

**СПОНТАННАЯ СОКРАТИМОСТЬ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ И
ЛОКАЛЬНЫЙ МОЗГОВОЙ КРОВОТОК В УСЛОВИЯХ ГИПОКИНЕЗИИ
И ПОД ВЛИЯНИЕМ ГАМК-ЕРГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ**

В условиях ранней гипокинезии наблюдается повышение сократительной активности грудной аорты, а также уменьшение скорости локального мозгового кровотока (ЛМК). Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) в условиях ранней гипокинезии, вызывая расслабление сосудов, тем самым препятствует дальнейшему ухудшению мозгового кровотока и может обеспечить адекватный уровень мозгового кровоснабжения. Последнее приводит к улучшению метаболизма и кровоснабжения головного мозга. Эти данные можно рассматривать в качестве одного из проявлений участия ГАМК-ергической системы в компенсации нарушенной мозговой гемодинамики.

Ограничение двигательной активности человека или гипокинезия в силу своей распространенности и обилия причин, ее вызывающих, имеет в эпоху научно-технического прогресса общебиологическое и социальное значение. Она остается и важной клинической проблемой, требующей изучения в качестве фактора, способствующего развитию осложнений при длительном содержании больных и тормозящего темп реадaptации [4].

Важность проблемы и широкая распространенность синдрома гипокинезии стали основанием для изучения физиологических и биохимических аспектов влияния ограничения двигательной активности на организм и для поиска оптимальных средств профилактики и лечения последствий гипокинезии [1,3,7].

В реализации решения этой проблемы большое значение имеет сохранение функционального состояния центральной нервной системы на должном уровне, в связи с чем необходимость решения проблемы перестройки мозговой гемодинамики и метаболизма в условиях гипокинезии приобретает приоритетное значение [5,6,8].

Целью настоящей работы явилось изучение состояния церебральной гемодинамики в условиях гипокинезии и под влиянием ГАМК. Для решения этой проблемы изучали состояние мозгового кровотока и сократимости кровеносных сосудов в условиях гипокинезии, одновременно преследуя цель выявить возможное наличие ГАМК-рецепторов в стенке грудной аорты.

Материал и методы

Эксперименты проводили на 57 белых беспородных крысах исходной массой 160-200 г. Мозговой кровоток измеряли методом водородного клиренса, предложенным Aukland K. et al. [9] прибором "Пульс" ФБ - 01. Платиновый электрод помещался в левой лобной доле на глубине 0,1-0,2 мм. Насыщение водородом тканей производили путем ингаляции смеси воздуха и водорода (20%). После прекращения ингаляции начиналось вымывание водорода из периелектродной зоны, а скорость, с которой вымывается водород, зависит от скорости кровотока в данной области.

Тонус изолированных кровеносных сосудов определяли по Edvinsson, Krause [10], что позволяет при соблюдении стандартных условий эксперимента с помощью относительно простых методов добиться надежного воспро-

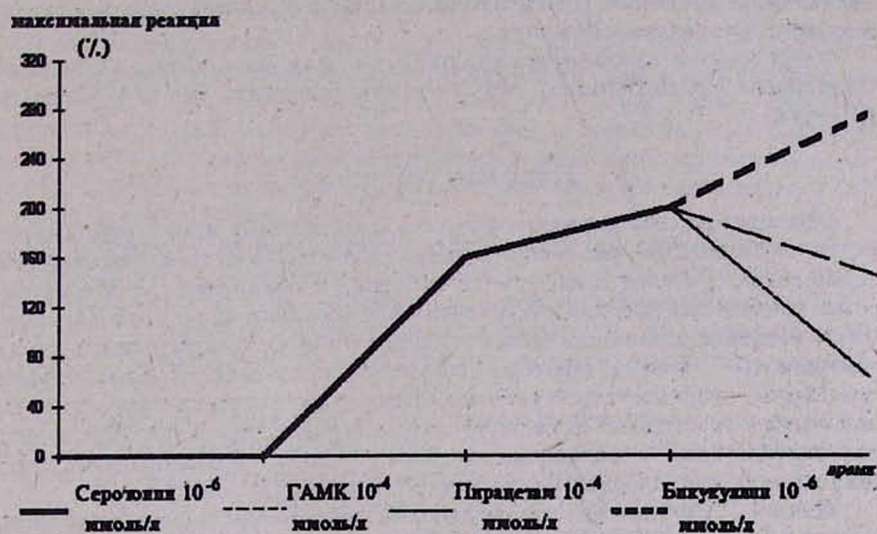
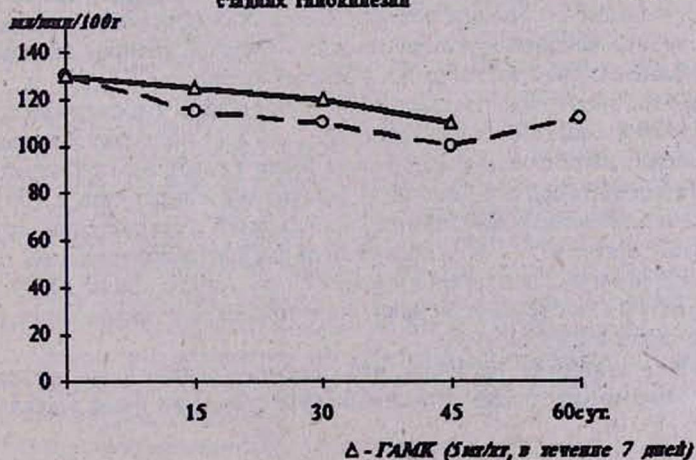


Рис. 1 Сократительная активность грудной аорты в условиях ранней гипокинезии

Рис. 2. Изменение скорости локального мозгового кровотока в разных стадиях гипокинезии



изведения типичных реакций *in vitro* [2]. После декапитации животного открывали полость грудной клетки, изолировали лоскут грудной аорты длиной 1,5-2 см и вырезали спираль шириной 2 мм и длиной 15 мм. Полученный лоскут подвешивали в специальном термостатическом стакане, в котором содержался Кребс-дикарбонатный буфер (50 мл). Сосудистый лоскут держался в подвешенном состоянии под предварительным напряжением в 400 дин до стабилизации сокращений. Препараты вводились на фоне серотонинового ангиоспазма с интервалами 20 минут.

Регистрацию изотонических сокращений осуществляли с помощью "Isotonische Messeinrichtung" (ФРГ) на потенциометре OH-814 "Radelkis" (Венгрия).

Результаты и обсуждение

Обращает на себя внимание фазность наблюдаемых изменений. Как обнаружилось, на всем протяжении эксперимента общая направленность изменений сводится к следующему: в ранние сроки гипокинезии (15-30-е сутки) резко повышается спонтанная сократимость сосудистого лоскута. Одновременно введение серотонина в этих условиях в той же концентрации, что и в контроле (10^{-6} мМ/л), повышает сократимость сосудистого лоскута более чем в 2 раза, что свидетельствует о повышении чувствительности стенки грудной аорты к эндогенным вазоконстрикторным веществам в условиях ранней гипокинезии (рис. 1). Одновременно, нами было установлено также, что в этих же условиях понижается скорость ЛМК на 15,4% (рис. 2).

Начиная с 30-х суток гипокинезии наблюдается тенденция к нормализации сократимости сосудистой стенки и к стабилизации скорости 2 ЛМК. По всей вероятности, в этом периоде происходит адаптационная перестройка организма.

Иная картина наблюдается в поздние сроки гипокинезии (2 месяца и более). Опыты показали, что в этих условиях спонтанная сократимость сосудистого лоскута резко падает. Если в ранние сроки гипокинезии введение серотонина способствует повышению сопротивляемости сосудистой стенки более чем в 2 раза, то в поздние сроки - лишь на 5%.

Поздняя гипокинезия сопровождалась также умеренным улучшением кровотока, однако оставаясь ниже контрольных данных. Так, на 60-е сутки уровень мозгового кровотока остается ниже контрольного на $15,7 \pm 3\%$. Эти данные, несомненно, свидетельствуют о том, что в поздние сроки гипокинезии угнетается процесс генерации макроэргических соединений, что проявлялось в подавлении сократимости кровеносных сосудов, которое сопровождалось увеличением скорости кровотока в сонных артериях.

Проведенные эксперименты свидетельствуют о том, что пятиминутная инфузия 10^{-6} мМ/л серотонина со скоростью 1 мл/мин приводит к повышению сопротивления изолированного сегмента. Если в контроле глубину спазма сосудистого лоскута под воздействием серотонина приравнять к 100% с последующим чередованием спонтанных расслаблений и сокращений, то под действием ГАМК в дозе 10^{-4} мМ/л лоскут грудной аорты контрольных крыс отвечает расслаблением после серотонинового спазма более чем на $115 \pm 7,2\%$ ($P < 0,05$), т.е. не только снимается спазм, но и происходит дальнейшее расслабление изолированного лоскута.

Заслуживает внимания тот факт, что ответные реакции, вызываемые ГАМК, носят обратимый и доза-зависимый характер. Как было выявлено,

действие ГАМК на сократительную активность грудной аорты наблюдается, начиная с дозы 10^{-8} мМ/л. С повышением дозы наблюдается повышение вазоактивности препарата, достигающее максимума в дозе 10^{-4} мМ/л.

Идентично и воздействие ГАМК на скорость ЛМК. При анализе результатов исследований влияния ГАМК на скорость ЛМК становится очевидным, что она усиливает скорость ЛМК.

Особое внимание заслуживают результаты экспериментов по изучению влияния специфического антагониста ГАМК-рецепторов - бикакуллина на серотониновый ангиоспазм сосудистого лоскута грудной аорты и скорость мозгового кровотока. Как и следовало ожидать, в норме на фоне действия серотонина бикакуллин вызывает дальнейшее повышение сократимости на $115 \pm 6,2\%$ ($P < 0,05$) по сравнению с пиком серотонинового ангиоспазма и понижение скорости ЛМК на 60%.

Интересные данные получены при изучении ГАМК-ергических веществ на сократительную активность грудной аорты и скорость мозгового кровотока. Установлено, что в ранние сроки гипокинезии введение ГАМК (10^{-4} мМ/л, 0,5 мл) на пике серотонинового ангиоспазма вызывает расслабление сосуда на $66 \pm 4,3\%$ ($P < 0,05$), что сопровождается повышением скорости ЛМК на 13,4%.

Как было отмечено, в поздние сроки гипокинезии спонтанная сократимость сосудистого лоскута резко падает. В этих условиях под воздействием ГАМК и бикакуллина в исследуемых и больших дозах сократимость сосудистого лоскута изменяется незначительно. Следует особо подчеркнуть, что существенные изменения наблюдаются со стороны скорости ЛМК в 60-е сутки гипокинезии под воздействием ГАМК и бикакуллина, что проявляется в заметном увеличении скорости ЛМК на 11,3% при применении ГАМК и понижении скорости ЛМК на 30% при бикакулине.

Статистическая обработка полученных результатов свидетельствует о том, что под действием бикакуллина повышение тонуса изолированного лоскута сосудистой стенки в условиях ранней гипокинезии выражено более умеренно (на $82 \pm 2,8\%$, $P < 0,05$), чем в контроле (на $115 \pm 6,2\%$, $P < 0,05$), по сравнению с серотониновым спазмом. Таким образом, можно допустить, что вазоактивное действие бикакуллина в условиях гипокинезии подавляется.

С целью выяснения механизмов действия ГАМК-ергических веществ на сократительную активность грудной аорты, вышеупомянутые препараты вводились на фоне действия α -адреноблокатора (фентоламина), М-холинолитика (атропина), симпатолитического средства (резерпина) и специфического антагониста ГАМК-рецепторов - бикакуллина. Полученные результаты позволяют исключить роль адрен- и холинергического компонента в сократительной активности изолированной сосудистой стенки грудной аорты, тогда как введение блокатора ГАМК-рецепторов - бикакуллина предотвращает действие ГАМК, что свидетельствует о возможном наличии ГАМК-рецепторов в стенке грудной аорты, через которые опосредуются вышеописанные эффекты.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что в условиях ранней гипокинезии наблюдается повышение сократительной активности грудной аорты, а также снижение скорости ЛМК. Сопоставление полученных данных с результатами по изучению мозгового кровотока в условиях гипокинезии позволяет заключить, что повышение сократительной способности периферических артерий сопровождается снижением мозгового кровотока [5].

Кафедра фармакологии
Ереванского медицинского института

Поступила
18.09.1993

**ԱՐՅՈՒՆԱՏԱՐ ԱՆՈՒՆԵՐԻ ԿԵՆՏՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ԵՎ ՏԵՂԱՅԻՆ
ԱՐՅՈՒՆԱՆՈՍՔԸ ՀԻՊՈԿԻՆԵԶԻԱՅԻ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ ԵՎ
ԳԱԿԹ-ԵՐԳԻԿ ՆՅՈՒԹԵՐԻ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ ՏԱԿ**

Ուսումնասիրված են ծայրամասային արյունատար անոթների կծկողականության վիճակը և տեղային ուղեղային արյունահոսքի արագության կրած փոփոխությունները ճիպոկինեզիայի տարբեր շրջաններում և ԳԱԿԹ-երգիկ նյութերի ազդեցության տակ: Բացահայտված է, որ վաղ ճիպոկինեզիայի պայմաններում բարձրանում է կրծքային աորտայի կծկողական ակտիվությունը, որն ուղեկցվում է տեղային ուղեղային արյունահոսքի արագության ընկճմամբ: Այդ պայմաններում ԳԱԿԹ ազդիստները (ԳԱԿԹ, պիրացետամ) բարելավում են ճշված տեղաշարժերը, իսկ ԳԱԿԹ-ընկալիչների ներհակորդ՝ քիլուկուլինը, ընդհակառակը: Սակայն, հետազոտության առավել ուշ շրջաններում (2 ամիս և ուշ) կտրուկ ընկնում է կրծքային աորտայի կծկողականությունը, միաժամանակ նվազում է ուղեղային արյունահոսքի արագության բարձրացում՝ ցածր մնալով, սակայն, կոնտրոլ տվյալներից:

Հետազոտության արդյունքների վերլուծությունը թույլ է տալիս ենթադրելու ԳԱԿԹ-ընկալիչների նկարավոր ստեղծությունը կրծքային աորտայի պատում:

K.V.Melkonian, A.J.Kocharian, V.P. Hakopian

**SPONTANEOUS CONTRACTILITY OF BLOOD VESSELS AND THE
LOCAL BLOOD FLOW IN HYPOKINESIA UNDER THE INFLUENCE OF
GABA-ERGIC SUBSTANCES**

The state of blood vessels' contractility and changes of rate of local cerebral blood flow have been investigated in various stages of hypokinesia and under the influence of GABA-ergic substances. It has been discovered, that the contractile activity of thoracic aorta increases in early hypokinesia, which is accompanied by depression of the rate of local cerebral blood flow. The GABA-agonists (GABA, piracetam) improve these violations in these conditions, but : bicuculline - as well as antagonist of GABA-receptors on the contrary.

However, the contractility of thoracic aorta sharply decreases in late hypokinesia (2 months and more) simultaneously, the increase of rate of cerebral blood flow is observed, though remaining lower than control data. The analysis of the results of investigation allows to suppose possible presense of GABA-receptors in the wall of thoracic aorta.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атьков О.Ю., Бедненко В.С. Гипокинезия, невесомость: клинические и физиологические аспекты. М., 1989.
2. Блаттнер Р., Классен Х., Денерт Х., Деринг Ч. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц (Пер.с англ. под ред. О.М.Авакяна). М., 1983.
3. Ганин Ю.А. В кн: Изменения метаболизма у животных при гипокинезии (под ред. И.В.Федорова). Ярославль, 1984. с. 4.
4. Коваленко Е.А., Гуровский Н.Н. Гипокинезия. М., 1980.
5. Мелконян К.В. Автореф. дис. канд. Ереван, 1993.
6. Михайлова О.М. Автореф. дисс. канд. Л., 1975.
7. Федоров И.В. Обмен веществ при гиподинамии. М., 1982.
8. Яруллин Х.Х., Крупина Т.Н., Алексеев Д.А. и др. Космическая биоло-

УДК 615.217.24 + 547.441

А.А. Манукян, С.А. Мирзоян, В.П. Акопян

**ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТАГОНИСТА
 α_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ-ИДАЗОКСАНА И МАЛОНОВОГО
ДИАЛЬДЕГИДА.**

В экспериментах на кошках методом водородного клиренса было показано, что малоновый диальдегид (МДА), один из главных продуктов перекисного окисления липидов, в дозе 0,05 мл/кг уменьшает локальный мозговой кровоток на 31,5% [3]. По существу МДА, в качестве гуморально-химического раздражителя обнаруживает способность оказывать более значительное действие на цереброваскулярную систему по сравнению с эффектами раздражения шейных симпатических нервов на мозговые сосуды. Так, предельное уменьшение мозгового кровотока при стимуляции симпатических волокон достигает 10-15% [5, 8]. В этом плане обращают на себя внимание исследования, посвященные нейрохимическому контролю мозгового кровообращения [4]. Оценивая сравнительное действие α_1 и α_2 -адренорецепторов на церебральные сосуды, следует отметить, что сокращение мозговых артерий у собак и кошек под влиянием норадреналина в основном обусловлено постсинаптическими α_2 -адренорецепторами [9, 10]. Доказана антигипоксическая активность антагонистов α_2 -адренорецепторов в цереброметаболических механизмах [2]. В свете этих данных представляется важным выявление взаимодействия идазоксана и малнового диальдегида на цереброваскулярную систему.

Материал и методы

Опыты проводились на 16 кошках массой 2-3 кг под нембуталовым наркозом (50 мг/кг). Локальный мозговой кровоток (ЛМК) измерялся методом водородного клиренса [6, 7]. После определения ЛМК внутривенно вводили МДА в дозе 0,05 мл/кг, после чего через каждые 10-15 минут внутривенно вводили папаверин (1 мг/кг) и идазоксан (3 мг/кг). В другой серии опытов определяли влияние малнового диальдегида на локальный мозговой кровоток в условиях предварительного введения папаверина и идазоксана.

Результаты и обсуждение

С целью выяснения влияния идазоксана на цереброваскулярные эффекты МДА мы вводили животным внутривенно идазоксан в дозе 3 мг/кг.

Как видно из табл. 1, идазоксан не оказывает влияния на центральные сосудосуживающие эффекты МДА. Так, после того как произошло снижение ЛМК в результате внутривенного введения МДА, составившее 12,3% (с 34,8 до 30,52 мл/100г/мин), внутривенное введение идазоксана не сопровождалось существенными изменениями ЛМК, а мозговой кровоток восстанавливался после четвертого введения идазоксана. Так, понижение ЛМК, составившее 3,12% (с 30,52 до 29,57 мл/100г/мин), наблюдалось после I-го введения идазоксана. Второе введение не сопровождалось изменениями ЛМК.