

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ

На правах рукописи

ПОГОРЕЛЫЙ Василий Ефимович

ВЛИЯНИЕ ПИРРОКСАНА, МЕТИЛАПОГАЛАНТАМИНА
И РАУСЕДИЛА НА МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

14.00.25 — Фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Москва — 1981

РЕСПУБЛИКАНСКАЯ
научная медицинская
библиотека МЗ БССР

Специальный фонд

Работа выполнена на кафедре фармакологии Пятигорского фармацевтического института

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ — доктор медицинских наук, профессор **М. Д. ГАЕВЫЙ**.

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Доктор медицинских наук **Р. С. МИРЗОЯН**.

Доктор медицинских наук **А. Р. ШАХНОВИЧ**.

Ведущее учреждение — II Московский ордена Ленина государственный медицинский институт имени Н. И. Пирогова.

Защита состоится «18» ноября 1981 г. в 14 час.

на заседании специализированного ученого совета Д.001.25.01 при Институте фармакологии АМН СССР по адресу: 125315, Москва, Балтийская ул., д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в ученой части Института фармакологии АМН СССР.

Автореферат разослан «08» октября 1981 г.

Ученый секретарь
специализированного совета
кандидат медицинских наук

В. А. МАРКИН

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. Изучению физиологии, патологии и фармакологии мозгового кровообращения на протяжении последних двух десятилетий уделяется большое внимание. Это связано с учащением сосудистых заболеваний мозга особенно в экономически развитых странах. Смертность от острых нарушений мозгового кровообращения по данным ВОЗ составляет 11—15% по отношению к смертности от всех заболеваний и занимает третье место после заболеваний сердца и злокачественных опухолей (Н. Н. Аносов, Б. С. Виленский, 1978). Повышение частоты сосудистых поражений головного мозга нельзя считать обусловленными только увеличением продолжительности жизни и, следовательно, возрастных изменений сосудов.

В наблюдениях отечественных и зарубежных клиницистов отмечалось увеличение числа больных молодого возраста цереброваскулярными расстройствами (Fogelholm, Aho, 1973; А. Крейнцлер, 1975; Е. М. Бурцев, 1978). Одной из частых причин цереброваскулярных расстройств является гипертоническая болезнь, для лечения которой широко используются антиадренергические средства.

Анализ литературных данных о влиянии альфа-адреноблокаторов и симпатолитиков на мозговое кровообращение позволил выявить целый ряд спорных вопросов и недостаточность информации или полное отсутствие таковой в отношении некоторых антиадренергических средств. Это относится и к такому широко применяемому для лечения гипертонической болезни препарату как рауседил. Что касается действия пирроксана и метилапогантамина на мозговое кровообращение, то оно оставалось неизученным. Эти новые препараты все шире применяются не только для лечения гипертонической болезни, но и ряда других заболеваний, связанных с нарушением функции симпатической нервной системы.

Таким образом, изучение действия антиадренергических средств на мозговое кровообращение представляет интерес как с практической точки зрения — для более рационального применения их при гипертонической болезни с сопутствующими цереброваскулярными расстройствами, так и теоретической, поскольку способствует выяснению роли симпатoadrenalовой системы в регуляции мозгового кровообращения.

Эти обстоятельства и послужили основанием для сравнительного изучения влияния на кровоснабжение и кислородный обмен головного мозга симпатолитика — рауседила, альфа-адреноблокатора пирроксана, оказывающего влияние на периферические и центральные адренореактивные системы, и метилапогалантамина с его адренолитическими и спазмолитическими свойствами.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ — экспериментальное изучение действия рауседила, пирроксана и метилапогалантамина на мозговое кровоснабжение, потребление кислорода тканью мозга и механизмы регуляции тонуса сосудов головного мозга.

ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Изучить действие пирроксана, метилапогалантамина и рауседила на тонус сосудов головного мозга и попытаться выяснить механизм этого действия.
2. Сопоставить динамику изменений тонуса мозговых сосудов с изменением тонуса внечерепных сосудов и сосудов задней конечности при внутривенном и внутриартериальном введении исследуемых веществ.
3. Изучить влияние упомянутых препаратов на объемную скорость мозгового кровотока, общее артериальное давление, насыщение артериальной и оттекающей от мозга венозной крови кислородом, напряжение кислорода в тканях мозга и поглощение его мозгом.
4. Изучить влияние пирроксана, метилапогалантамина и рауседила на ауторегуляцию мозгового кровотока.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА РАБОТЫ. В результате проведенных исследований впервые экспериментально изучено влияние различных доз пирроксана и метилапогалантамина на мозговое кровообращение. Установлено, что пирроксан понижает тонус мозговых и периферических сосудов, а метилапогалантамин вызывает двухфазные (дилататорно-констрикторные) реакции. Реакция мозговых сосудов на эти препараты выражена в меньшей степени по сравнению с периферически-

ми сосудами. Изменение объемной скорости мозгового кровотока под влиянием пирроксана и метилапогалантамина зависит от действия препаратов на тонус сосудов и степени гипотензивной реакции артериального давления. Пирроксан не изменяет, а метилапогалантамин уменьшает потребление кислорода тканью мозга.

Новыми являются результаты, характеризующие механизм реакции мозговых сосудов на рауседил в первоначальный период его действия. Кратковременная вазодилаторная реакция, наступающая сразу после внутривенного введения рауседила, сохранялась в условиях блокады адренорецепторов и М-холинорецепторов, что дает основание предположить миогенный характер его происхождения. Предварительная блокада альфа-адренорецепторов устраняла дилататорную реакцию мозговых и периферических сосудов на пирроксан и метилапогалантамин; блокада бета-адренорецепторов и М-холинорецепторов ослабляла эту реакцию.

Новым является выявление способности изучаемых препаратов изменять ауторегуляторную реакцию сосудов мозга на снижение артериального давления. Пирроксан вызывает «смещение» нижней границы ауторегуляции в сторону более низкого давления, тогда как метилапогалантамин и рауседил «смещают» эту границу в сторону более высокого давления.

Проведенное исследование позволило отметить, что сосудистые реакции на исследуемые вещества обусловлены специфической антиадренергической активностью препаратов, затрагивающей периферические и центральные механизмы регуляции сосудистого тонуса, характером метаболических процессов в ткани мозга и непосредственным действием препаратов на сократительные элементы сосудов.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ. Полученные экспериментальные данные могут служить дополнением к теоретическим основам фармакотерапии сосудистых заболеваний головного мозга. Это имеет важное значение в связи с тем, что артериальные гипертензии, для лечения которых используются изучаемые препараты, сочетаются нередко с заболеваниями мозговых сосудов и нарушениями регуляции мозгового кровообращения. Таким образом, эти исследования могут в определенной степени служить теоретической предпосылкой для более рационального применения пирроксана, метилапогалантамина и рауседила в медицинской практике.

В работе использованы стабилизатор входного давления и следящее устройство резистографа, сконструированные и из-

готовленные нами. Эти устройства - позволили значительно уменьшить ошибку резистографа, связанную с колебаниями артериального давления животного, и обеспечить более надежную работу прибора.

Модифицирован для животных метод бескровного воспроизведения различных уровней артериального давления без применения фармакологических веществ, позволивший объективно оценить влияние исследуемых препаратов на ауторегуляцию мозгового кровотока.

Использование в опытах блокаторов адренергических и холинергических рецепторов для исследования механизмов сосудистых реакций на пирроксан, метилапогалантамин и рауседил позволило выявить некоторые особенности их совместного применения с другими вегетотропными средствами.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Основные результаты диссертации докладывались на III конференции молодых ученых, посвященной 35-летию Пятигорского фармацевтического института (Пятигорск, 1978), на научной конференции, посвященной 110-й годовщине со дня рождения В. И. Ленина, на тему: «Состояние исследований по изучению и изысканию новых лекарственных средств» (Пятигорск, 1980), на 36 итоговой научной конференции Пятигорского фармацевтического института, посвященной XXVI съезду КПСС (Пятигорск, 1981).

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ. Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и списка литературы. Первая глава посвящается обзору литературы по физиологии мозгового кровообращения и дана краткая фармакологическая характеристика изучаемых препаратов. Во второй главе представлены сведения об использованных методах исследования. В эту главу включены описания усовершенствованных методик и сконструированных нами устройств. В остальных трех главах изложены результаты полученных экспериментальных данных.

Материал изложен на 187 страницах машинописного текста, включая 39 таблиц и 32 рисунка. Список литературы содержит 235 источников, из них 112 отечественных и 123 зарубежных авторов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 254 кошках под наркозом (уретан, хлоралоза, этаминал натрия), а также на 25 собаках с использованием анальгетика (морфин), местного анестетика (новокаин) и миорелаксанта (дитилин) в условиях искусственной вентиляции легких.

Для определения скорости мозгового кровотока был использован прибор для непрерывной регистрации объемной скорости кровотока конструкции М. Д. Гаевого (1967) и электромагнитный измеритель кровотока марки — РКЭ-1. Для регистрации мозгового кровотока расходомер М. Д. Гаевого подключали к сонным артериям при перевязке их внечерепных ветвей с обеих сторон (Н. М. Рыжова, 1966), а датчик электромагнитного расходомера помещали на плечеголовной артерии. При этом все артерии головы, не принимающие участия в питании мозга, перевязывали.

Определение сопротивления сосудов проводили на резистографе, который был изготовлен в нашей лаборатории М. Д. Гаевым по схеме В. М. Хаютина (В. М. Хаютин и соавт., 1958; В. М. Хаютин, 1966). Для устранения ошибки резистографа и повышения надежности работы прибора нами предложен стабилизатор давления на входе в резистограф и следящее устройство (М. Д. Гаевый и соавт., 1977). При исследовании тонуса внутри- и внечерепных сосудов мы воспользовались методикой перевязки, разработанной М. Д. Гаевым и С. П. Трофименко (1970), а перфузия сосудов задней конечности проводилась согласно методическим рекомендациям В. М. Хаютина (1964).

Для изучения динамики напряжения кислорода в ткани мозга и мозговой крови применяли кислородную полярографию. Регистрацию напряжения кислорода в теменной области коры головного мозга проводили платиновым макроэлектродом на полярографе ППТ-1. Напряжение кислорода и рН мозговой крови определяли в микропробах крови на приборе АЗИВ-2. Забор артериальной крови для исследования производили из наружной сонной артерии, а венозную кровь брали из стока венозных синусов. По величине рН и напряжению кислорода в крови с помощью номограммы (Thews, 1967) определяли процент насыщения крови кислородом, а исходя из артериовенозной разницы по кислороду и величины мозгового кровотока, с учетом кислородной емкости крови, рассчитывали потребление кислорода головным мозгом.

Регистрацию общего артериального давления проводили при помощи ртутного манометра с записью на кимографе в общей сонной или бедренной артерии. Венозное давление измеряли в наружной яремной вене.

Изучение ауторегуляции мозгового кровообращения проводили в условиях острых опытов на собаках. Изменения артериального давления моделировали с помощью специальной барокамеры, в которую помещали нижнюю половину туловища животного, и ортостатических воздействий. Коэффициент регуляции рассчитывали по формуле:

$$K = 1 - \frac{R_0 \Delta P - P_0 \Delta R}{\Delta P (\Delta R + R_0)}$$

где K — коэффициент регуляции, R_0 и P_0 — исходные значения сопротивления и давления в сосудах мозга, ΔR и ΔP — изменения сопротивления и давления в сосудах мозга при воздействии на систему (Ю. Е. Москаленко и соавт., 1975).

Исследуемые вещества в виде водных растворов вводили внутривенно и внутриартериально. Для выяснения стабильности показателей кровоснабжения и кислородного обмена в головном мозге были проведены контрольные опыты. Статистическую обработку результатов проводили по математико-статистической методике Е. В. Монцевичюте-Эрингене (1964).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пирроксан

(Основные показатели исследования представлены в табл. 1)

Результаты опытов показали, что изменения объемной скорости мозгового кровотока под влиянием пирроксана в определенной степени зависят от уровня общего артериального давления. Значительное снижение последнего, которое наблюдается в первые минуты после введения препарата, нередко приводило к уменьшению мозгового кровотока. В опытах со стабилизацией перфузионного давления в сонных артериях отмечалось закономерное увеличение кровотока, что свидетельствует о вазодилататорном действии препарата на сосуды мозга. Эти данные коррелируют с результатами наших исследований, полученных методом резистографии (В. Е. Погорелый, М. Д. Гаевый, 1979).

Таблица 1
Влияние пирроксана (1 мг/кг внутривенно) на общее артериальное давление, мозговой кровоток, потребление кислорода и тонус мозговых и периферических сосудов у наркотизированных кошек

Показатель	Исходные данные	Изменения показателей в % к исходному уровню				
		1 мин.	3 мин.	10 мин.	30 мин.	60 мин.
Общее артериальное давление (мм рт. ст.)	111,4 ± 5,0	-28,3 ± 4,4*	-34,2 ± 5,3*	-31,0 ± 4,2*	-18,4 ± 3,6*	-16,1 ± 3,5*
Объемная скорость мозгового кровотока (мл/100 г/мин)	70,0 ± 3,5	-13,0 ± 6,0*	-10,3 ± 5,2	-7,0 ± 3,9	+3,3 ± 3,0	+1,7 ± 6,9
Потребление кислорода мозгом (мл/100 г/мин)	1,90 ± 0,09	—	—	-1,7 ± 5,6	+8,7 ± 8,4	+10,5 ± 10,7
Перфузионное давление в мозговых сосудах (мм рт. ст.)	107,5 ± 6,9	-9,1 ± 3,5*	-5,4 ± 2,6*	-11,3 ± 2,6*	-8,5 ± 2,1*	-9,0 ± 2,5*
Перфузионное давление во внечерепных сосудах (мм рт. ст.)	107,5 ± 6,9	-16,0 ± 1,8*	-10,8 ± 1,7*	-13,8 ± 2,2*	-13,0 ± 3,0*	-12,0 ± 2,6*
Перфузионное давление в бедренных сосудах (мм рт. ст.)	107,5 ± 6,9	-24,8 ± 1,7*	-14,6 ± 1,2*	-14,6 ± 1,7*	-15,3 ± 3,4*	-14,9 ± 4,0*

Примечание: * обозначены статистически достоверные изменения ($P < 0,05$).

В условиях резистографической методики было отмечено, что вазодилаторная реакция на пирроксан со стороны мозговых сосудов выражена меньше, чем внечерепных и периферических сосудов. Эти данные согласуются с результатами исследований М. Д. Гаевого (1970), в которых установлена менее выраженная чувствительность мозговых сосудов в сравнении с внечерепными к различным фармакологическим веществам.

Сосудистые реакции на введение различных доз пирроксана показали, что его вазодилаторное действие проявляется при гораздо меньших дозах, чем это требуется для блокады периферических адренорецепторов. Имевшая место в некоторых опытах умеренная вазоконстрикторная фаза (после дилаторной), по-видимому, была обусловлена реакцией компенсаторных систем организма (включая адреналовую систему надпочечников) в ответ на падение артериального давления (С. И. Теплов, 1980).

Следовательно, дозы пирроксана (0,01—0,1 мг/кг) были не достаточны для блокады альфа-адренорецепторов. Как по результатам наших опытов с введением норадреналина, так и по данным С. С. Крылова и Н. Т. Старых (1973), пирроксан лишь в дозе 1 мг/кг и выше уменьшал прессорный эффект норадреналина у кошек. Тем не менее, пирроксан в дозе 0,1 мг/кг заметно ослаблял констрикторную реакцию мозговых и внечерепных сосудов на раздражение шейного симпатического ствола и вызывал отчетливый гипотензивный эффект. По-видимому, действие пирроксана на центральные механизмы регуляции сосудистого тонуса преобладает над его периферическим адреноблокирующим эффектом, что можно объяснить свойством препарата депонироваться в определенных структурах мозга (А. С. Иванова и соавт., 1976). Об этом свидетельствует отчетливая гипотензивная реакция на внутривенное введение пирроксана в небольших дозах (0,01 мг/кг).

Альфа-адреноблокирующее действие пирроксана на мозговые и периферические сосуды усиливается при увеличении его дозы. Так, внутривенное введение пирроксана в дозе 4 мг/кг значительно ослабляло реакцию сосудов на норадреналин. Предварительная блокада альфа-адренорецепторов дигидроэрготамином полностью устраняла вазодилаторный эффект пирроксана. Следовательно, в механизме вазодилаторной реакции мозговых и периферических сосудов на пирроксан важную роль играют альфа-адренорецепторы.

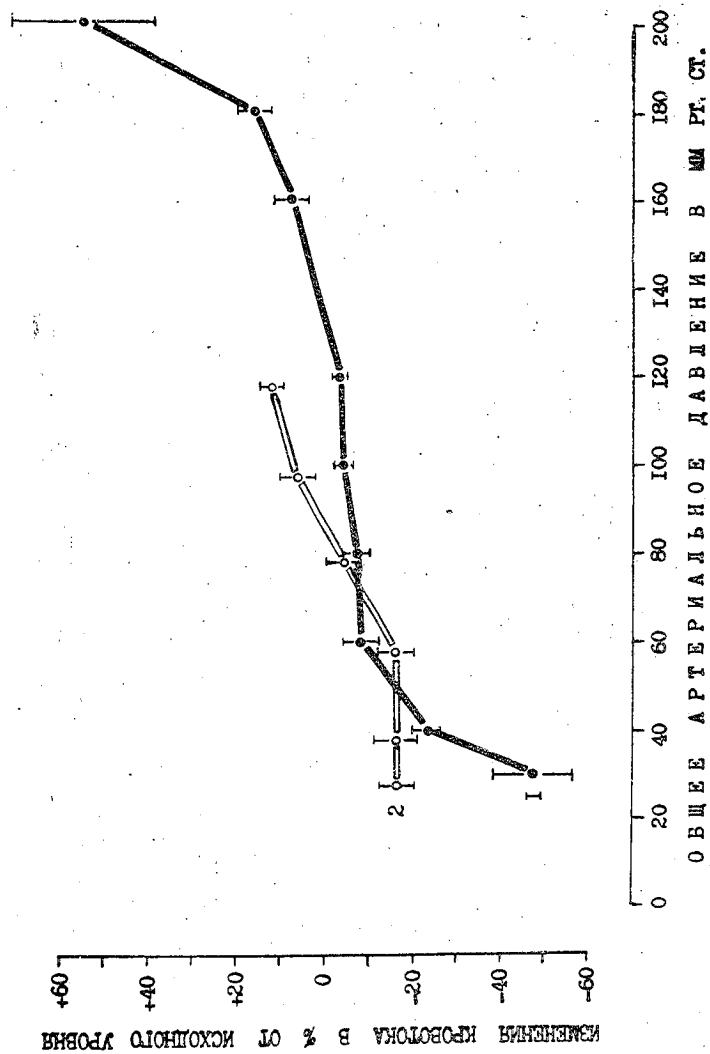


Рис. 1. Динамика изменений мозгового кровотока у собак при различных уровнях перфузионного давления в контрольных опытах (1) и после внутривенного введения пирроксана 0,5 мг/кг (2).

Достоверное ослабление вазодилаторного эффекта пирроксана после обзидана можно объяснить свойством бета-адреноблокаторов понижать в некоторой степени чувствительность альфа-адренорецепторов (А. В. Вальдман и соавт., 1978). Предварительное введение рауседила практически не изменяло дилаторную реакцию мозговых сосудов на пирроксан, но значительно ослабляло аналогичную реакцию периферических сосудов. Отмечено также некоторое ослабление дилаторной реакции сосудов (особенно периферических) на пирроксан у атропинизированных животных. Эти явления следует учитывать при комплексном применении пирроксана с другими вегетотропными средствами.

Результаты исследования действия пирроксана на ауторегуляторные реакции мозговых сосудов при изменениях артериального давления показали, что препарат «сдвигает» нижнюю границу ауторегуляции в сторону более низких уровней артериального давления (рис. 1).

Известно, что у больных гипертонической болезнью происходит постепенное смещение границ (верхней и нижней) ауторегуляторных реакций мозговых сосудов в сторону более высоких уровней артериального давления (Strandgaard, 1978). Поэтому быстрое снижение артериального давления до нормального уровня может сопровождаться нарушением мозгового кровообращения, если не наступила реадaptация ауторегуляторных реакций сосудов мозга. Способность пирроксана улучшать ауторегуляцию при снижении артериального давления можно расценить как положительное свойство препарата при его использовании в качестве гипотензивного средства. Поскольку пирроксан является антиадренергическим средством, то отмеченное его действие на ауторегуляторные реакции свидетельствует об участии в их реализации симпато-адреналовой системы.

Метилпапогалантамин

(Основные показатели исследования представлены в табл. 2)

В опытах без стабилизации перфузионного давления отчетливо проявилась зависимость объемной скорости мозгового кровотока от уровня артериального давления и прямого вазодилаторного действия метилпапогалантамина на сосуды мозга. Так, сразу после внутривенного введения препарата у кошек отмечалось довольно значительное, но кратковременное уменьшение мозгового кровотока, совпадающее с моментом быстрого падения артериального давления. По-видимому, в этот момент вазодилаторная реакция сосудов мозга

Таблица 2
Влияние метилпапогалантамина (0,1 мг/кг внутривенно) на общее артериальное давление, мозговой кровотока, потребление кислорода мозгом и тонус мозговых и периферических сосудов у наркотизированных кошек

Показатель	Исходные данные	Изменения показателей в % к исходному уровню				
		1 мин.	3 мин.	10 мин.	30 мин.	60 мин.
Общее артериальное давление (мм рт. ст.)	115,8±4,7	-25,6±5,2*	-18,8±3,6*	-19,0±2,4*	-17,2±3,5*	-17,8±4,3*
Объемная скорость мозгового кровотока (мл/100 г/мин)	67,7±3,5	-12,8±11,1	-6,0±5,0	-	-19,2±6,8*	-32,7±6,5*
Потребление кислорода мозгом (мл/100 г/мин)	2,10±0,14	-	-	-5,5±5,0	-	-24,3±6,0*
Перфузионное давление в мозговых сосудах	102,5±4,3 (мм рт. ст.)	-18,4±2,1*	-4,8±2,2*	+1,5±3,4	+7,6±4,2	+13,5±5,2*
Перфузионное давление во внечерепных сосудах	102,5±4,3 (мм рт. ст.)	-23,1±1,8*	-9,4±1,1*	-5,5±2,2*	-1,0±4,7	+5,3±6,2
Перфузионное давление в бедренных сосудах	102,5±4,3 (мм рт. ст.)	-30,5±5,1*	-12,4±4,9*	-10,9±3,9*	-5,5±3,8	-0,1±6,6

Примечание: * обозначены статистически достоверные изменения (P<0,05).

на препарат еще не проявилась в достаточной мере, чтобы компенсировать внезапное падение внутрисосудистого давления. Но уже на 2-й минуте кровотока возрастал, несмотря на продолжающуюся общую гипотензию. В опытах на собаках кровотока на 1-й минуте действия препарата увеличился, поскольку артериальное давление в этот период снижалось незначительно.

Такое увеличение кровотока могло произойти только в результате прямой дилатации сосудов мозга. Это было бесспорно доказано в опытах со стабилизацией перфузионного давления в сонных артериях. В этих условиях метилапогалантамин вызывал закономерное увеличение кровотока, что свидетельствует о его вазодилаторном действии. Через 10—15 минут проявлялась вторая фаза уменьшения мозгового кровотока. Эти данные коррелируют с результатами исследований, полученных методом резистографии.

Исследования, проведенные в условиях резистографической методики показали, что метилапогалантамин вызывает двухфазную (дилаторно-констрикторную) реакцию церебральных сосудов. Дилаторный эффект метилапогалантамина можно объяснить участием центральных и периферических механизмов. Прямое действие препарата выявлено в опытах с нарочитым увеличением объема перфузируемых каналов (В. М. Хаютин, 1958). О центральном влиянии свидетельствует усиление вазодилатации в условиях наркоза. Из литературных источников (У. Б. Закиров и соавт., 1972) известна способность метилапогалантамина угнетать биоэлектрическую активность ретикулярной формации среднего мозга.

Результаты опытов с предварительным введением адреноблокаторов, симпатолитика и М-холиноблокатора показали, что вазодилаторная фаза действия метилапогалантамина на сосуды мозга реализуется в основном через альфа-адренорецепторы. Некоторое ослабление вазодилаторной реакции в условиях блокады бета-адренорецепторов и симпатолитика свидетельствует о том, что механизм действия метилапогалантамина не ограничивается только блокадой альфа-адренорецепторов.

Обращает на себя внимание специфичность второй, вазоконстрикторной фазы для мозговых сосудов, поскольку со стороны внечерепных и бедренных сосудов этой фазы не наблюдалось. Вазоконстрикторная фаза обусловлена, по-видимому, метаболическими изменениями в мозге. В наших опытах установлено, что метилапогалантамин достоверно уменьшает

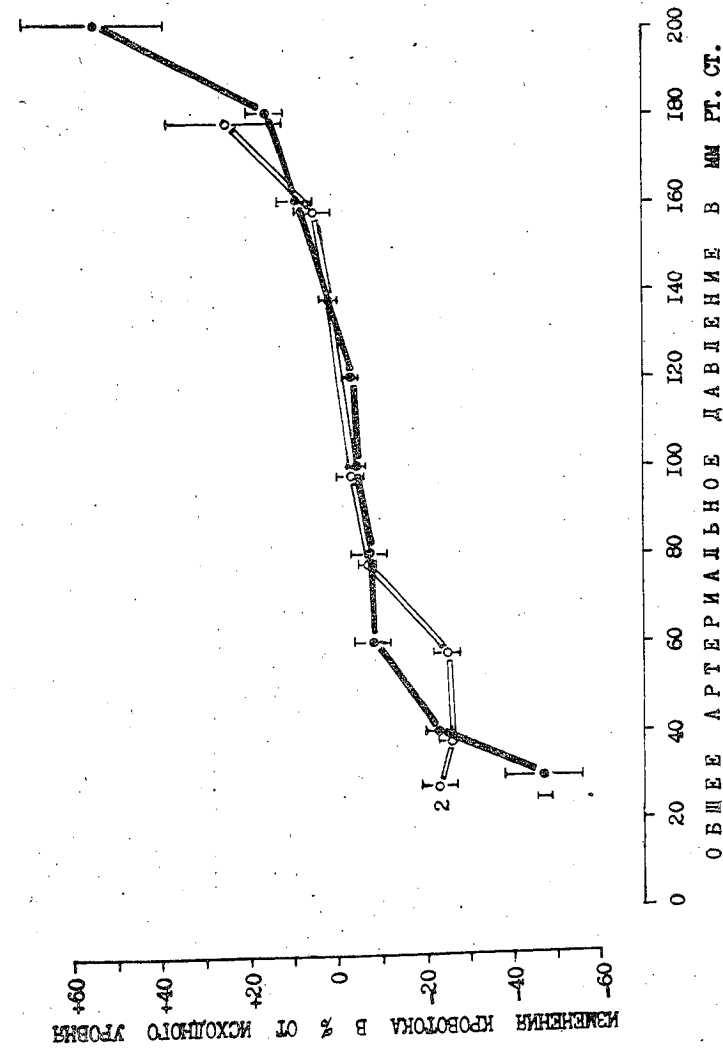


Рис. 2. Динамика изменений мозгового кровотока у собак при различных уровнях перфузионного давления в контрольных опытах (1) и после внутривенного введения метилапогалантамина 0,1 мг/кг (2).

потребление кислорода тканью мозга через 60 минут после введения. Это совпадает с достоверными показателями вазоконстрикторной фазы его действия на сосуды мозга. Следовательно, вазоконстрикторную фазу можно рассматривать как реакцию мозговых сосудов, направленную на регуляцию адекватного кровоснабжения мозга, соответственно его метаболическим потребностям. Это подтверждает важное значение метаболических процессов в ткани мозга в реализации цереброваскулярных реакций.

Исследования ауторегуляторных реакций мозговых сосудов показали, что метилапогантамин несколько «сдвигает» нижнюю границу ауторегуляции в сторону более высоких уровней артериального давления (рис. 2). После метилапогантамина срыв ауторегуляции наступал на уровне 70 мм рт. ст., а в контроле на уровне 50 мм рт. ст. Объяснить такой сдвиг адреноблокирующими свойствами метилапогантамина невозможно, поскольку адренолитики по данным литературы (Strandgaard, 1978; С. И. Теплов, 1980) вызывают сдвиг нижней границы ауторегуляции в сторону более низких уровней артериального давления. Следует учитывать, что в наших опытах испытание ауторегуляторных реакций проводилось через 15—20 минут после введения метилапогантамина, т. е. в период начинающейся вазоконстрикторной фазы действия препарата на мозговые сосуды. По-видимому, это и отразилось на сдвиге нижней границы ауторегуляции в сторону более высоких уровней артериального давления.

Рауседил

(Основные показатели исследования представлены в табл. 3)

Результаты опытов показали, что уменьшению объемной скорости мозгового кровотока при внутривенном введении рауседила зависит в основном от снижения общего артериального давления и некоторого повышения тонуса мозговых сосудов, отмеченного методом резистографии. Эти данные позволяют объяснить причину возможных нарушений мозгового кровотока при лечении гипертонической болезни (Е. В. Эрина, 1973).

Известно, что симпатолитическому действию резерпина предшествует его симпатомиметический эффект, который осуществляется за счет освобождения лабильных запасов катехоламинов в течение 3—4 часов после однократного введения препарата (К. С. Раевский, 1969; А. В. Вальдман и соавт., 1978). В то же время активация альфа-адренорецепторов центральной адренергической системы сопровождается сни-

Таблица 3

Влияние рауседила (1 мг/кг внутривенно) на общее артериальное давление, мозговой кровоток, потребление кислорода мозгом и тонус мозговых и периферических сосудов у наркотизированных кошек

Показатель	Исходные данные	Изменения показателей в % к исходному уровню				
		1 мин.	10 мин.	30 мин.	90 мин.	240 мин.
Общее артериальное давление (мм рт. ст.)	116,7±4,3	- 8,2±3,1*	- 5,0±2,4	- 7,5±3,5	- 20,8±2,5*	- 36,2±4,6*
Объемная скорость мозгового кровотока (мл/100 г/мин)	69,8±5,5	+ 0,7±2,8	- 10,7±4,5*	- 20,8±5,0*	- 30,5±5,5	- 46,3±5,4*
Потребление кислорода мозгом (мл/100 г/мин)	1,84±0,14			- 7,0±3,2*	- 16,8±4,6*	- 25,5±3,5*
Перфузионное давление в мозговых сосудах (мм рт. ст.)	93,0±2,7	- 26,8±5,4*	+ 3,1±1,8	+ 9,3±3,3*	+ 16,0±5,2*	
Перфузионное давление во внечерепных сосудах (мм рт. ст.)	93,0±2,7	- 19,8±3,8*	- 0,7±2,5	+ 6,2±5,4	+ 13,3±6,0*	
Перфузионное давление в бедренных сосудах (мм рт. ст.)	93,0±2,7	- 15,3±2,4*	- 3,4±1,9	+ 3,6±4,3	+ 6,9±7,8	

Примечание: * обозначены статистически достоверные изменения (P<0,05).

жением периферического сопротивления сосудов (Ю. Б. Розонов, 1971), что приводит к понижению артериального давления.

Гипотензивный эффект рауседила объясняется главным образом симпатолитическим действием препарата, и проявляется он через 3—4 дня после начала лечения. Однако ряд авторов (Finnerty, 1966; Holzhaue, 1973; С. Н. Голиков, Ю. И. Фишзон-Рысс, 1978) рекомендуют применение рауседила внутримышечно или внутривенно при гипертонических кризах. По-видимому, в этом случае гипотензивное действие связано с другим, не симпатолитическим свойством рауседила. Merguet и соавторы (1975) предполагают, что резерпин оказывает прямой дилатирующий эффект на сосуды кожи и мышц. Honda и Imatoga (1968) упоминают об ингибирующем влиянии резерпина на активность фосфодиэстеразы, а в ряде других литературных источников (А. А. Никулин, В. К. Петров, 1975; В. П. Кулагина, 1979) имеются данные о влиянии резерпина на содержание ионов кальция. Встречаются также сведения о способности резерпина высвобождать гистамин (Shaligram, Dave, 1961; Kowalewsky, 1965).

В наших опытах, с нарочито увеличенным объемом перфузируемых каналов, отмечено прямое вазодилаторное действие рауседила особенно на сосуды мозга при внутривенном и внутриартериальном введении препарата наркотизированным кошкам. Эта вазодилаторная реакция наступала сразу после введения рауседила, была кратковременной (около 5 минут) и сохранялась в условиях блокады адренорецепторов (альфа и бета) и М-холинорецепторов, что дает основание предположить миогенный характер ее происхождения.

Внутривенное введение рауседила в дозе 1 мг/кг несколько ослабляло констрикторную реакцию мозговых и в большей степени внечерепных сосудов в ответ на электростимуляцию шейных симпатических нервов, проведенную через 60 и 120 минут после введения препарата. Депрессорные реакции со стороны общего артериального давления и бедренных сосудов в это время уже полностью устранялись или значительно угнетались. Эти результаты совпадают с данными ряда исследователей о том, что резерпин в течение первых двух часов еще не блокирует непосредственную передачу сосудам импульсов высокой частоты (В. П. Кулагина, 1964; А. И. Бекетов и соавт., 1977; Iggo, Vogt, 1960).

Наблюдение за дыхательным режимом мозга в течение 4-х часов после введения рауседила показало достоверное уменьшение потребления кислорода тканью мозга. Это мож-

но объяснить свойством резерпина тормозить активность ферментов дыхательной цепи (И. С. Чекман, 1972) и изменять соотношение между активностью симпатического и парасимпатического отделов нервной системы в сторону преобладания последнего. Это преобладание возникает не только в результате ослабления симпатического тонуса, но и вследствие повышения тонуса парасимпатического отдела. Имеются данные о том, что в тканях животных, получавших резерпин, повышается содержание ацетилхолина, происходящее за счет усиленного его синтеза и ослабленного гидролиза (Э. Н. Бергер и соавт., 1973). Усиление холинергических влияний снижает потребность в кислороде и создает благоприятные условия для сохранения жизнедеятельности в условиях гипоксии (Е. А. Маркова и соавт., 1975).

Особый интерес представляет вопрос о влиянии резерпина на ауторегуляцию мозгового кровотока. В наших опытах было отмечено, что предварительное (за 12 часов до опыта) введение рауседила вызывает «смещение» нижней границы ауторегуляции в сторону более высокого давления (рис. 3).

Так, в контрольных опытах нижняя граница ауторегуляции мозгового кровотока определялась на уровне 60 мм рт. ст., а у резерпинизированных животных эта граница поднималась до 90 мм рт. ст. Подобное явление можно расценить как нарушение ауторегуляции, при котором снижение артериального давления ниже 90 мм рт. ст. может сопровождаться существенным ухудшением кровоснабжения мозга. В литературе имеются сообщения о большой частоте коллапсов у больных психическими заболеваниями, лечившихся большими дозами резерпина (Я. Б. Максимович, 1979).

Причина подобного нарушения ауторегуляции мозгового кровотока недостаточно ясна. Необходимо учитывать, что на фоне симпатолитиков усиливаются констрикторные реакции сосудов на эндогенные катехоламины. В то же время при резкой гипотензии увеличивается выброс адреналина, который посредством альфа-адренорецепторов мозговых сосудов может усилить их сужение. Косвенным подтверждением данного предположения является тот факт, что в условиях блокады альфа-адренорецепторов по данным литературы (Strandgaard, 1978; С. И. Теплов, 1980) и нашим наблюдениям над пирроксаном ауторегуляция мозгового кровотока при снижении артериального давления улучшается.

Следует также учитывать, что через 12 часов после введения резерпина (время наших наблюдений) происходит наиболее интенсивный выброс моноаминов из стабильных фрак-

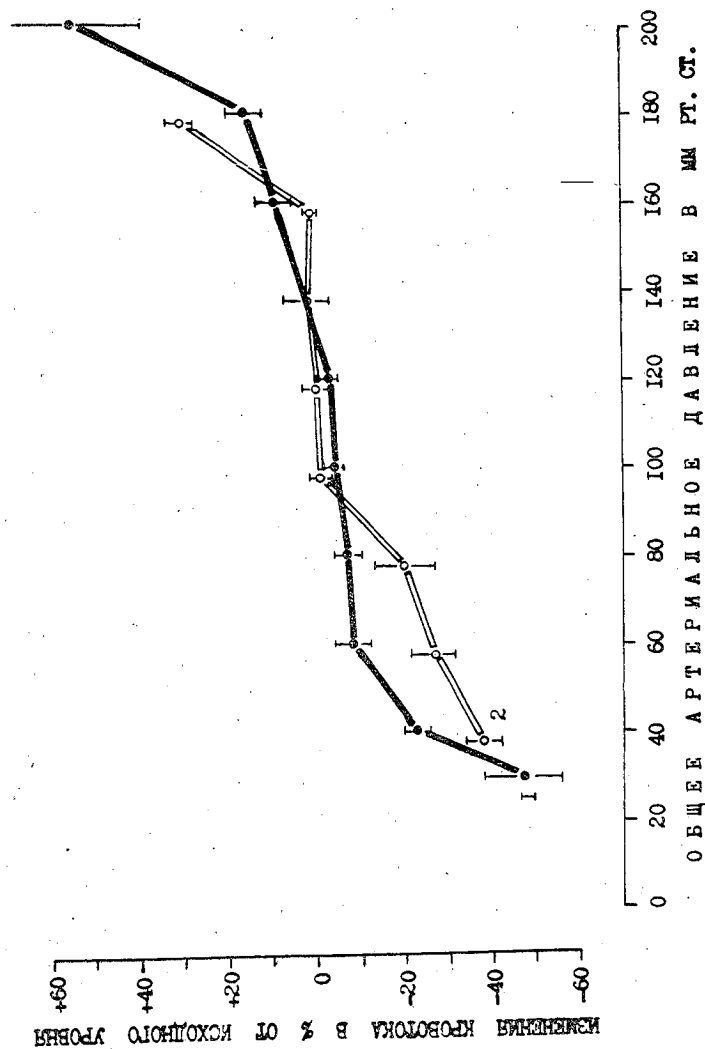


Рис. 3. Динамика изменений мозгового кровотока у собак при различных уровнях перфузионного давления в контрольных опытах (1) и после предварительной резерпинизации животных в дозе 1 мг/кг (2).

ций (Ю. Б. Розонов, 1971), высвобождение серотонина из хранилищ и нарушение его депонирования (Cagri, 1972; Г. И. Мчедlishvili, 1977). Эти вещества обладают высокой констрикторной активностью в отношении сосудов мозга. Возможно эти обстоятельства способствовали нарушению ауторегуляторных реакций сосудов мозга при снижении артериального давления.

Таким образом, результаты исследований о влиянии пирроксана, метилапогалантамина и рауседила на мозговое кровообращение могут представлять интерес для клиницистов и способствовать более рациональному применению препаратов, а также критической оценке имеющихся в литературе противоречий о действии рауседила на сосудистую систему мозга.

ВЫВОДЫ:

1. Пирроксан понижает тонус мозговых, внечерепных и бедренных сосудов. Метилапогалантамин и рауседил часто вызывают двухфазные (дилататорно-констрикторные) сосудистые реакции, которые усиливаются у наркотизированных животных. Реакция мозговых сосудов на пирроксан и метилапогалантамин выражена в меньшей степени по сравнению с периферическими.

2. Внутривенное введение исследуемых препаратов нередко вызывало значительное снижение артериального давления, приводившее к уменьшению объемной скорости мозгового кровотока несмотря на дилататорную реакцию со стороны мозговых сосудов. Пирроксан не изменяет, а рауседил и метилапогалантамин уменьшают потребление кислорода тканью мозга.

3. Отмеченные сосудистые реакции на рауседил обусловлены особенностью его симпатолитической активности, затрагивающей периферические и центральные механизмы регуляции сосудистого тонуса, и непосредственным действием препарата на сократительные элементы сосудов. Реакция сосудов мозга на пирроксан является результатом его альфа-адренолитической активности, которая в определенной степени связана с действием препарата на центральные механизмы регуляции сосудистого тонуса. Метилапогалантамин, кроме альфа-адренолитической активности, оказывает влияние на характер метаболических процессов в ткани мозга.

4. Предварительная блокада альфа-адренорецепторов устранила дилататорную реакцию мозговых и периферических сосудов на пирроксан и метилапогалантамин; блокада бета-адренорецепторов и М-холинорецепторов ослабляла эту реакцию. Вазодилататорная реакция на рауседил в условиях аналогичной рецепторной блокады сохранялась.

5. Исследуемые препараты способны изменять ауторегуляторную реакцию сосудов мозга на снижение артериального давления. Пирроксан вызывает «смещение» нижней границы ауторегуляции в сторону более низкого давления, тогда как метилапогалантамин и рауседил «смещают» эту границу в сторону более высокого давления.

6. При клиническом использовании пирроксана, метилапогалантамина и рауседила в качестве гипотензивных средств необходимо учитывать особенности их действия на мозговое кровообращение и ауторегуляторные реакции мозговых сосудов при снижении артериального давления, а также возможные изменения сосудистых реакций при комплексном их применении с другими вегетотропными средствами.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. К методике резистографии.— Бюлл. exper. биол., 1977, № 5, с. 634—635 (совместно с М. Д. Гаевым и В. Г. Мальцевым).

2. Влияние метилапогалантамина на тонус мозговых, внечерепных и периферических сосудов.— Бюлл. exper. биол., 1978, № 10, с. 438—441 (совместно с М. Д. Гаевым).

3. Влияние антиадренергических веществ на мозговое кровообращение: Тез. докл. Первого национального конгресса по фармакологии (с международным участием). София, 1978, с. 123 (совместно с М. Д. Гаевым и В. Г. Мальцевым).

4. Ауторегуляция мозгового кровообращения при ортостатических воздействиях.— Физиол. ж. СССР, 1979, № 2, с. 263—268 (совместно с М. Д. Гаевым и В. Г. Мальцевым).

5. Влияние пирроксана на тонус сосудов мозга, внечерепных и периферических сосудов.— М., 1979.—9 с.— Рукопись представлена редколлегией ж. «Фармакол. и токсикол.» АМН СССР. Деп. в ВИНТИ 13 июля 1979, № 2556-79 (совместно с М. Д. Гаевым).

6. Влияние пирроксана и метилапогалантамина на кровообращение и кислородный режим головного мозга.— Фармакол. и токсикол., 1981, № 2, с. 167—170.