

С. А. МИРЗОЯН, К. Г. КАРАГЕЗЯН, В. П. АКОПЯН, С. С. СААКЯН

ВЛИЯНИЕ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ И АДРЕНАЛИНА НА МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ И АРТЕРИО-ВЕНОЗНУЮ РАЗНИЦУ СОДЕРЖАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА

Настоящая работа посвящена изучению действия гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и адреналина на объемную скорость мозгового кровотока в сонной артерии, в белом веществе головного мозга и определению величины артерио-венозной разницы содержания холестерина оттекающей и притекающей в мозг крови собак. Сопоставление физиологического показателя с биохимическими сдвигами в крови диктовалось главным образом тем, что артерио-венозные изменения содержания различных веществ могут быть осмыслены как результат активного поглощения или выделения их мозгом только лишь при точной регистрации скорости мозгового кровотока. Как и для вскрытия многообразных механизмов действия физиологически активных веществ на мозговой кровоток, существенным является исследование биохимических основ их действия. Исследованиями С. А. Мирзояна и сотрудников [1—4] обнаружена значительная способность ГАМК расширять мозговые сосуды. В частности, установлено, что в опытах с перфузией головного мозга кошки при постоянном притоке, когда мозговое кровообращение не связано с системным давлением, ГАМК, введенная через наружную сонную артерию или внутривенно, обнаруживает способность уменьшать сопротивление сосудов мозга. Более убедительные факты получены в хронических опытах на кроликах и собаках с термоэлектрическим измерением мозгового кровотока. Полученные данные свидетельствуют, что ГАМК усиливает объемную скорость мозгового кровотока, особенно сонной артерии и в сером веществе головного мозга. В дозах 0,5—5,0 мг/кг веса животного ГАМК обнаруживает способность увеличивать скорость мозгового кровообращения от 3 до 10 мин.

Приступая к одновременному изучению действия ГАМК на мозговое кровообращение и некоторые стороны метаболизма мозга, мы сочли необходимым сопоставить эффективность действия ГАМК на мозговые сосуды с изменением содержания в крови холестерина. Известно, что среди липидов головного мозга холестерин является наиболее изученным и обладает низкой степенью обмениваемости [5—8]. Наши прежние исследования показали, что при электрокожном возбуждении имеет место значительное увеличение содержания свободного холестерина в крови, оттекающей от мозга [9—10]. В связи с этим представляет интерес изуче-

ние артерио-венозных сдвигов уровня свободного холестерина в крови, питающей мозг и оттекающей от него, при функциональных состояниях, развивающихся в условиях действия гамма-аминомасляной кислоты и адреналина. Исследованиями Г. Х. Бунятына и сотрудников установлено, что ГАМК в определенной степени действует на обмен веществ организма через мобилизацию адреналовой системы. В то же время хорошо известно, что этот эффект развивается и при электрическом стимулировании. Выяснение эффективности действия ГАМК и адреналина на артерио-венозную разницу содержания свободного холестерина позволит дать сравнительную оценку полученных данных с учетом их при дальнейшей разработке некоторых вопросов метаболизма мозга, связанных с мозговым кровообращением.

В острых опытах исследования проводились на 12 собаках с одновременной регистрацией объемной скорости мозгового кровотока методом артерио-венозной разницы [12]. Количество свободного холестерина определялось в цельной крови по Энгельгардту-Смирновой. Измерение объемной скорости мозгового кровотока в общей сонной артерии после предварительной перевязки наружной сонной артерии и других мелких ветвей производилось с помощью сосудистого термоэлектрода в модификации М. Е. Маршака и др. [13]. Одновременно в соответствующем полушарии головного мозга производилось определение скорости мозгового кровообращения в белом веществе на глубине 4—8 мм посредством игольчатого термоэлектрода, вводимого при помощи стерилитоксического аппарата.

Кровь для исследования бралась как из сонной артерии, так и наружной яремной вены с промежутком времени от 14 до 17 сек., что

Таблица 1

Артериовенозная разница в содержании свободного холестерина крови (в мг %), питающей головной мозг и оттекающей от него, при внутрикаротидном введении физиологического раствора

До введения		Через 5 мин. после введения		Через 20 мин. после введения	
артерия	вена	артерия	вена	артерия	вена
66,0±3,5	67,0±2,7	67,0±4,2	70,0±4,8	67,0±1,8	68,0±1,2
P>0,5		P>0,5		P>0,5	

соответствует времени полного кровообращения в мозгу [14]. Предварительно ставилась небольшая серия опытов по выяснению картины артерио-венозных изменений в содержании свободного холестерина при одном только внутриартериальном введении физиологического раствора. В последующем, с началом основных исследований, первая пара проб крови, взятая из артерии и вены, служила контролем для данного опытного дня. Вторая и третья пара проб крови бралась после введения соответствующих веществ через 5 и 20 мин. ГАМК и адреналин вводили вну-

триартериально: ГАМК в количестве 2,5; 3,0; 4,0; 5,0 и 8,0 мг/кг веса животного, а адреналин в дозе 20,0; 40,0; 50,0 и 100,0 мкг/кг веса животного. Полученные данные подвергнуты статистической обработке [15].

Результаты наших исследований показывают, что в нормальных условиях количество свободного холестерина в цельной крови обеих систем колеблется в пределах 60—70 мг%, не обнаруживая существенной артерио-венозной разницы. Как явствует из табл. 1, в контрольных опытах уровень свободного холестерина не испытывает заметных колебаний как до, так и спустя 5 и 20 мин. после введения физиологического раствора; артерио-венозная разница в его содержании в этих условиях, как правило, оказывается статистически недостоверной ($P > 0,5$).

Таблица 2

Артерио-венозная разница в содержании свободного холестерина крови (в мг %), питающей головной мозг и оттекающей от него, при внутри-каротидном введении гамма-аминомасляной кислоты

До введения		Через 5 мин. после введения		Через 20 мин. после введения	
артерия	вена	артерия	вена	артерия	вена
64,0±3,2	66,0±3,8	65,0±3,0	47,0±4,1	69,0±2,2	47,0±2,8
$P > 0,5$		$P = 0,05$		$P < 0,001$	

В табл. 2 приведены количественные изменения в артерио-венозной разнице свободного холестерина при функциональных состояниях, развивающихся в условиях внутриартериального введения ГАМК. Ввиду однотипности полученных результатов, независимо от примененных доз, в табл. 2 и на рис. 1 приводятся данные, отражающие картину количественных сдвигов свободного холестерина и изменения в величине мозгового кровообращения, развивающихся под действием 4 мг/кг ГАМК веса животного. Как видно из табл. 2, уровень свободного холестерина в крови, питающей мозг, при внутриартериальном введении ГАМК не испытывает чувствительных колебаний и варьирует в пределах 64,0±3,2—69,2±2,2 мг%. Однако, как показали результаты наших исследований, спустя 5 и 20 мин. после введения ГАМК он значительно уменьшается в крови, оттекающей от мозга. Так, например, количество свободного холестерина от первоначального его содержания в венозной крови составляет 66,0±3,8 мг%, через 5 мин. понижается до 47,0±4,1, а через 20 мин.—до 47,0±2,8 мг%, что на 29,8% ниже его контрольного уровня. Таким образом, становится очевидным, что внутриартериальные введения ГАМК способствуют поглощению свободного холестерина головным мозгом и в результате этого развиваются вышеописанные картины артерио-венозной разницы в его содержании.

Как видно из рис. 1, объемная скорость кровотока в системе сонной артерии в этих условиях увеличивается в течение первых 10 мин. Одновременно отмечается сравнительно меньшее увеличение скорости крово-

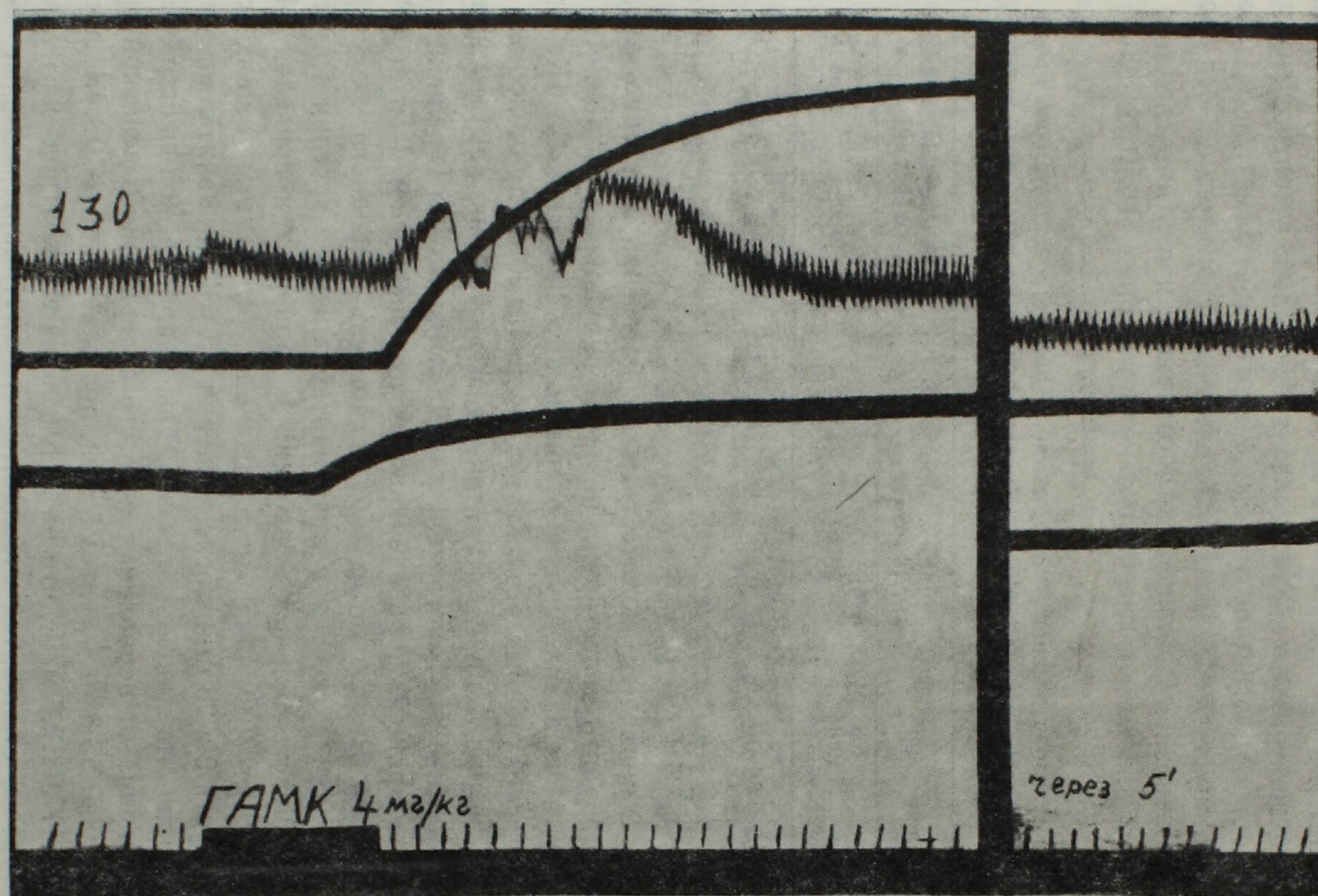


Рис. 1. Действие интракаротидного введения 4 мг/кг ГАМК на мозговой кровоток собаки. Сверху вниз: артериальное давление, скорость кровотока в белом веществе, отметка времени (5 сек.), отметка введения препарата,

тока в белом веществе мозга с продолжительностью не более 5—6 мин. Установлено, что эти эффекты не зависят от величины артериального давления, которое при введении ГАМК обычно понижается. Следовательно, ускорение скорости кровотока в сонной артерии и белом веществе мозга под действием ГАМК можно рассматривать как результат ее сосудорасширяющего действия. Однако наблюдаемые сдвиги в артерио-венозной разнице содержания свободного холестерина в этих условиях мы не можем трактовать как следствие описанного сосудорасширяющего эффекта ГАМК, так как последние отличаются своей непродолжительностью, тогда как биохимические изменения развиваются позже—на 5-й и особенно 20-й мин. после введения ГАМК, т. е. на фоне уже нормализовавшегося кровотока.

В следующей серии наших исследований были испытаны различные дозы адреналина. Выяснилось, что при внутриартериальном введении адреналина без исключения развивается характерная артерио-венозная разница в содержании свободного холестерина в крови, питающей мозг и оттекающей от него, а также соответствующие эффекты в величине мозгового кровообращения. Как явствует из табл. 3, внутриартериальное

Таблица 3

Артерио-венозная разница в содержании свободного холестерина крови (в мг %), питающей головной мозг и оттекающей от него, при внутрикаротидном введении адреналина

До введения		Через 5 мин. после введения		Через 20 мин. после введения	
артерия	вена	артерия	вена	артерия	вена
64,0±2,9	68,0±3,7	25,0±1,2	16,0±1,4	17,0±0,9	9,9±1,3
P>0,5		P<0,001		P<0,001	

введение 50 мкг адреналина (1 кг веса животного) в отличие от ГАМК приводит к более выраженному уменьшению содержания свободного холестерина как в артериальной, так и венозной крови. Так, например, при его контрольном уровне, равном 64 мг %, в артерии, питающей мозг, через 5 и 20 мин. после введения адреналина отмечается значительное уменьшение этой величины соответственно до 25 и 17 мг %, что приблизительно составляет 38,9 и 27,0% первоначального количества. Несмотря на столь значительное понижение уровня свободного холестерина в цельной крови обеих систем под воздействием адреналина, его содержание в артериальной крови оказывается значительно выше, чем в венозной, где, как показано в табл. 3, в подавляющем большинстве случаев в этих условиях содержание свободного холестерина колеблется в минимальных пределах—9,0 мг %, что составляет 14,0% контрольного уровня свободного холестерина. Интересно отметить, что развивающаяся при этом положительная артерио-венозная разница в содержании свободного холестерина в крови почти не меняется на протяжении всего опыта.

Как видно из рис. 2, внутриартериальное введение 50,0 мкг/кг адреналина вызывает непродолжительное (15 сек.) первоначальное замедление скорости кровотока в сонной артерии и в белом веществе головного мозга с последующим его возрастанием. Заслуживает внимания тот факт, что и в случае ГАМК адреналин оказывает более выраженное и продолжительное действие на кровоток (до 3,5 мин.) в сонной артерии, чем в белом веществе мозга (до 2—2,5 мин.). Наряду с этим отмечается повышение кровяного давления. Небезынтересно, что в острых опытах и ранее проведенных хронических экспериментах наблюдалась определенная однотипность в сдвигах величины объемной скорости мозгового кровообращения при внутриартериальном введении изучаемых доз ГАМК и адреналина. Анализ полученных данных показывает, что легкий эфирный наркоз в условиях острого опыта не оказывает побочных наслоений на характерную картину изменений в объемной скорости мозгового кровообращения, развивающейся при функциональных состояниях организма, разыгрывающихся под влиянием ГАМК и адреналина.

На основании проведенных исследований мы приходим к заключению, что в условиях внутриартериального введения ГАМК и адреналина имеет место развитие статистически достоверной положительной артерио-венозной разницы уровня свободного холестерина в цельной крови, притекающей в мозг и оттекающей от него через 5 и 20 мин. после применения изученных раздражителей. Развитие этой картины обусловливается его более высоким уровнем в артериальной крови, несмотря на то, что вообще под действием указанных агентов, особенно адреналина, мы всегда наблюдали значительное понижение исходного уровня свободного холестерина в цельной крови обеих систем.

Результаты наших исследований позволяют допустить, что в развитии указанной положительной артерио-венозной разницы количества свободного холестерина, вероятно, немаловажную роль играет сам головной мозг, частично поглощающий холестерин из периферической крови. Нам пока не представляется возможным конкретизировать биологическое значение этого явления. Однако не вызывает сомнений, что холестерин, как и многие другие липиды мозга и их комплексные соединения, играет важную функциональную роль в обмене веществ нервной ткани.

Параллельное изучение величины объемной скорости мозгового кровотока одновременно в системе сонной артерии и белом веществе мозга в описанных условиях показало ее чувствительное возрастание, особенно под действием адреналина. Однако, как показали наши исследования, эти изменения кровотока носили непродолжительный характер и нормализовались в течение первых 3,5—5 мин., тогда как сдвиги артерио-венозной разницы уровня свободного холестерина в крови развивались на 5-й и особенно 20-й мин. после описанных манипуляций. Следовательно, эти изменения не могут расцениваться как эффект, развивающийся в зависимости от колебаний мозгового кровотока и, видимо, имеют прямое отношение к обмену веществ самой нервной ткани. Изучение функциональной роли свободного холестерина и других липидов головного мозга

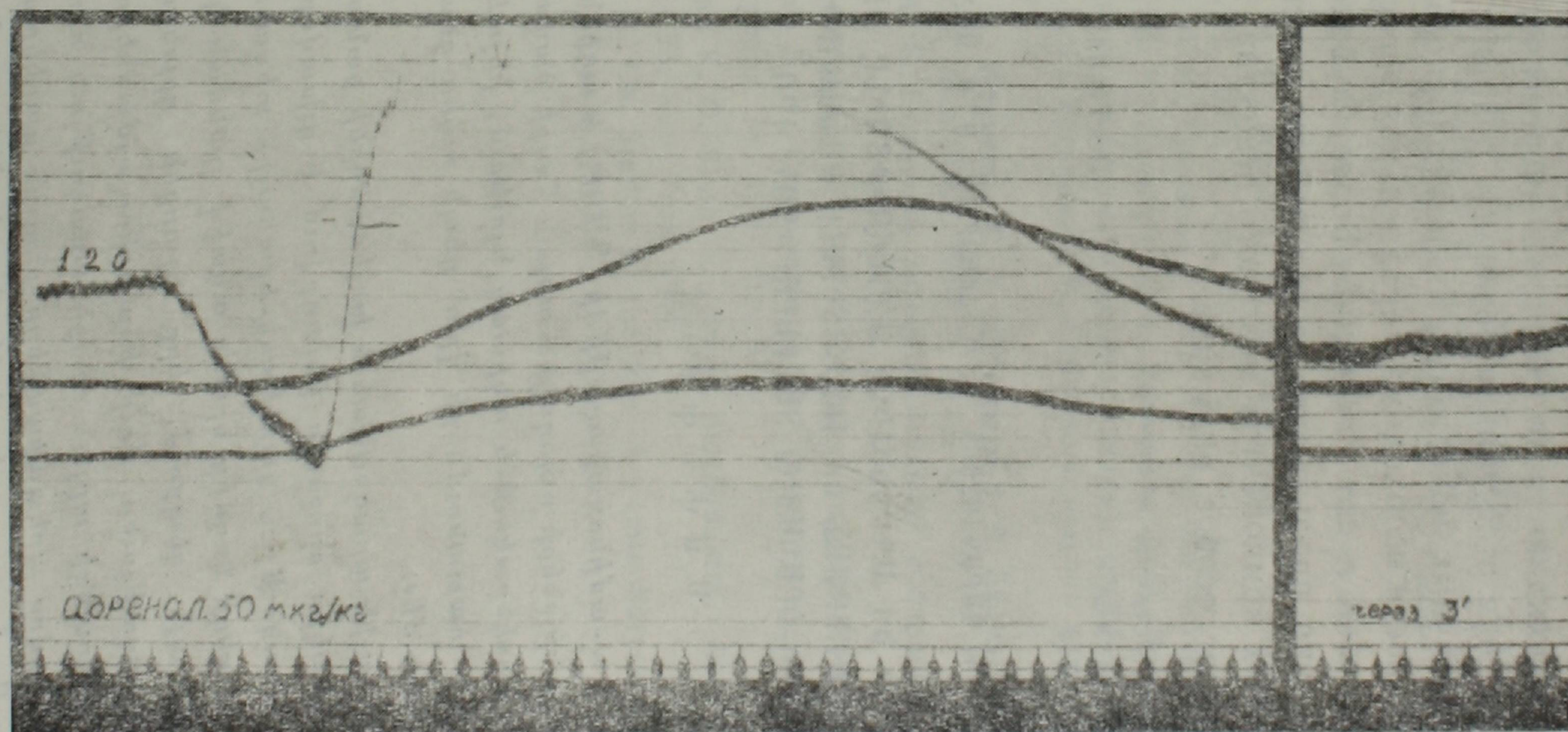


Рис. 2. Действие интракаротидного введения 50 мкг/кг адреналина на мозговой кровоток собаки. Сверху вниз: артериальное давление, скорость кровотока в сонной артерии, скорость кровотока в белом веществе, отметка времени (5 сек.), отметка введения препарата.

поможет лучше изучить значение этих веществ в метаболизме центральной нервной системы, где их содержание достигает значительных величин и в крови, омывающей ее. Это является удобным экспериментальным приемом, позволяющим проследить за некоторыми сторонами биохимических превращений в мозгу и их гуморальной связи с внешней средой организма. Естественно, что изменения в интенсивности метаболических процессов всегда сопровождаются колебаниями энергетического баланса. Поэтому для суждения о состоянии обменных реакций, о поглощении или выделении различных веществ со стороны головного мозга в зависимости от его активности необходима параллельная регистрация скорости мозгового кровотока и его изменений. Более глубокое изучение этих вопросов, несомненно, прольет свет на дальнейшее выяснение функциональной роли многих компонентов мозгового вещества, среди которых липиды привлекают особое внимание.

Ереванский медицинский институт,
Институт биохимии АН АрмССР

Поступило 15.VII 1967 г.

Ս. Հ. ՄԻՐԶՈՅԱՆ, Կ. Գ. ԿԱՐԱԳԵՅԱՆ, Վ. Պ. ԱԿՈՅԱՆ, Ս. Ս. ՍԱԿՅԱՆ

γ-ԱՄԻՆՈՎԱՐԱԳԱԹԹՎԻ ԵՎ ԱԴՐԵՆԱԼԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՒՂԵՂԱՅԻՆ ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԽՈՒԵՍՏԵՐԻՆԻ ՔԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ԶԱՐԿԵՐԱԿ-ԵՐԱԿԱՅԻՆ ՏԱՐԲԵՐՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ու մ

Հոգվածը նվիրված է γ -ամինովարագաթթվի (ԳԱԿԹ) և ադրենալինի միաժամանակյա ազդեցությանը շների ուղեղային արյան հոսքի ծավալային արագության վրա, քնային զարկերակում և սպիտակ նյութում, ինչպես նաև՝ խոլեստերինի քանակության տատանումների վրա՝ դեպի ուղեղ գնացող և այնտեղից արտահոսող արյան մեջ:

Արյան հոսքի ծավալային արագության և խոլեստերինի քանակական տատանումների միաժամանակյա որոշումը թելադրվում է գլխավորապես այն պատճառով, որ նրա քանակության զարկերակ-երակային տեղաշարժերը կարող են դիտվել որպես ուղեղի կողմից նրանց ակտիվ կլանման կամ անջատման արդյունք միայն այն դեպքում, երբ ճշտորեն գրանցվում է ուղեղային արյան հոսքի արագությունը: Սուր փորձերի պայմաններում զգայուն թերմոէլեկտրոդներով գլխուղեղի արյան հոսքի արագության որոշումը ցույց է տալիս, որ ուսումնասիրվող պրեպարատները քնային զարկերակում և գլխուղեղի սպիտակ նյութում առաջացնում են հոսքի մեծացում, ընդ որում, առաջինում այն շատ ավելի լավ է արտահայտված, քան վերջինում: Պրեպարատների ներմուծումները ուղեկցվում են խոլեստերինի քանակության պակասումով՝ ուղեղից արտահոսող արյան մեջ, մինչդեռ դեպի ուղեղ գնացող արյան մեջ այն չի փոխվում, այսինքն առաջանում է դրական զարկերակ-երակային տարբերություն, որը խոսում է գլխուղեղի կողմից խոլեստերինի ակտիվ կլանման մասին: Խոլեստերինի այդպիսի փոփոխությունները կապ-

ված շեն արյան հոսքի արագության մեծացման հետ, քանի որ վերջինիս տեղափոխումը անհամեմատ ավելի կարճ է, քան խոլեստերինի քանակության ավանդույթը. այն տևում է մինչև 20 րոպե:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мирзоян С. А., Акопян В. П. Физиологические, биохимические и фармакологические эффекты гамма-аминомасляной кислоты в нервной системе. Л., 1964, стр. 44.
2. Мирзоян С. А., Акопян В. П. В кн.: Фармакология и химия. М., 1965, стр. 210.
3. Мирзоян С. А., Акопян В. П. ДАН Арм. ССР, 1966, XLII, 1, стр. 53.
4. Мирзоян С. А., Карагезян К. Г., Акопян В. П., Макарян Л. Т. ДАН Арм. ССР, 1966, XLIII, 2, стр. 112.
5. Соколова Г. Т. Вестник Ленинградского университета (биол. серия), 1959, 21, 4, стр. 45.
6. Прохорова М. И., Матвеева И. М., Путилина Ф. Е., Соколова Г. П. В сб.: Нервная система. Л., 1960, 2. стр. 22.
7. Прохорова М. И., Соколова Г. Т. В сб.: Нервная система. Л., 1962, 3, стр. 5.
8. Прохорова М. И., Думитру И. Ф., Родионова Л. П., Романова Л. С. III Всесоюзная конференция по биохимии нервной системы. Ереван, 1963, стр. 367.
9. Карагезян К. Г., Урганджян М. Г. Физиологический журнал СССР, 1962, XLVIII, 11, стр. 1377.
10. Кедров А. А., Науменко А. И., Дегтярева З. Я. Бюллетень экспериментальной биологической медицины, 1954, 9, стр. 10.
11. Маршак М. Е. Бюллетень экспериментальной и биологической медицины, 1957, 1, стр. 21.
12. Егян В. Б. Известия АН Арм. ССР (биол. науки), 1960, 3, стр. 43.
13. Закутинский Д. И., Селиванова Л. Н. Статистическая обработка экспериментального материала. М., 1960, стр. 97.
14. Karagiozian K. G. Sixth Int. Congr. Biochemistry, Abstr., VII, Lipids and sterioids 580, VII—78, New York, 1964.
15. Buniatian H. Ch. Studies of the role of γ -aminobutyric acid in carbohydrate metabolism, Erevan, 1961.