pm$ 0,50	11,7 $\pm$ 0,21*	

Примечание. В данных со звездочкой  $P < 0,05$ .

Для сравнительной оценки полученных результатов, учитывая существенную роль влияния эндогенной ГАМК на микроциркуляторное русло в условиях гипоксии, а также исходя из того обстоятельства, что пирацетам обладает способностью увеличивать содержание ГАМК в мозговой ткани [3, 12] не только в норме, но и в условиях нарушенной гемодинамики, мы провели эксперименты по изучению капиллярной системы коры головного мозга под влиянием ГАМК (2 мг/кг в/бр). После введения ГАМК диаметр капилляров увеличивается на 20,87%, а число резервных капилляров видимым изменениям не подвергается. В условиях нарушения мозговой гемодинамики введение ГАМК спустя 1 ч. после перевязки способствует увеличению среднего диаметра капилляров не только на стороне перевязки, но и на контралатеральной половине. Впоследствии значительное расширение капилляров наблюдается на 3-й день, равное на стороне перевязки 8,7 $\pm$ 1,3  $\mu\text{км}$ , а на конт-

ралатеральной половине  $7,05 \pm 2,1$  мкм. На 6-й день капилляры все еще расширены, хотя на противоположной стороне наблюдается тенденция возвращения к исходному уровню (таблица).

Способность ГАМК увеличивать число функционирующих капилляров можно рассматривать как одно из ее свойств регулировать микроциркуляцию крови мозга. Этот вывод правомочен и в отношении эндогенной ГАМК, особенно если речь идет о влиянии на капилляры мозга в условиях нарушения мозговой гемодинамики.

Исходя из того, что изменения числа плазматических и закрытых капилляров при различных функциональных состояниях микроциркуляторного русла являются отражением процессов регулирования гемодинамики, увеличение среднего диаметра капилляров под влиянием исследуемых веществ может быть объяснено двояко.

С одной стороны, можно допустить возможность прямого влияния ГАМК миметиков на капилляры мозга. С другой стороны, ведущую роль могут играть гемодинамические сдвиги, возникающие как под влиянием ГАМК-ергических веществ, так и под влиянием самой ГАМК [1, 2, 3, 8, 9, 10]. Причем можно допустить, что указанные сдвиги происходят преимущественно в прекапиллярном отделе [4], где широко представлены как мышечные, так и нервные элементы. Известно, что капилляры могут менять свой диаметр благодаря сократительной способности перicyтов и изменению эндотелия в виде набухания и сморщивания. В настоящее время это предположение было подтверждено при помощи флуоресцентного анализа, когда удалось выявить наличие контрактильных белков актина и миозина в перicyтах и эндотелиальных клетках мозговых капилляров.

В попытке объяснить механизмы действия ГАМК-агонистов на мозговую гемодинамику особую важность приобретает то обстоятельство, что в эндотелии артерий сосудистого сплетения мозга выявлена ГАМК-трансаминазная активность [10], послужившая основанием для предположения о наличии в стенке мозговых артерий ГАМК-ергических структур, играющих существенную роль в возникновении функциональной дилатации различных зон мозговых сосудов.

Таким образом, ГАМК и ГАМК-миметики проявляют однонаправленное действие на капиллярную сеть коры, способствуя увеличению среднего диаметра капилляров с уменьшением количества РСК. При этом особую роль, несомненно, играет система ГАМК капиллярной сети.

Кафедра фармакологии  
Ереванского медицинского  
института

Поступила 2/V 87 г.

**Գլխոնդեղի կեղեվի ՄԱԶԱՆՈՒԹԱՅԻՆ ՑԱՆՑԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ՝ ՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ԱՐՅՈՒՆԱՀՈՍՔԻ ԽԱՆԳԱՐՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ ԵՎ ԳԱԿԹ ԵՎ ՆՐԱ ԱԳՈՆԻՍՏՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՆԵՐՔՈ**

Ուղեղային արյունահոսքի խանգարումների ժամանակ (միակողմանի քնեռակի կապման պայմաններում) ուսումնասիրված է կատվի ուղեղի կեղևի մազանոթային ցանցը՝ ԳԱԿԹ-պոզիտիվ միջոցների ազդեցության պայմաններում (պիրացետամ, ԳԱԿԹ, մուսցիմոլ):

Հաստատված է, որ իշեմիայի դեպքում տեղի է ունենում մազանոթների միջին տրամագծի մեծացում և խիստ նեղացած մազանոթների թվի պակասում, ինչպես արյունահոսքի խանգարման, այնպես էլ հակադիր կողմերում:

Ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս, որ ԳԱԿԹ-պոզիտիվ միջոցներից առավել արտահայտված ազդեցությամբ օժտված է պիրացետամը, ապա ԳԱԿԹ-ը և մուսցիմոլը:

Պիրացետամը զգալիորեն մեծացնում է ուղեղի կեղևի մազանոթների թիվը արյունահոսքի խանգարումների ժամանակ: Այս փաստը հաստատում է, որ ԳԱԿԹ-համակարգը ունի որոշակի մասնակցություն արյան ուղեղային շրջանառության խանգարումների վերականգնման գործում:

V. P. HAKOPIAN, L. S. BALYAN

**THE CHANGES IN THE CAPILLARY NET OF THE CORTEX IN CONDITIONS OF THE REDUCED BLOOD FLOW AND UNDER THE INFLUENCE OF GAMK AND ITS AGONISTS**

The capillary net of the cats' cortex has been investigated in conditions of the reduced blood flow and under the influence of GAMK-positive preparations.

Among the studied GAMK-positive preparations the most expressed effect has pyracetam, then GAMK and after it muscimol.

**Л И Т Е Р А Т У Р А**

1. Акопян В. П., Бальян Л. С. Симпозиум: Вопросы нервной регуляции мозгового кровообращения (тез. докл.) Кишинев, 1983, с. 84.
2. Акопян В. П., Бальян Л. С. Фармакол. и токсикол., 1987, 1, с. 38.
3. Бальян Л. С. Автореф. канд. дис. Ереван, 1985.
4. Габриелян Э. С., Матевосян Р. Ш., Амроян Э. А. Бюлл. exper. биол. и мед. 1981, 2, с. 173.
5. Ганнушкина И. В. Коллатеральное кровообращение в мозге. М., 1973.
6. Демиченко И. Т. Кровообращение бодрствующего мозга. Л., 1983.
7. Ковалев Г. В., Тюренков И. Н., Перекалин В. В. и др. В кн.: Фармакология и клиника гамма-аминомасляной кислоты и ее аналогов. Волгоград, 1979, с. 26.
8. Мирзоян С. А. Фармакол. и токсикол., 1983, 4, с. 5.
9. Мирзоян С. А., Аюпян В. П. Бюлл. exper. биол. и мед., 1978, 1, с. 45.
10. Мирзоян С. А., Аюпян В. П. Влияние гамма-аминомасляной кислоты на мозговое кровообращение. Ереван, 1985.
11. Мирзоян С. А., Аюпян В. П. и др. Кровообращение, 1981, XIV, 6, с. 3.
12. Никитина Э. С., Андреев Б. В. и др. Симпозиум: Фармакология производного гамма-аминомасляной кислоты (тез. докл.). Тарту, 1983, с. 104.
13. Чилингалян А. Н. Ж. exper. и клин. мед. АН АрмССР, т. 17, 5, 1977, с. 19.

14. Enna S. J., Maggl A. *Life Sci.*, 1979, 24, 1727.
15. Enna S. J. *J. Neuropharm. of Cent. Neur. Syst.*, 1981, 507.
16. Edwinsson L. D., Krause D., Larsen B. et al. *Brain Research Bull.*, 1980, 5, 2, 355.
17. Feurstein G., Yamaguchi J. and Kopin I. *Clin. and Exp. Hypertens.*, 1981, 3(2), 207.
18. Gobert J. C. *Simp. „Nootropil“.* Praha-Bratislava, 1977, 29.
19. Maggl A., Enna S. J. *Neuropharmacol.*, 1979, 361.
20. Vlachov V., Nicolova N., Nicolov R. *Arch. Internat. de Pharmacodinamic et de Therapie*, 1980, 243, 1, 119.
21. Worms P., Depootere V., Lloyd K. *Life Sci.*, 1979, 25, 7.

УДК 612.75—002.14

Н. Д. ВАРТАЗАРЯН, Э. Х. АРЗАКАНЯН

## СУСТАВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ Л-ФОРМОЙ СТРЕПТОКОККА ГРУППЫ В

Исследованы суставные ткани экспериментальных животных, зараженных Л-формой стрептококка группы В. Полученные данные показали, что выявленные изменения напоминают морфологию артритов, наблюдаемых при ревматических заболеваниях, что может свидетельствовать о роли данной формы стрептококка в генезе инфекционных артритов.

Как известно, поражение опорно-двигательного аппарата встречается при многих инфекционных заболеваниях, напоминающих ревматоидный артрит [4, 7, 11].

В. Лайне [9] отмечает довольно частое развитие артритов при острых кишечных инфекциях, обусловленных бактериями семейства энтеробактериацие. Некоторые авторы указывают на развитие псевдотуберкулезного артрита при введении экспериментальным животным псевдотуберкулезного микроба [5, 10]. В последнее время высказывается мнение, что поражение суставов относится к реактивным артритам в связи с возможной ролью в их происхождении кишечной инфекции [13], а также Л-форм стрептококка группы А [1, 6]. Что касается поражения суставов Л-формой стрептококка группы В, то по этому вопросу в литературе почти нет сведений.

В работе поставлена задача изучить морфологические особенности изменений суставных тканей при экспериментальной инфекции, вызванной Л-формами стрептококка группы В, с целью выяснения артритогенных потенций возбудителя и возможностей персистирования микроба и его антигенов в суставных тканях.

### Материал и методы

Проводилось однократное интраперитонеальное инфицирование беспородных белых крыс и мышей стабильной Л-формой стрептококка группы В (штамм 0,90 К). Дозы для крыс— $1,5 \cdot 10^8$ , для мышей— $0,5 \cdot 10^8$  КОЕ/мл. Животные забивались путем декапитации через 24 часа, на 7- и 16-й дни (ранний срок), 1, 1,5 и 3 месяца (средний срок) и 6 месяцев (поздний срок). Взяты мягкие ткани коленного сустава, плечатые препараты синовиальной оболочки. Суставы фиксировались в