

Изменение гемодинамики мозга, сердца, брыжейки при реадaptации после гипокинезии под влиянием даларгина и пирacetама

Л.С.Балян, А.С.Канаян

*Кафедра фармакологии ЕрГМУ им. М. Гераци
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: даларгин, пирacetам, микроциркуляция мозга, миокарда, брыжейка, гипокинезия

ГАМК-ергическая и опиатная системы наряду со многими другими медиаторами ЦНС [2, 4, 6, 7] в последние годы все чаще представляются в сравнительно новом качестве: модуляторов стресслимитирующей системы, главной задачей которой является обеспечение реакции адаптации.

Известно [1, 2, 4], что формирование механизмов как экстренной, так и долговременной адаптации происходит в условиях высокой мышечной активности. Гипокинезия (ГК) же, приводя к детренированности функциональных систем, резко ограничивает адаптационные возможности организма [6, 10]. Перестройка работы сердечно-сосудистой системы в условиях ГК рассматривается как реакция адаптации на ограниченную физическую нагрузку, в то время как выведение из этого состояния и приспособление к условиям обычной жизнедеятельности, т.е. реадaptация, достаточно сложный процесс и находится в прямой зависимости от жесткости и длительности ГК. Здесь уже необходима не только лимитированная мышечная нагрузка, но и фармакологическая коррекция [1, 2, 3, 9].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния смешанного агониста опиатных рецепторов – даларгина [4, 5, 8] и аналога ГАМК – пирacetама [1, 3, 6] на морфофункциональное состояние капиллярной сети коры головного мозга, миокарда и брыжейки экспериментальных животных в условиях ГК, пассивной и активной реадaptации.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 32 белых крысах-самцах массой 180–200г. Животные были распределены на 3 основные группы, причем во всех группах крысы выдерживали в условиях ограничения двигатель-

ной активности в течение 15 дней.

I группа – на 13, 14, 15-е сутки ГК животные получали даларгин в дозе 0,1 мг/кг внутривентриально и были выведены из эксперимента на 16-е сутки.

II группа – на 13, 14, 15-е сутки ГК крысам инъецировали даларгин 0,1 мг/кг, после чего проводился курс пассивной реадaptации в обычных условиях вывария в течение 9 дней, затем животные были выведены из эксперимента.

III группа – на 13, 14, 15-е сутки животные получали даларгин 0,1 мг/кг или пирacetам 20 мг/кг, затем находились в условиях пассивной реадaptации в течение 6 дней, в последние 3 дня – активная реадaptация (принудительное плавание по 30 мин ежедневно).

Контролем служили животные с 15-суточной ГК и забитые на 16-е сутки, а также крысы с 9-суточной пассивной реадaptацией после 15-суточной ГК. Объектом исследования служили головной мозг, сердце и брыжейка подопытных животных. Органы фиксировали в 10 % забуференном по Лилли формалине и заливали в парафин. Окраска по известной методике Ниссли, пикро Маллери П. Срезы сердца толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по Селье, пикро Маллери П, ставили PAS- реакцию.

Подсчет количества капилляров, в том числе резко суженных, производили в 100 полях зрения при увеличении $\times 400$. Аналогичные исследования проводились и с крысами, которым вводился пирacetам. Для выявления и морфометрии микроциркуляторного русла головного мозга ставили реакцию на истинную холинэстеразу. Исследование сосудов брыжейки проводилось по известной методике. Изготавливались пленчатые препараты брыжейки тонкой кишки экспериментальных животных. Окраска по Паппенгейму, расчет тучных клеток и эозинофилов в 1 мм² площади препарата. Цифровой материал подвергнут статистической обработке по Фишеру-Стьюденту.

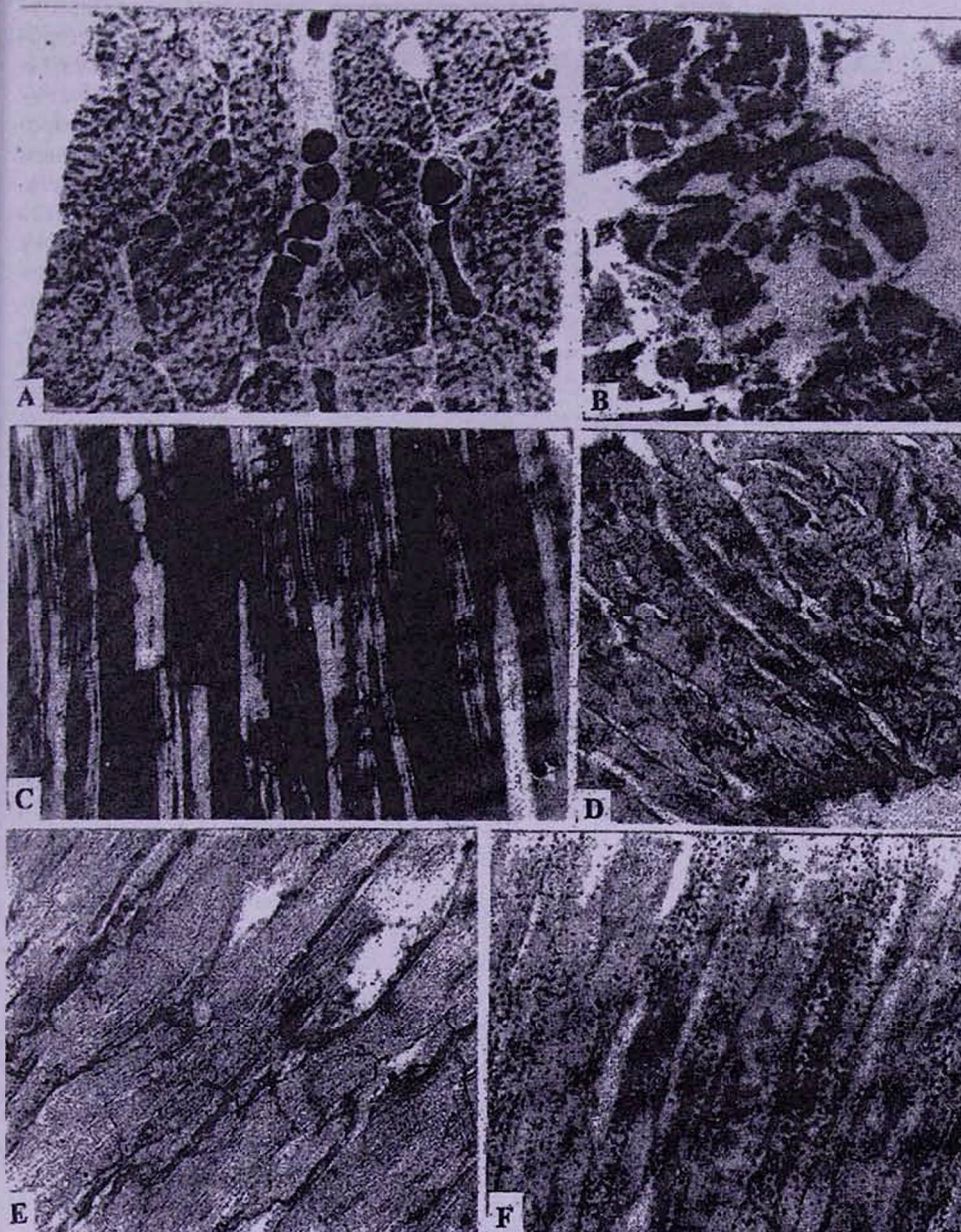


Рис. 1. Сочетанное влияние даларгина пассивной и активной реадaptации на головной мозг при гипокинезии.

А, В, С, D – на 9-е сутки пассивной реадaptации после 15-суточной ГК: А – вакуолизация, хромотолиз, нейрофагия нейроцитов V слоя коры; В – очаговые кровоизлияния в белое вещество мозга; С – глиальный узелок в коре; D – скудное количество функционирующих капилляров; Е, F – головной мозг животных II группы: Е – восстановление количества функционирующих капилляров; F – хорошая сохранность нейроцитов коры с признаками гипертрофии отдельных клеток; единичные нейроциты в состоянии ишемически гомогенизирующих изменений. Окраска – А, С, F – по Нисслю; В – гематоксилин, эозин; D, Е – активность истинной холинэстеразы. А x 1000, ВС x 620, DEF x 400.

Результаты и обсуждение

15-суточная ГК у экспериментальных крыс вызывает выраженные нарушения гемодинамики мозга, сердца и брыжейки. На уровне микроциркуляции мозга наблюдается резкое уменьшение числа функционирующих капилляров в коре мозга. В артериальном звене наблюдается вазоконстрикция, а в венозном – выраженная дистония. Повышение сосудистой проницаемости сопровождается формированием периваскулярного и перипеллюлярного отека. Нарушения мозгового кровообращения выражаются метаболическими и структурными повреждениями головного мозга, где немаловажную, если не ведущую, роль играет гипоксия. Гипоксические повреждения головного мозга проявляются (рис. 1, А, В, С, D) вакуолизацией, хромотолизом, нейрофагией и ишемически – гомогенизирующими изменениями нейроцитов преимущественно V слоя коры, а также базальных гипоталамических ядер. Пассивная реадaptация в течение 9 суток у контрольных животных характеризуется прогрессированием патологического процесса в головном мозге. Как показывают результаты дальнейших исследований, протективное влияние даларгина на гемодинамику и структуру головного мозга четко выявляется у животных I, II и особенно III групп (рис. 1, Е, F). Количество функционирующих капилляров не отличается от нормы, а

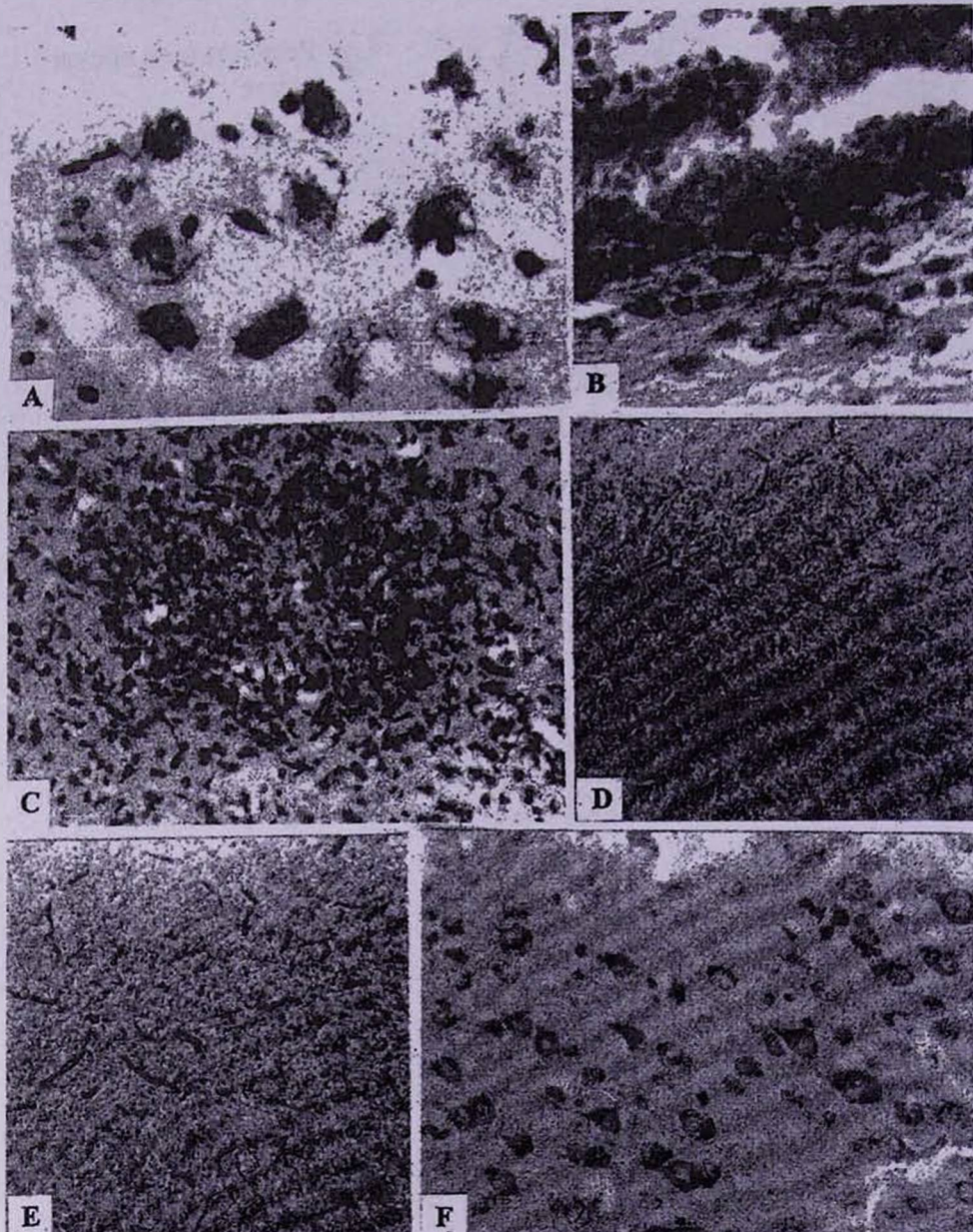


Рис. 2. Сочетанное влияние даларгина пассивной и активной реадaptации на миокард при гипокинезии.

А, В, С, D, E – на 9-е сутки пассивной реадaptации после 15-суточной ГК: А – стаз эритроцитов в капиллярах папиллярной мышцы левого желудочка; В – очаговое кровоизлияние в отечную строму трабекулярной мышцы левого желудочка; С – субсегментарные и сегментарные контрактуры кардиомиоцитов стенок левого желудочка; D – очаги фусинофильной дистрофии в межжелудочковой перегородке; E – полное отсутствие гликогена в саркоплазме кардиомиоцитов.

F – высокое содержание гликогена в миокарде животных III группы.

Окраска: А – полутонкий срез толудиновый синий; В – гематоксилин эозин;

С – поляризационная микроскопия (гематоксилин эозин); D – по Селье; E, F – PAS реакция. АЕF x 1000, В x 400, CD x 620

нейроциты характеризуются хорошо контурируемым хромотофильным веществом с некоторой гипертрофией нейроцитов V слоя. Еще одним свидетельством восстановительного процесса является обнаружение лишь единичных нейроцитов в состоянии ишемически гомогенизирующих изменений. Результаты ранее проведенных нами исследований [1, 2, 10] свидетельствуют об аналогичном влиянии пирacetам на морфофункциональное состояние головного мозга в условиях 9-суточной пассивной реадaptации, а также о синергизме во влиянии пирacetам и повышенной двигательной активности у «негипокинетических» крыс с ишемией мозга (перевязка магистральных артерий). В последнем случае (ишемия) наблюдается также значительное повышение содержания эндогенной ГАМК, свидетельствующее об участии системы ГАМК в компенсаторных процессах [1,6]. В наших ранних исследованиях при других схемах назначения пирacetам и сочетаниях пассивной и активной реадaptации у гипокинетических крыс пирacetам оказался малоэффективным. Мозговое кровообращение в определенной степени обусловлено состоянием центральной гемодинамики, ответственность за которую несет сердце. Уменьшение нагрузки на сердечно-сосудистую систему при ГК сопровождается при-

способительной перестройкой и центральной, и периферической гемодинамики, причем адаптивные реакции проявляются не только ослаблением сократительной способности миокарда, но и извращением механизмов, регулирующих сосудистый тонус. Нарушение кровообращения в миокарде проявляется (рис.2) вазоконстрикцией артерий, полнокровием капилляров и венул с отеком стромы и кровоизлиянием в строму со стазом эритроцитов в капиллярах папиллярной мышцы левого желудочка с очаговыми кровоизлияниями в отечную строму трабекулярной мышцы левого желудочка с субсегментарными и сегментарными контрактурами кардиомиоцитов стенки левого желудочка, с очагами фуксинофильной дистрофии в межжелудочковой перегородке (рис.2, А, В, С, D). Наблюдается также (рис. 2, E) полное отсутствие гликогена в саркоплазме кардиомиоцитов. Введение даларгина при ГК с дальнейшей шестидневной и трехдневной активной пассивной реадaptацией (рис.2,F) приводит к накоплению гликогена в миокарде животных. Не исключается активирующее влияние даларгина на опиатные рецепторы кардиомиоцитов [8] с целью стимуляции эндогенной опиатной системы и повышения ее защитных функций [4]. Что касается влияния пирacetama на миокард, то положительные сдвиги наиболее четко проявляются в условиях активной мышечной деятельности. Этот кардиопротективный эффект, возможно, опосредуется через ГАМК-А рецепторы сердца.

Исследование микроциркуляторного русла бры-

жейки в условиях ГК показало, что наблюдаемые сдвиги мало отличаются от тех изменений, которые имеются в других органах и системах. Введение даларгина не вызывает каких-либо существенных позитивных сдвигов в микроциркуляторном русле брыжейки. Что касается числа базофилов и эозинофилов, то оказалось, что даларгин способствует резкому уменьшению количества эозинофилов даже у животных с шестидневной пассивной реадaptацией. Уменьшение общего количества базофилов с уменьшением количества дегранулированных форм, особенно под влиянием даларгина, во всех трех группах свидетельствует о гранулолизисе и о преобладании гистаминовых эффектов, т.е. даларгин можно рассматривать как протектор гистамина.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют:

- эффективность пирacetama в отношении миокарда проявляется в группе животных с сочетанием пассивной и активной реадaptации, а эффективность даларгина на миокард проявляется в условиях пассивной реадaptации;
- пирacetам сохраняет мозговой кровоток и структурные компоненты мозга при пассивной реадaptации;
- даларгин оказывает позитивное влияние на мозговой кровоток как в условиях пассивной, так и активной реадaptации.

Поступила 10.02.02.

Գլխուղեղի, սրտամկանի, միջընդերքի արյունահոսքի փոփոխությունները դալարգինի, պիրացետամի ազդեցության ներքո հեպատակավաշարժական ռեադապտացիայի պայմաններում

L.U.Բալյան, Ա.Ս. Կանայան

Ուսումնասիրված է պիրացետամի և դալարգինի ազդեցությունը առնետների գլխուղեղի, սրտամկանի և միջընդերքի արյան շրջանառության և մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի վրա սակավաշարժական (ՄԿ) պայմաններում ակտիվ և պասիվ ռեադապտացիայի ժամանակ: Հայտնաբերված է, որ պիրացետամի պաշտպանիչ ազդեցությունը ներթոցիտների և գլխուղեղի արյան շրջանառության վրա ավելի արտահայտված է պասիվ ռեադապտացիայի պայման-

ներում ՄԿ-ից հետո, իսկ կարդիոմիոցիտների վրա և՛ ակտիվ և՛ պասիվ ռեադապտացիայի ժամանակ: Դալարգինը թողնում է իր դրական ազդեցությունը թե՛ գլխուղեղի թե՛ սրտամկանի արյունահոսքի վրա և պասիվ, և ակտիվ ռեադապտացիայի պայմաններում: Պիրացետամի կարդիոպրոտեկտիվ ազդեցությունը իրագործվում է ըստ երևույթին ի հաշիվ իր ազդեցության ԳԱԿԹ-Ա, իսկ դալարգինը՝ կարդիոմիոցիտների ափիոնային ընկալիչների վրա:

Influences of piracetam and dalargin on cerebral, cardiac and mesenterial blood flow alterations in posthypokinetic readaptation

L.S. Balyan, A.S. Kanayan

The influences of dalargin and piracetam on the cerebral, cardiac and mesenterial blood flow and morphofunctional state in the active and passive posthypokinetic readaptation was examined. It was established that the protective effect of piracetam is more expressed on the neurocytes and cerebral blood flow in the passive posthypokinetic readaptation and on the cardiocytes in the pas-

sive and active readaptation. Dalargin has a positive effect both on the brain and heart blood flows in the active and passive readaptation. The cardioprotective effect of piracetam is due to GABA – A receptors and the effect of dalargin via opioid receptors binding.

Литература

1. *Акопян В. П.* Гипокинезия и мозговое кровообращение, М., 1999.
2. *Акопян В. П., Бальян Л. С., Едигарова Л. В. и др.* Ж. Эксперим. и клин. фарм., 1995, 58(5), с. 16.
3. *Бойко С.С., Вицкова Г.Ю., Жердев В.Г.* Эксперим. и клин. фарм., 1997, 60 (6), с. 62.
4. *Лишманов Ю.В., Маслов Л.Н.* Опиоидные нейропептиды, стресс и адаптогенная защита сердца. Томск, 1995.
5. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства, т. II. Харьков, 2000.
6. *Мирзоян С. А., Акопян В. П., Топчян А.В.* Нейрохимическая регуляция кровоснабжения и метаболизма головного мозга. М., 1994.
7. *Николаев В.И.* Пат.физ. и экспериментальная терапия, 1995, 4, с. 3.
8. *Шерман Д. М., Лафаренко Д.А.* Эксперим. и клин. Фарм., 1998, 61(1), с.25.
9. *Fern P.L., Waxman S.G. and Ransen B.R.* J. Neurosci., 1995, 15(1), pt. 2, 699.
10. *Hakobian V. P., Balian L.S., Melkonian K.V.* Archives of Pharmacology, 1998, 1,358(1), с.339.