

С. А. МИРЗОЯН, Э. Е. МХЕЯН, Э. С. СЕКОЯН, О. П. СОЦКИЙ

**ВЛИЯНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ФРАГМЕНТОВ МОЛЕКУЛЫ
ГАНГЛИОЗИДОВ И ЦЕРЕБРОЗИДОВ
НА МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ**

(Представлено академиком Е. М. Крепом 18 VI 1973)

Успехи нейрохимии и особенно функциональной биохимии головного мозга привели к установлению наличия физиологически активных веществ, нейрого르몬ов, нейрохимической характеристики основных нервных процессов, топомии медиаторов и ряда протекающих в мозгу биохимических реакций (¹⁻³). Одновременно важно подчеркнуть, что исследованиями последних лет все больше накапливаются факты, свидетельствующие о том, что нейроактивные вещества, обнаруживаемые в мозговой ткани, а также отдельные компоненты нервной ткани не лишены прямого эффекта на сосуды мозга. Так, наряду с ранее установленной способностью имитировать синаптическое торможение в некоторых участках мозга — в нейронах коры больших полушарий, зубчатом и клиновидном ядрах, а также в клетках Пуркине, гамма-аминомасляная кислота обнаруживает выраженное действие на мозговое кровообращение (⁴). Первые же исследования ганглиозидов, сравнительно недостаточно изученных в аспекте участия в обмене и функциональной деятельности мозга, показали их способность оказывать выраженное действие на сосуды мозга. Ганглиозиды вызывают повышение тонуса церебральных сосудов, снижают регионарный, зональный мозговой кровоток и уменьшают внутричерепное кровенаполнение (⁵).

Предметом настоящего сообщения являются результаты изучения влияния на церебральную гемодинамику различных фрагментов ганглиозидов, с целью выяснения структурной единицы их молекулы, ответственной за реализацию эффектов ганглиозидов на мозговое кровообращение. Согласно данным ряда исследователей, в различных проявлениях биологической активности ганглиозидов существенная роль принадлежит отдельным составным компонентам их молекулы.

Исследования проведены на кошках, наркотизированных внутрибрюшинным введением уретана. Измерение сопротивления церебральных сосудов току крови осуществлялось методом резистографии. Стабилизированная аутоперфузия головного мозга проводилась в соответствии с методом, разработанным М. Е. Маршаком и сотрудниками (⁶). Линейная скорость кровотока в коре головного мозга определялась методом термистографии, с помощью специальных микротермистров, подсоединенных к мостовой схеме, предложенной в (⁷), что давало возможность судить о зональных изменениях церебрального кровоснабжения. Синхронно измерялись системное артериальное давление и дыхание. В первой серии изучению подверглись отдельные специфические компоненты олигосахаридной части молекул ганглиозидов — N-ацетилнейраминовая кислота (N-АНК) и N-ацетил-галактозамин. В наших исследованиях использовали коммерческие препараты: N-ацетилнейраминовую кислоту фирмы «Sigma chemicals» (США) и N-ацетил-D-галактозамин фирмы «Chemapol» (Чехословакия).

Полученные данные свидетельствуют, что в условиях стабилизированной аутоперфузии головного мозга кошки, при постоянном притоке крови, внутрикаротидное введение N-АНК в дозе 10 мкг/кг не сопровождается ви-

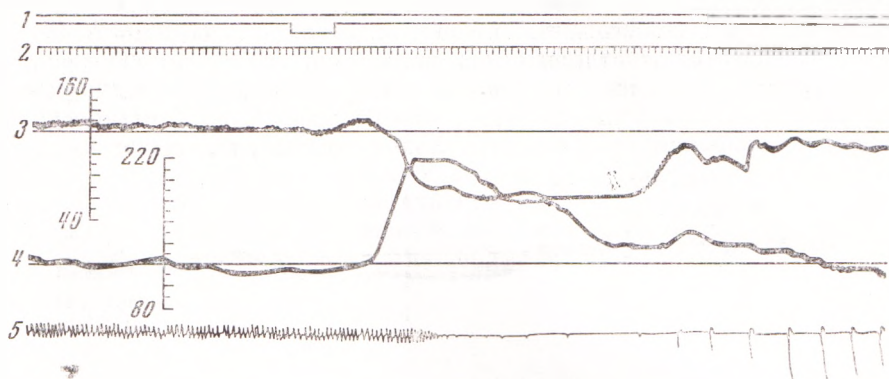


Рис. 1. Эффекты внутрикаротидного введения церебролизина (500 $\mu\text{г/кг}$) на тонус мозговых сосудов. 1 — отметка введения препарата; 2 — отметка времени (5 сек.), 3 — артериальное давление, 4 — резистограмма, 5 — дыхание

димыми сдвигами со стороны тонуса церебральных сосудов, системного артериального давления и характера дыхания. При повышении дозы препарата до 100–300 $\mu\text{г/кг}$ и даже до 500 $\mu\text{г/кг}$ изменений в регистрируемых показателях обнаружить не удалось, в то время как в указанных количествах ганглиозиды заметно повышают тонус мозговых сосудов. Следовательно, данные резистрографии свидетельствуют, что N-АНК, в отличие от целой молекулы ганглиозидов, лишена вазоактивности в отношении церебральных сосудов. Подтверждением этому являются также результаты опытов с изучением влияния N-АНК на линейную скорость кровотока в различных областях коры головного мозга. Выявлено, что внутривенное введение последней в дозе 1 мг/кг и выше не оказывает влияния на зональный церебральный кровоток. Обращает на себя внимание, что и другой специфический компонент олигосахаридной части молекулы ганглиозидов лишена вазоактивности в отношении мозговых сосудов. Так, в условиях резистографии N-ацетилгалактозамин при непосредственном введении в артериальное русло мозга не способен изменять уровня перфузионного давления, т. е. не действует на цереброваскулярную резистентность. Под действием N-ацетилгалактозамина не отмечается изменений со стороны линейной скорости церебрального кровотока.

Таким образом, изучение влияния на мозговую гемодинамику олигосахаридной части молекулы ганглиозидов показало, что ее отдельные специфические компоненты (N-АНК и N-ацетилгалактозамин) лишены физиологической активности в отношении сосудов мозга. Полученные данные позволили предположить, что, по всей видимости, ответственной частью молекулы ганглиозидов в их эффектах на церебральную гемодинамику является керамидная часть. В связи с этим нами были подвергнуты изучению фрагменты ганглиозидов, полученные аутогидролизом, что сопровождается отщеплением периферически расположенной нейраминной кислоты, приводящим к повышению гидрофобности молекулы ганглиозидов ⁽⁸⁾. Одновременно исследовались цереброваскулярные эффекты церебролизина, как соединений, близких по своей структуре к керамидной части молекулы ганглиозидов, хотя, согласно данным ⁽⁹⁾, керамидная часть ганглиозидов отличается от таковой у церебролизина в основном по жирнокислотному остатку. Ганглиозиды выделяли по методу ⁽¹⁰⁾ из серого вещества головного мозга людей, погибших от несчастных случаев. О чистоте полученного препарата судили по содержанию Р и результатам тонкослойной хроматографии на силикагеле ⁽¹¹⁾. Церебролизин получали из белого вещества мозга методом адсорбционной хроматографии на флоризиле по ⁽¹²⁾. Количество отщепившейся в ходе аутогидролиза нейраминной кислоты определяли тиобарбитуровым методом ⁽¹³⁾.

Результаты экспериментов со стабилизированной аутоперфузией головного мозга кошки показывают, что внутрикаротидное введение церебролизидов сопровождается отчетливым повышением сопротивления церебральных сосудов. Последнее отмечается при внутрикаротидном введении церебролизидов уже в дозе 50–100 мкг/кг. Церебролизиды в дозе 200–300 мкг/кг, одновременно с повышением тонуса церебральных сосудов, вызывают депрессор-

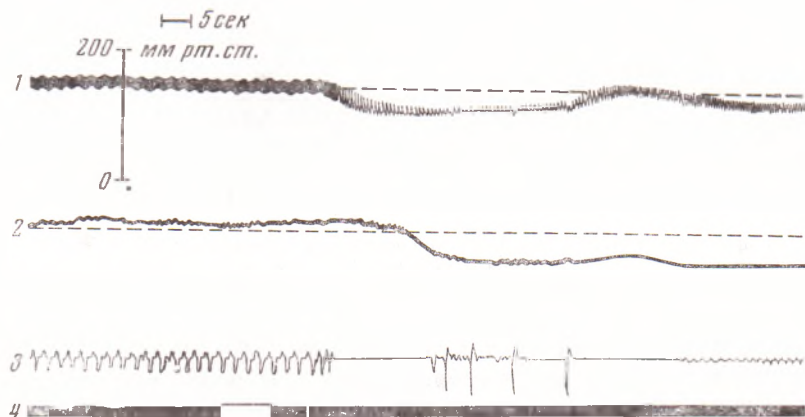


Рис. 2. Влияние аутогидролизата ганглиозидов (5 мг/кг) на зональный мозговой кровоток. 1 — системное артериальное давление, 2 — линейная скорость кровотока в теменной области коры, 3 — дыхание, 4 — отметка введения препарата

ную реакцию со стороны системного артериального давления. Исключительно выраженный эффект наблюдается при введении в ток крови сонной артерии церебролизидов в дозе 500 мкг/кг и выше. Интересен тот факт, что в момент наивысшего подъема перфузионного давления отмечается выраженное угнетение дыхания, вплоть до его полной остановки (рис. 1). Становится очевидным, что церебролизиды, подобно ганглиозидам, обладают выраженной вазоактивностью в отношении сосудов мозга. Характер их воздействия на церебральную гемодинамику не обнаруживает качественных различий от

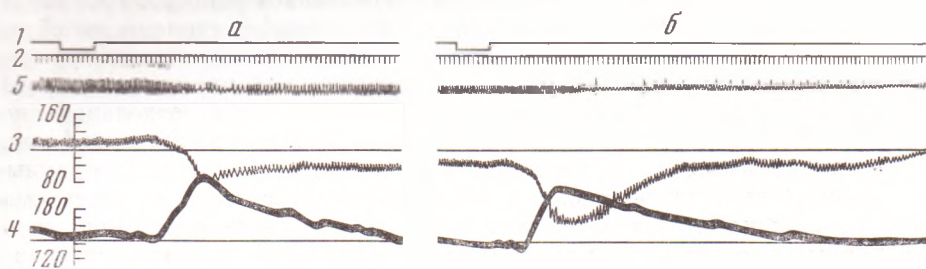


Рис. 3. Сравнительное действие ганглиозидов 500 мкг/кг (б) и их аутогидролизата 500 мкг/кг (а) на сопротивление церебральных сосудов. 1–5 — как в подписи к рис. 1

эффектов ганглиозидов, при этом церебролизиды в большей степени угнетают дыхание и повышают тонус сосудов мозга.

Наряду с церебролизидами, исследованию подверглись более крупные фрагменты молекулы ганглиозидов. Выявлено, что отщепление нейраминной кислоты не сопровождается видимыми изменениями со стороны эффектов ганглиозидов на мозговую гемодинамику. Так, внутривенное введение аутогидролизата в дозе 3–10 мг/кг, как и введение нативных ганглиозидов, сопровождается отчетливым снижением линейной скорости кровотока в различных зонах коры, падением уровня артериального давления и угнетением дыхания (рис. 2). Аутогидролизат, подобно нативным ганглиозидам,

при внутрикаротидном введении заметно повышает тонус мозговых сосудов (рис. 3). Результаты статистической обработки показали, что значимой разницы между величинами сдвигов перфузионного давления, выявленными при внутрикаротидном введении ганглиозидов и их аутогидролизата, не обнаружено.

Следовательно, на основании вышеприведенных данных можно заключить, что, по всей видимости, в молекуле ганглиозидов ее гидрофобная часть является ответственной за осуществление эффектов на мозговые сосуды, в то время как отдельные специфические компоненты олигосахаридной части не обнаруживают воздействия на церебральную гемодинамику.

Ереванский государственный
медицинский институт

Поступило
10 V 1973

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. В. Палладин, Вопросы биохимии нервной системы, Киев, 1965. ² Е. М. Крепс, Функциональная эволюция нервной системы, М.—Л., 1965. ³ Г. Х. Бунятян, Вопросы биохимии мозга, 7, 133, (1972). ⁴ С. А. Мирзоян, В. П. Акопян, В сборн. Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы, 44, 1964. ⁵ С. А. Мирзоян, Э. Е. Мхеян и др., ДАН, 201, № 2, 507 (1971). ⁶ А. М. Блинова, М. Е. Маршак, Матер. к симп. Физиол. механизмы мозгового кровообращения, Л., 2, 1963. ⁷ Р. Соопер, Med. Electron Biol. Eng., 1, 3, 529 (1963). ⁸ S. Bogoch, J. Am. Chem. Soc., 79, 32, 82 (1957). ⁹ L. Svennerholm, Biochem., 18, 227 (1970). ¹⁰ S. Bogoch, Nature, 190, 4771, 152 (1961). ¹¹ М. И. Прохорова, З. И. Тупикова, Большой практикум по углеводному и липидному обмену, Л., 1965. ¹² M. S. Radin, J. R. Brown, F. B. Lavin, J. Biol. Chem., 219, 977 (1956). ¹³ L. Warren, J. Biol. Chem., 234, 8, 1971 (1959).