

4. Покровский В. М., Шейх-Заде Ю. Р. Точно регулируемое снижение частоты сердечных сокращений у кошек. — Физиол. журн. СССР, 1980, 66, № 5, с. 724—725.
5. Чербикова Г. Е. Анализ нарушения синокаротидного депрессорного рефлекса при гипотермии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Краснодар, 1977. — 17 с.
6. Чузунова А. Н. Изменение основных показателей гемодинамики при различных степенях управляемого снижения частоты сердечных сокращений. — В кн.: Нервная регуляция деятельности сердца. Краснодар, 1981, с. 137—144.
7. Bevegrad S., Casteford J., Landblat L. Effect of carotid sinus stimulation on cardiac output and peripheral resistance during changes in blood volume distribution in man. — Acta physiol. scand. 1977, 101, N 1, p. 50—57.
8. Bond F. R., Green D. H. Cardiac output redistribution during bilateral common carotid occlusion. — Amer. J. Physiol., 1969, 216, N 2, p. 393—403.
9. Corcondilas A., Donald D., Shepherd J. Assessment by two independent methods of the role on cardiac output in the pressor response to carotid occlusion. — J. Physiol., 1964, 170, N 1, p. 250—262.
10. Disalvo J., Reynolds R., Robinson J., Grupp D. Enhanced carotid sinus baroreflex responses in dogs with chronic a-v block. — J. Appl. Physiol., 1975, 38, N 1, p. 1—4.
11. Faris I. B., Ianoș J., Jamieson G. G., Lundbrook J. Relative contributions of cardiac output and peripheral resistance to the blood pressure response to changes in carotid sinus pressure. — Proc. Austral. Physiol. and Pharmacol. Soc., 1980, 11, N 1, p. P27.
12. Gross R., Kirchheim H. Der Einfluss einer Konstanten Herzfrequenz auf den Carotis — sinus — Reflex am wachen Hund. — Pflügers. Arch., 1972, 337, N 1, S. 59—70.
13. Hamilton W. F., Remington J. W. Some factors in the regulation of the stroke volume. — Amer. J. Physiol., 1948, 153, N 3, p. 287—297.
14. Humphrey P. W., Joles N. The contribution of alteration in cardiac output to changes in arterial pressure reflex evoked from the carotid sinus in the rabbit. — J. Physiol., 1977, 265, N 3, p. 781—793.
15. Iriuchijima J., Soulsby M. E., Wilson M. F. Participation of cardiac sympathetic in carotid pressor reflex. — Amer. J. Physiol., 1968, 215, N 5, p. 1111—1114.
16. Kumada M., Sagawa K. Modulation of carotid sinus baroreceptor reflex by central grey stimulation. — J. Physiol. Soc. Japan., 1974, 36, N 4, p. 147—148.
17. Levy M. N., Martin P., Zieske H. Carotid sinus baroreceptors and ventricular function. — Proc. 18th Ann. Engin. Med. and Biol., 1965, vol. 7, p. 111.
18. McRitchie R. J., Vatner S. F., Braunwald E. Effect of arterial baroreceptor denervation on the response to pharmacological changes in arterial pressure in conscious dogs. — Fed. Proc., 1974, 3, N 3, p. 443.
19. Polosa C., Rossi G. Cardiac output and peripheral blood flow during occlusion of carotid arteries. — Amer. J. Physiol., 1961, 200, N 5, p. 1185—1190.
20. Torresani T., Chevalier-Cholat A., Henillet G. et al. Cardiac response to carotid sinus nerve stimulation in the rabbit. — Cardiol., 1970, 55, N 2, p. 91—104.
21. Schmidt R. M., Kumada M., Sagawa K. Cardiac output and total peripheral resistance in carotid sinus reflex. — Amer. J. Physiol., 1971, 221, N 2, p. 480—487.

Мед. ин-т, Краснодар

Поступила 18.07.83

УДК 612.13+612.173.3:547.462.4

Г. В. Ковалев, В. И. Петров, И. Н. Тюренков, Н. М. Эрдни-Горяева

КАРДИОВАСКУЛЯРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЛЮТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Известно, что глутаминовая кислота — весьма активный метаболит мозговой ткани [17] — оказывает на нейроны млекопитающих деполаризующее действие, поэтому ее определяют как возможный медиатор возбуждения в центральной нервной системе [15, 16]. Микроэлектродное подведение глутаминовой кислоты к одиночным нейронам сопровождается деполаризацией как этих нейронов, так и мотонейронов и вставочных нейронов спинного мозга [10, 11]. Глутаминовая кислота возбуждает симпатические [14] и сакральные парасимпатические [12] преганглионарные нейроны. Она увеличивает возбудимость первичных афферентных волокон изолированных участков спинного мозга [18]. В наших предыдущих работах [4, 8] было показано, что глутаминовая кислота существенно повышает системное артериальное давление (САД) и активно вмешивается в механизмы сосудистой регуляции. Цель настоящей работы состояла в изучении кардио- и гемодинамического механизма действия глутаминовой кислоты, а также — симпатикотропных ее эффектов.

Методика. Острые опыты проведены на 53 взрослых кошках, наркотизированных внутривенным введением нембутала (15 мг/кг) и α -хлоралозы (45 мг/кг), обездвигнутых миорелаксином, при искусственной вентиляции легких.

В I серии экспериментов на 14 кошках изучали влияние глутаминовой кислоты на центральную гемодинамику. Системное артериальное давление регистрировали электроманометром через катетер, введенный в аорту через сонную артерию. Минутный объем крови (МОК) исследовали методом термодилуции [13] в модификации [1, 2]. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) анализировали по электрокардиограмме. Общее периферическое сопротивление (ОПС), ударный выброс и работу левого желудочка определяли расчетным способом.

В отдельной серии экспериментов (5 опытов) исследовали действие глутаминовой кислоты на МОК методом электромагнитной флоуметрии [3] и кардиотропные свойства по кривым внутривентрикулярного давления. В этих экспериментах после перевода животного на искусственное дыхание производили торакотомию в IV межреберье, выделяли восходящую аорту, на которую накладывали датчик расходомера крови РКЭ-2. Для измерения внутривентрикулярного давления через верхушку сердца в полость желудочка вводили катетер, соединенный с электроманометром. Одновременно регистрировали первую производную внутривентрикулярного давления с помощью дифференциатора. Оценивали следующие показатели, свидетельствующие о сократительных свойствах миокарда: скорость нарастания и снижения давления в левом желудочке сердца (dp/dt^+ , dp/dt^-), индекс Верагута, индекс расслабления. Показатели кардио- и гемодинамики записывали на осциллографе Н-338. Во II серии опытов (34 животных) изучали влияние глутаминовой кислоты при внутривенном введении на сомато-симпатические рефлекторные ответы и ответы при электрическом раздражении нисходящих симпатизирующих путей спинного мозга в пре- и постганглионарных симпатических нервах.

В 17 опытах регистрировали вызванную активность в преганглионарных симпатических нервах — белых соединительных веточках (БСВ) T_3 и L_{2-4} сегментов спинного мозга при раздражении А-гамма-дельта-афферентов соответствующих сегментарных нервов и нисходящих симпатизирующих путей дорсолатерального канатика (ДЛК) на уровне C_{4-5} сегментов [7]. В 10 опытах изучали влияние глутаминовой кислоты на фоновую и вызванную активность в постганглионарных симпатических нервах: почечном, нижнем сердечном и вазомоторных веточках, иннервирующих сосуды кожи и скелетных мышц [6]. Ганглионарное действие глутаминовой кислоты (7 опытов) изучали на ганглиях поясничной симпатической цепочки, звездчатом ганглии и ганглиях солнечного сплетения [9].

Усиление и регистрацию разрядов производили с помощью комплексной электрофизиологической установки. Глутаминовую кислоту вводили внутривенно в дозах 20, 100 и 500 мг/кг.

Результаты и их обсуждение. 1. *Влияние глутаминовой кислоты на кардио- и гемодинамику.* Глутаминовая кислота в дозах 20—500 мг/кг вызывала отчетливое повышение системного артериального давления, наиболее выраженное при введении 20 мг/кг, что было обусловлено в первые 30—45 мин увеличением минутного объема крови и общего периферического сопротивления, а затем — повышением ОПС; МОК в это время снижался ниже исходного уровня. После введения глутаминовой кислоты отмечалось отчетливое увеличение скорости нарастания давления в левом желудочке сердца, индекса Верагута и индекса расслабления. Положительный инотропный эффект наблюдался в течение 30—45 мин. Частота сердечных сокращений в то же время практически не менялась.

Увеличение дозы глутаминовой кислоты до 100 и 500 мг/кг приводило к существенному изменению структуры гемодинамических эффектов. Так глутаминовая кислота в дозе 100 мг/кг вызывала менее выраженное повышение САД, чем 20 мг/кг, но при этом наблюдалось самое значительное увеличение минутного объема крови, обусловленное существенным повышением ударного выброса. В это время происходило выраженное урежение ЧСС и уменьшение общего периферического сопротивления. Увеличение СВ происходило параллельно с положительным инотропным эффектом глутаминовой кислоты, что проявилось увеличением скорости нарастания давления в левом желудочке (dp/dt^+)

на $27 \pm 3,4$ %, индекса Верагута — на $(24 \pm 5,1)$ %, умеренным увеличением индекса расслабления миокарда на $(12 \pm 2,9)$ %.

Изменения кардио- и гемодинамики после введения 500 мг/кг глутаминовой кислоты имели ту же направленность, что и после 100 мг/кг, но были менее выражены. Основные изменения гемодинамики под влиянием глутаминовой кислоты представлены на рис. 1.

2. Изучение симпатикотропного действия глутаминовой кислоты. Глутаминовая кислота в дозах 20—500 мг/кг при внутривенном введе-

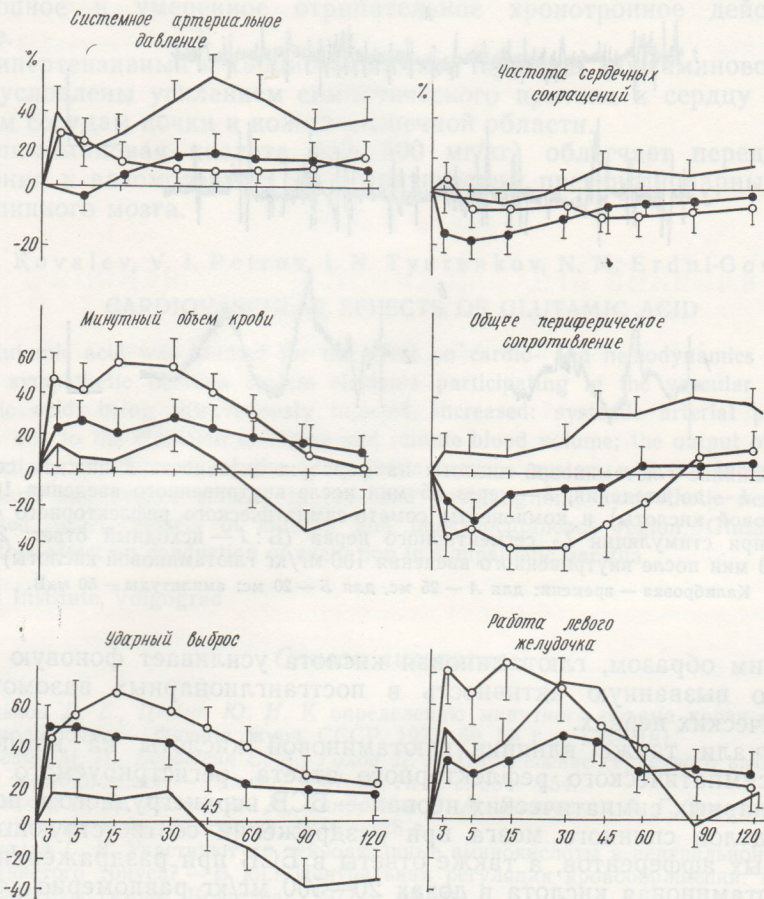


Рис. 1. Влияние различных доз глутаминовой кислоты на центральную гемодинамику. Показатели кровообращения даны в процентах по отношению к исходным. Линии с белыми кружочками — 500 мг/кг, с черными — 100 мг/кг, без кружочков — 20 мг/кг.

нии усиливала фоновую активность в нижнем сердечном и почечном нервах, увеличивая амплитуду спонтанных разрядов на $(47,4 \pm 3,6)$ % (рис. 2, А). Очевидно, наблюдаемый инотропный эффект глутаминовой кислоты может быть обусловлен усилением симпатического притока к сердцу. Через 15—20 мин после введения 20—500 мг/кг глутаминовой кислоты усиливалась фоновая активность в постганглионарных симпатических веточках, иннервирующих сосуды кожи и скелетных мышц. При этом частота фоновых разрядов увеличивалась с $6,14 \pm 1,3$ до $(9,42 \pm 0,94)$ имп/с., амплитуда разрядов повышалась на 45—60 % по сравнению с исходными цифрами. Подобное усиление «симпатического оттока» в постганглионарных веточках, иннервирующих кожные и мышечные кровеносные сосуды, наблюдалось во всех опытах.

Глутаминовая кислота в дозах 20—500 мг/кг при внутривенном введении по-разному облегчала компоненты сомато-симпатического рефлекторного ответа, регистрируемого в этих симпатических постганглионарных нервах при одиночном электрическом раздражении центральных отрезков сегментарных нервов II—IV поясничных сегментов.

Латентный период раннего ответа составлял $44,09 \pm 4,6$, а позднего ответа — $(80,57 \pm 7,4)$ мс. Амплитуда раннего и позднего ответа была в разных опытах непостоянной величиной и колебалась: для раннего ответа от 5,3 до 21,14; для позднего — от 26,5 до 79,3 мкВ. Глутаминовая кислота увеличивала амплитуду раннего ответа на 10—15 %, а позднего — более значительно — на 25—40 % по сравнению с исходными значениями. Такое облегчающее действие глутаминовой кислоты длилось 1,5—2 ч.

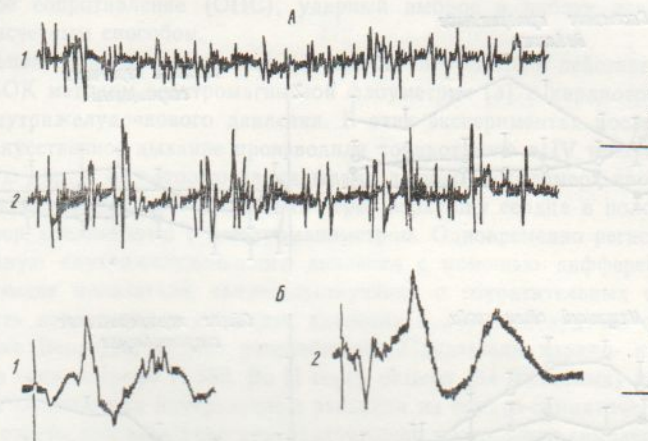


Рис. 2. Влияние глутаминовой кислоты на фоновую активность в нижнем сердечном нерве (А: 1 — до введения, 2 — через 25 мин после внутривенного введения 100 мг/кг глутаминовой кислоты) и компоненты сомато-симпатического рефлекторного ответа в L_2 БСВ при стимуляции L_2 сегментарного нерва (Б: 1 — исходный ответ; 2 — через 20 мин после внутривенного введения 100 мг/кг глутаминовой кислоты).
Калибровка — времени: для А — 25 мс, для Б — 20 мс; амплитуды — 50 мкВ.

Таким образом, глутаминовая кислота усиливает фоновую и рефлекторно вызванную активность в постганглионарных вазомоторных симпатических нервах.

Изучали также влияние глутаминовой кислоты на компоненты сомато-симпатического рефлекторного ответа, регистрируемого в преганглионарных симпатических нервах — БСВ верхнегрудного и поясничного отделов спинного мозга при раздражении соответствующих сегментарных афферентов, а также ответы в БСВ при раздражении ДЛК.

Глутаминовая кислота в дозах 20—500 мг/кг равномерно усиливала компоненты раннего и позднего ответов, увеличивая амплитуду раннего ответа на 25—30 и позднего — на 45—52 % (рис. 2, Б). Амплитуда ответа при раздражении ДЛК увеличивалась на 46—49 %. В наших предыдущих опытах [5] изучена нейронная организация компонентов сомато-симпатического рефлекторного ответа в преганглионарных симпатических нервах. Показано, что в формировании полисинаптических компонентов раннего ответа могут участвовать B_2 -симпатические преганглионарные нейроны, а в организации позднего ответа и ответов при стимуляции ДЛК спинного мозга B_2 и C -нейроны. Учитывая такие данные, можно предполагать, что глутаминовая кислота оказывает возбуждающее влияние на процессы рефлекторной и нисходящей активации B_2 и C -симпатических преганглионарных нейронов. Такое действие препарата равномерно ориентировано на компоненты (ранний и поздний) сомато-симпатического вазомоторного рефлекса.

Поскольку глутаминовая кислота (20—500 мг/кг) существенно не влияет на передачу возбуждения в симпатических ганглиях разного уровня (звездчатый узел, ганглии солнечного сплетения и поясничной симпатической цепочки), можно заключить, что гипертензивный эффект этой нейроактивной аминокислоты связан с центральным симпатикотропным ее действием. Такое возбуждающее влияние глутаминовой кислоты на центральные симпатические образования может быть

специфическим, т. е. связанным с медиаторным ее действием в сложных (в нейрохимическом отношении) симпатических структурах мозга.

Выводы. Глютаминовая кислота (20—500 мг/кг) при внутривенном введении выраженно повышает артериальное давление, обусловленное увеличением минутного объема крови. Общее периферическое сопротивление увеличилось после введения глютаминовой кислоты в дозе 20 мг/кг и уменьшалось после ее введения в дозах 100 и 500 мг/кг.

Глютаминовая кислота (20—500 мг/кг) оказывает положительное инотропное и умеренное отрицательное хронотропное действие на сердце.

Гипертензивный и кардиотонический эффекты глютаминовой кислоты обусловлены усилением симпатического притока к сердцу и кровеносным сосудам почки и кожно-мышечной области.

Глютаминовая кислота (20—500 мг/кг) облегчает передачу возбуждения к вазомоторным B_2 -симпатическим преганглионарным нейронам спинного мозга.

G. V. Kovalev, V. I. Petrov, I. N. Tyurenkov, N. M. Erdni-Goryaeva

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF GLUTAMIC ACID

Glutamic acid was studied for its effect on cardio- and hemodynamics as well as on the sympathetic nervous system elements participating in the vascular regulation. Glutamic acid, being intravenously injected, increased: systemic arterial pressure by 25-30 % due to the elevation of stroke and minute blood volume; the output of left ventricle; activity of elements of the sympathetic nervous system with an increase of the background and evoked activity in pre- and postganglionic sympathetic nerves which innervated heart, vessels of kidneys and musculocutaneous region. Glutaminic acid had neither effect on conduction of excitation in sympathetic ganglia.

Medical Institute, Volgograd

Список литературы

1. Ваньков Д. Е., Цыбин Ю. Н. К определению минутного объема крови с помощью термодилуции. — Физиол. журн. СССР, 1973, 59, № 1, с. 179—181.
2. Гуревич М. И., Берштейн С. А., Голов Д. А. Определение сердечного выброса методом термодилуции. — Там же, 1967, 53, № 3, с. 350—354.
3. Зарецкий В. В., Князев М. Д., Сандриков В. А., Выховская А. Г. Электромагнитная флоуметрия. — М.: Медицина, 1974.—128 с.
4. Ковалев Г. В. Участвуют ли нейрoактивные аминокислоты в центральной регуляции сосудистого тонуса? — В кн.: Центральная регуляция кровообращения: Материалы III Всесоюз. симпозиума. Волгоград, 1977, с. 95—99.
5. Лебедев В. П., Петров В. И., Басова А. Д. Особенности отдельных симпатических преганглионарных нейронов и их аксонов в верхнегрудном отделе спинного мозга. — Физиол. журн. СССР, 1976, 62, № 10, с. 1433—1442.
6. Лебедев В. П., Петров В. И., Розанов Н. Н. и др. Исследование вазомоторных нейронов симпатических ганглиев — путь к изучению центральных вазомоторных механизмов. — В кн.: Структурно-функциональная организация вегетативных ганглиев. Минск: Наука и техника, 1978, с. 81—83.
7. Петров В. И. Влияние нейрoактивных аминокислот на системы активации симпатических преганглионарных нейронов. — Физиол. журн. СССР, 1978, 64, № 5, с. 711—716.
8. Петров В. И., Гужва Е. Р., Ковалев С. Г. Влияние глютаминовой кислоты на спинальные механизмы вазомоторной регуляции. — В кн.: Физиология вегетативной нервной системы. Куйбышев, 1979, т. 2, с. 81—82.
9. Скок В. И. Физиология вегетативных ганглиев. — Л.: Наука, 1970.—235 с.
10. Curtis D. R., Watkins J. C. The pharmacology of amino acids related to gamma-aminobutyric acid. — Pharmacol. Rev., 1965, 17, N 1, p. 347—392.
11. Davidoff R. A., Graham L. T. J., Shank R. P. et al. Changes in amino acid concentrations associated with loss of spinal interneurons. — J. Neurochem., 1967, 14, N 10, p. 1025—1031.
12. De Groat W. C., Ryall R. W. Recurrent inhibition in sacral parasympathetic pathways to the bladder. — J. Physiol., 1968, 196, N 3, p. 579—591.
13. Fegler G. Measurement of cardiac output in anesthetized animals by thermodilution method. — Quart. J. Exp. Physiol., 1954, 39, N 3, p. 153—155.
14. Hongo T., Ryall R. W. Electrophysiological and microelectrophoretic studies on sympathetic preganglionic neurons in the spinal cord. — Acta physiol. scand., 1966, 68, N 1, p. 96—104.