

Реакции венозных сосудов головного мозга на вазоактивные вещества и при ишемии миокарда

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины Северо-Западного отделения РАМН, Санкт-Петербург
e-mail: ety83@mail.ru

Реферат

На основе разработанного метода резистографии венозных сосудов головного мозга кошек получены новые экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что кратковременная ишемия миокарда вызывает, в отличие от дилататорных реакций вен скелетной мускулатуры и тонкого кишечника, констрикторные реакции мозговых вен, выражающиеся в увеличении сопротивления венозному кровотоку. Показано, что донаторы оксида азота — нитроглицерин и нитропруссид натрия — вызывают дилатацию мозговых вен, тогда как для норадреналина и мезатона гематоэнцефалический барьер вен мозга практически не проходит.

Ключевые слова: реакции вен головного мозга, экспериментальная ишемия миокарда.

Kudryashov Yu. A., Borushkin E. Yu.

Reactions veins brain induced vasoactive substances and experimental acute heart failure

The Scientific research institute of the experimental medicine North-West department for the Russian Academy of Medical Sciences, Saint-Peterburg
e-mail: ety83@mail.ru

Abstract

In acute experiments on the anesthetized cats using method of venous resistography was show to produced constrictory reactions veins of brain by experimental acute ischemic heart failure. Although experimental acute ischemic heart failure produced dilatatory reactions veins of calf muscle and small intestine. Nitroglycerin and nitroprussid sodium to produced dilatatory reactions veins, although norepinephrine and mezaton don't pass blood-brain barrier.

Keywords: reaction veins brain, experimental acute ischemic heart failure.

Введение

Комбинация функциональных нарушений регуляции и органических изменений в коронарных артериях приводит к сосудистой недостаточности и, в результате, к ишемии миокарда [11]. Клиническое течение инфаркта миокарда характеризуется выраженными изменениями гемодинамики на системном и регионарном уровнях. Большинство работ, направленных на изучение нарушений органной гемодинамики при экспериментальной ишемии миокарда, посвящены артериальным сосудам, а состояние венозных сосудов при в этих условиях остается малоизученным. Так, в литературе имеются единичные работы, посвященные изучению активных реакций органных венозных сосудов сплахнической области [22, 23], тонкого кишечника и скелетной мышцы [2] при экспериментальной ишемии миокарда у животных. В указанном плане практически отсутствуют сведения о реакциях венозных сосудов головного мозга. Изучение нейрогуморальной регуляции органных венозных сосудов и, особенно, головного мозга затруднено тем, что венозные сосуды расположены

после капиллярной сети, и поэтому искусственная перфузия отдельной системы вен органа практически невозможна, а исследования на сегментах нерепрезентативны, так как отсутствует в таких условиях гематоэнцефалический барьер. Исключениями из этого правила являются органы, имеющие двойные пути оттока венозной крови, что позволяет осуществлять дополнительную перфузию к естественному кровотоку по пути: артерии, капилляры, вены, через добавочный путь оттока венозной крови от органа. Такие методики разработаны на икроножной мышце [19] и участке тонкой кишки у кошек [3].

Особенность венозного оттока крови от головного мозга заключается в том, что он осуществляется по парным внутренним яремным и вертебральным венозным сосудам. У кошек основная масса венозной крови проходит по вертебральным венам и в меньшей степени по внутренним яремным венам [10].

Приведенные факты и данные литературы позволили сформулировать цель настоящего исследования, которая заключалась в изучении реакций венозных

сосудов головного мозга при экспериментальной ишемии миокарда на основе методики венозной резистографии.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены на 8 кошках (3–5 кг), наркотизированных этаминалом натрия (нембутал 35–40 мг/кг, в/м). Искусственную вентиляцию легких осуществляли с помощью аппарата «Вена-100». У животного производили срединную торакотомию и вскрытие эпикарда. Ишемию миокарда вызывали пережатием лигатурой левой коронарной артерии длительностью 60 секунд. Системное артериальное давление регистрировали с помощью датчика TSD104A, соединенного с полиграфом MP150 (BIOPAC, США).

Изучение реакций венозных сосудов головного мозга при экспериментальной ишемии миокарда производили методом венозной резистографии. Для этого во внутреннюю яремную вену ретроградно вводили катетер, а контралатеральную внутреннюю яремную вену перевязывали (рис. 1). Внутреннюю яремную вену перфузировали 6 %-м раствором декстрана («Полиглюкин») в объеме 0,26 мл/мин в режиме постоянного расхода с помощью перистальтического насоса PD5201 (Heidolph, Германия). Таким образом осуществляли добавочную перфузию венозных сосудов головного мозга. При этом сохранялись естественное кровоснабжение мозга и отток крови по вертебральным венам. Изменения перфузионного давления в венах головного мозга измеряли с помощью инвазивного датчика давления TSD104A и регистрировали с помощью полиграфа MP150 (BIOPAC, США); данные сохраняли в памяти персонального компьютера. В условиях перфузии в режиме постоянного расхода сдвиги перфузионного давления отражают изменения венозного сосудистого сопротивления [6]. Результаты исследований представляли в абсолютных величинах изменений перфузионного давления и в процентах по отношению к среднему капиллярному давлению в головном мозге у кошек.

В исследованиях использовали вазодилаторы нитропруссид натрия («Нанипрус») и нитроглицерин в дозах 1,25; 2,5; 5,0; 10,0 мкг. Вазодилаторы вводили болюсно в внутреннюю яремную вену в 0,1 мл 6 %-го раствора декстрана («Полиглюкин»).

Статистическую обработку полученных данных производили с использованием пакета программ STATISTICA 8.0. Статистическую достоверность результатов оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Об адекватности метода венозной резистографии судили по результатам изучения реакций венозных сосудов головного мозга кошек, вызванных тестируемыми воздействиями вазоактивными веществами. На рис. 2 представлены экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что донаторы оксида азота — нитропруссид натрия и нитроглицерин,

при болюсном введении в венозную систему мозга вызывают дозозависимую дилатацию венозных сосудов головного мозга (рис. 2). В ранее проведенном исследовании [7] нитропруссид натрия (10 мкг) вызывал снижение сопротивления глубоких вен голени кошек и кишечных вен соответственно на $7,1 \pm 0,6$ и $3,2 \pm 0,4$ мм. рт. ст. При сравнении величин дилаторных реакций венозных сосудов головного мозга и величин дилатации глубоких вен голени кошек и кишечных вен на введение нитропруссида натрия (10 мкг) можно сделать заключение о высоком исходном тоне венозных сосудов головного мозга кошек в описываемых методических условиях.

Вопросы нейрогуморальной регуляции венозных сосудов головного мозга недостаточно изучены, при том что их роль в формировании венозного возврата по передней полой вене может быть значимой [16]. Сведения о нейрогуморальных влияниях на артериальные сосуды мозга, существующие в литературе, весьма противоречивы [9]. Кроме того, эти данные получены в исследованиях или на сегментах крупных артериальных сосудов *in vitro*, или в условиях искусственной перфузии кровеносных сосудов головного мозга аутокровью животного [14, 18]. В таких методических условиях нарушается гематоэнцефалический барьер.

Многие циркулирующие в крови биологические активные соединения, действующие на сосуды различных органов и тканей, в частности катехоламины, с трудом проходят через эндотелий мозговых сосудов, поэтому их доступ к гладким мышцам сосудов головного мозга ограничен. Катехоламины и некоторые их предшественники накапливаются внутри эндотелиальных клеток микрососудов головного мозга, тогда как они свободно проходят через стенки других сосудистых сетей, не накапливаясь внутри эндотелия [14]. Стенки микрососудов головного мозга содержат ДОПА-декарбоксилазу и моноаминоксидазу, которые расщепляют накопившиеся амины, и они не доходят до гладких мышц мозговых сосудов. Это еще одна из сторон сложной функции гематоэнцефалического барьера. По данным литературы [5, 9], большая часть

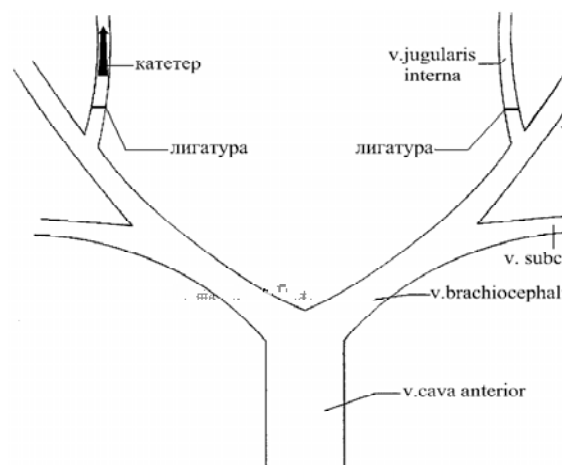


Рис. 1. Схема места введения катетера во внутреннюю яремную вену для перфузии внутримозговых вен раствором декстрана

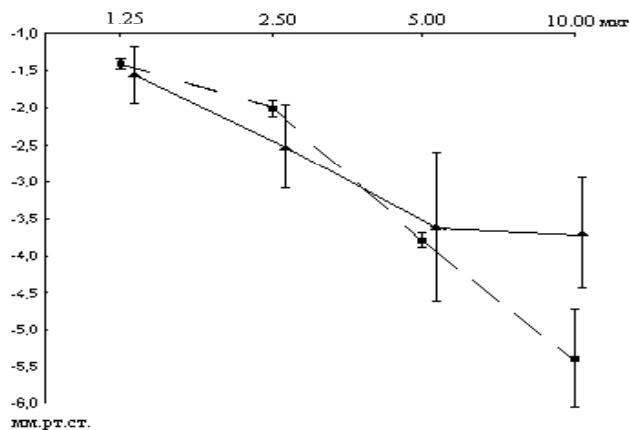


Рис. 2. Уменьшение перфузионного давления в венозных сосудах головного мозга при внутривенном введении различных доз нитроглицерина (сплошная линия) и нитропруссиды натрия (пунктирная линия). По горизонтали — доза препарата, мкг, по вертикали — изменения перфузионного давления, мм. рт. ст.. Вертикальные линии — средняя ошибка средней

поверхности микрососудов соприкасается с особым видом отростков астроглии—сосудистой ножкой, которая, как предполагают, регулируя транспорт веществ от микрососудов, может выполнять функцию гематоэнцефалического барьера.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют, что вазоактивные вещества, вводимые во внутреннюю яремную вену, проходили по внутримозговым сосудам и возвращались через позвоночные вены в организм животного [9, 10]. На основании резистографии мозговых вен в контрольных исследованиях были получены данные, свидетельствующие о том, что катехоламины (норадреналин, мезатон) в дозе 10 мкг не вызывали констрикторных реакций вен мозга. Лишь токсические дозы 200 мкг для норадреналина и 1000 мкг для мезатона вызывали выраженное повышение сопротивления (повышение венозного перфузионного давления на 5–9 мм. рт. ст.) венозному мозговому кровотоку. Таким образом, в проведенных исследованиях обнаружено, что вены головного мозга имеют гематоэнцефалический барьер для катехоламинов. Этот факт может служить доказательством адекватности метода резистографии мозговых вен для исследований по изучению реакций венозных сосудов головного мозга на вазоактивные вещества и другие воздействия.

В условиях применения метода венозной резистографии мозговых кровеносных сосудов показано, что кратковременная (60 с) экспериментальная ишемия миокарда вызывает снижение системного артериального давления на $29,4 \pm 6,5$ мм. рт. ст. ($24,1 \pm 13,5$ %) на всем протяжении времени пережатия лигатурой левой общей коронарной артерии (рис. 3). При этом сопротивление кровотоку по венозным сосудам головного мозга повышалось (рис.3) на $1,5 \pm 0,9$ мм. рт. ст. (рис. 4).

Повышение сопротивления кровотоку по венозным сосудам головного мозга, вызванное ишемией миокарда, оказалось неожиданным, поскольку в ра-

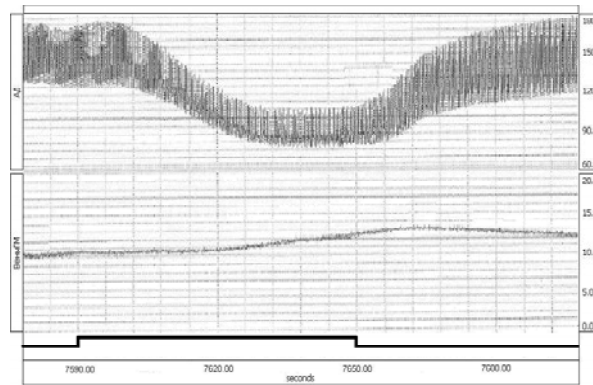


Рис. 3. Снижение системного артериального давления и перфузионного давления в венах головного мозга при ишемии миокарда (окклюзия левой коронарной артерии в течение 60 с). Сверху-вниз: изменения системного артериального давления, мм. рт. ст.; изменения перфузионного давления в венах головного мозга, мм. рт. ст.; отметка длительности ишемии миокарда. Перфузионное давление в условиях перфузии постоянным объемом отражает сдвиги сопротивления мозговых вен кровотоку

нее проведенном исследовании [7] на фоне понижения системного артериального давления вследствие ишемии миокарда возникает дилатация глубоких венозных сосудов задней конечности кошек и дилаторные реакции кишечных вен [2] (рис. 4). Вместе с тем в литературе отмечено, что венозные сосуды головного мозга обладают выраженной адренергической и холинергической иннервацией [3, 15, 20]. Можно предположить, что констрикторное адренергическое влияние на мозговые вены при ишемии миокарда в наших исследованиях преобладало над дилаторным холинергическим, что приводило к констрикторным реакциям вен мозга при этом воздействии. Можно предположить, что возможный адаптивный эффект таких реакций мозговых вен состоит в том, что констрикция вен способствует поддержанию уровня капиллярного давления в сосудистом русле мозга при резком падении системного артериального давления.

Возможен и еще один механизм повышения сопротивления мозговых вен кровотоку, имевшего место в наших исследованиях. Это предположение основано на том, что дилатация артериальных сосудов (активная или пассивная), приводящая к повышению ликворного давления, сжимает вены мозга [9]. В результате этого гидравлическое сопротивление артерий мозга падает, но возрастает сопротивление венозного отдела за счет его сжатия. Эта особенность функционирования сосудистой системы головного мозга определяется пассивно-механическими свойствами передачи давления в полости черепа [9]. Отмеченный в исследованиях факт, свидетельствующий о том, что ишемия миокарда, в отличие от венозных сосудов скелетной мускулатуры и тонкого кишечника, вызывает констрикторные реакции мозговых вен, можно отнести на счет высокой специфичности головного мозга как органа.

Ранее для оценки значимости величин реакций мозговых вен эти величины были представлены в

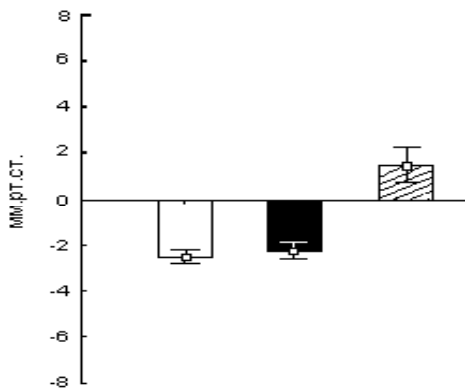


Рис. 4. Характеристика реактивности вен икроножной мышцы, тонкого кишечника и головного мозга при ишемии миокарда в мм. рт. ст. Столбики слева направо: первый столбик (светлый) — величина снижения венозного сопротивления кровотоку в икроножной мышце, второй (черный) — величина снижения венозного сопротивления кровотоку в тонком кишечнике, третий (с косой штриховкой) — величина снижения венозного сопротивления кровотоку в головном мозге. Вертикальные линии на вершинах столбиков — средняя ошибка средней

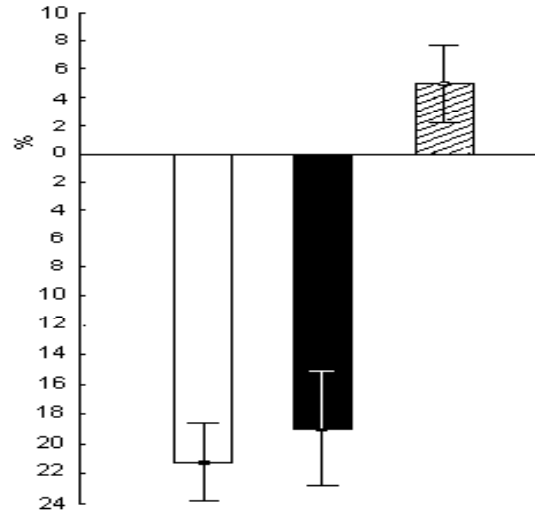


Рис. 5. Изменения сопротивления кровотоку от среднего капиллярного давления в икроножной мышце, тонкого кишечника и головного мозга при ишемии миокарда, %. Столбики слева направо: первый столбик — величина снижения венозного сопротивления кровотоку в икроножной мышце, второй — величина снижения венозного сопротивления кровотоку в тонком кишечнике, третий — величина повышения венозного сопротивления кровотоку в головном мозге

процентах от среднего гидростатического капиллярного давления определенного в ранее проведенных исследованиях [7]. Такая обработка экспериментальных данных обосновывается тем, что изменения посткапиллярного сопротивления, вызванные нейрогуморальными стимулами, практически полностью 94–98 % передаются на капилляры [19, 21]. Величины капиллярного давления в скелетной мускулатуре и тонком кишечнике при давлении венозного оттока 0–5 мм. рт. ст. сопоставимы с данными других авторов [6]. В отношении капиллярного давления в головном мозге кошек вопрос сложнее. В литературе [6] приводятся цифры капиллярного давления в головном мозге кошек. Они были получены в исследованиях с применением перфузионной техники и оказались значительно выше, более чем в 2 раза, по величине, чем в скелетной мышце и тонком кишечнике; капиллярное давление составило $30 \pm 1,7$ мм. рт. ст. Эти различия, по мнению автора, обусловлены практически нулевым коллоидным давлением в периваскулярном пространстве мозга и высоким исходным давлением в мозговых венах, превышающим внутричерепное давление [5]. Величины прироста венозного сопротивления кровотоку в головном мозге, отнесенные к исходным значениям капиллярного давления, составили при ишемии миокарда $5,0 \pm 0,3$ % (рис. 5). Приведенная величина прироста сопротивления мозговых вен кровотоку при моделированной патологии миокарда составля-

ет лишь четвертую часть от величин дилаторных реакций венозных сосудов скелетной мышцы и тонкого кишечника при аналогичном воздействии. Можно отметить, что, как правило, дилаторные реакции кровеносных сосудов менее выражены, чем констрикторные, потому как для первых необходим резерв дилатации [4], т. е. исходный тонус.

Возможно, что венозные сосуды мозга в описываемых методических условиях не имели достаточного резерва дилатации, и поэтому дилаторные реакции вен, имевшее место в исследованиях на других органах, не могли проявиться. Однако опираясь на результаты исследований с введением в венозное русло мозга донаторов оксида азота нитропруссид натрия и/или нитроглицерина (рис. 2), можно полагать, что венозные сосуды мозга обладали исходным тонусом, так как возрастающие дозы указанных вазоактивных веществ вызвали дозозависимые дилаторные реакции мозговых вен.

Необходимо также отметить, что изучение характера и величин реакций органных венозных сосудов при экспериментальной патологии, тем более такого органа, как сердце, затруднено тем, что реактивность сосудистых гладких мышц в моделированных условиях патологических состояний может быть резко изменена. Возможно, это и явилось причиной качественно отличающегося ответа мозговых вен от реакций венозных сосудов скелетной мускулатуры и тонкого кишечника.

1. Бородуля, А. В. Гистохимическое исследование сосудодвигательной иннервации бассейна внутренней сонной артерии / А. В. Бородуля, С. К. Плечкова // Физиол. журн. СССР. — 1975. — Т. 61. — № 10. — С. 1473–1477.
2. Борюшкин, Е. Ю. Сравнительная характеристика реакций венозных и артериальных сосудов икроножной мышцы и тонкого кишечника при экспериментальной ишемии миокарда / Е. Ю. Борюшкин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2009. — Т. 32. — № 4. — С. 60–64.
3. Денисов, П. И. Сократительные адренергические реакции артериальных и венозных сосудов и транскапиллярный обмен жидкости в тонкой кишке кошки при действии таурина / П. И. Денисов // Рос. физиол. журн. — 1998. — Т. 9. — № 84. — С. 892–897.
4. Кондради, Г. П. Регуляция сосудистого тонуса / Г. П. Кондради. — Л., 1973.
5. Коржевский, Д. Э. Сосудистое сплетение головного мозга и структурная организация гематоликворного барьера у человека / Д. Э. Коржевский // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2003. — Т. 5. — № 1. — С. 5–15.
6. Красильников, В. Г. Способ определения отношения прекапиллярного сопротивления к посткапиллярному и среднего капиллярного гидростатического давления в головном мозге кошек / В. Г. Красильников // Физиол. журн. СССР. — 1988. — № 4. — С. 604–608.
7. Кудряшов, Ю. А. Сравнительная характеристика реакций органных венозных сосудов на антигипотензивные и антигипертензивные препараты / Ю. А. Кудряшов, Б. И. Ткаченко // Мед. академ. журн. — 2004. — Т. 4. — № 2. — С. 37–44.
8. Медведева, М. А. Эндотелийзависимые реакции сосудов на вазоактивные вещества / М. А. Медведева, С. М. Шендеров // Итоги науки и техники ВИНТИ. — 1989. — Т. 38. — С. 3–26. — (Физиология человека и животных).
9. Москаленко, Ю. Е. Кровоснабжение головного мозга / Ю. Е. Москаленко // Физиология кровообращения: физиология сосудистой системы / Б. И. Ткаченко. — Л., 1984. — Гл. II. — С. 352–381.
10. Ноздрачёв, А. Д. Анатомия кошки / А. Д. Ноздрачёв. — Л.: Наука, 1973.
11. Парин, В. В. Очерки клинической физиологии кровообращения / В. В. Парин, Ф. З. Меерсон. — М.: Медгиз, 1960.
12. Ткаченко, Б. И. Регионарные и системные вазомоторные реакции / Б. И. Ткаченко [и др.].
13. Фолков, Б. Кровообращение / Б. Фолков, Э. Нил; пер. с англ. — М.: Медицина, 1976.
14. Bertler, A. The direct demonstration of a barrier mechanism in the brain capillaries / A. Bertler, B. Falck, E. Rosengren // Acta Pharmacol. Toxicol. — 1963. — № 20. — P. 317–321.
15. Edvinsson, L. Neurogenic mechanism in the cerebrovascular bed. Autonomic nerves, amine receptor and their effects on cerebral blood flow / L. Edvinsson // Acta physiol. Scand. — 1975. — № 67. — P. 1–35.
16. Fouron, I. C. Changes in flow velocity patterns of the superior and inferior vena cavae during placental circulatory insufficiency / I. C. Fouron [et al] // Ultrasound Obstet. And Gynecol. — 2003. — № 21. — P. 53–56.
17. Mellander, St. Regulation of vascular smooth muscular tone and capillary pressure. Int. Union Physiol. Science / St. Mellander, J. Bjornberg // Am. Rhysiol. Soc. — 1992. — № 7. — P. 113–119.
18. Olesen, J. The influence of adrenaline, noradrenaline and angiotensine on the cerebral blood flow in man / J. Olesen // Brain and blood flow. Proceeding of the 4th international symposium on the regulation of cerebral blood flow. — 1970. — P. 265–269.
19. Tkachenko, B. I. Direct recording of postcapillary resistance in cat skeletal muscle: measurement in the presence of humoral stimuli / B. I. Tkachenko, Yu. I. Kudryashov // Biomedical Science. — 1991. — № 2. — P. 33–37.
20. Toda, N. Cerebral vasoconstrictor mediator / N. Toda, B. I. Tkachenko, Yu. A. Kudryashov // Pharmacol. Ther. — 1993. — № 57. — P. 359–375.
21. Thulesius, O. Capillary filtration under normal and pathological conditions / O. Thulesius // Angiologica. — 1973. — № 4. — P. 198–213.
22. Wang, S. Y. Splanchnic venous pressure — volume relashion during experimental acute ischemic heart failure / S. Y. Wang [et al] // Circulation. — 1995. — № 91. — P. 1205–1212.
23. Wang, S. Y. Cardiac vagal reflex modulates intestinal vascular capacitance and ventricular preload in anesthetized dogs acute myocardial infarction / S. Y. Wang // Circulation. — 1996. — № 94. — P. 529–533. 1996.