

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
ЭФФЕКТЫ БАКЛОФЕНА

Баклофен (β -/4-хлорфенил/аминомасляная кислота) является циклическим производным ГАМК, способным проникать через гематоэнцефалический барьер. Он обладает центральным угнетающим действием, которое нашло применение в лечении хореи Гендингтона, шизофрении, рассеянного склероза, спастического сокращения мышц и старческих дискинезий.

Ранее проведенными исследованиями было выявлено, что в/в введение баклофена вызывает гипотензию и брадикардию у крыс [4]. В последующем был доказан центральный механизм этого действия [3]. Кроме того, было обнаружено, что угнетающее действие баклофена на функцию спинного мозга вызвано подавлением высвобождения медиаторных аминокислот [2]. Баклофен угнетает моторную активность в дофаминергических нейронах мышей и подавляет синтез дофамина в подкорковых структурах [1, 5]. Под действием баклофена усиливается высвобождение метионина-энкефалина из среза *corpus striatum* [7]. Исследование действия баклофена на мозговое кровообращение впервые проводится нами.

Баклофен является синтетически полученным ароматическим производным ГАМК, и изучение влияния его на кровоснабжение головного мозга представляло особый интерес.

Первая серия опытов была посвящена изучению действия баклофена на скорость мозгового кровотока интактных крыс. Скорость кровотока определялась методом водородного клиренса по Аукланду в модификации Габриеляна Э. С. У наркотизированной внутрибрюшинным введением 1 мл раствора нембутала из расчета 40 мг/кг веса крысы вскрывалась черепная коробка без повреждения твердой мозговой оболочки и в мозг вводился платиновый электрод. Замыкалась цепь и ингаляционным путем подавался водород. После получения пика насыщения ингаляцию прекращали и регистрировался процесс очищения водорода.

Баклофен вводился в дозе 5 мг/кг веса. После получения контрольных кривых на пике насыщения водородом вводился раствор баклофена в/в из расчета 5 мг/кг веса. Регистрировался кровоток на 1-й мин, а затем на 5 и 10-й мин после введения. Величина кровотока выражалась в мл/мин/100 г ткани.

Результаты 6 опытов показали, что на 1-й мин кровоток усиливался на 87,2%, на 5-й—на 31,3%, на 10-й—на 26,19%, на 15-й мин кровоток возвратился к исходному уровню. Одновременно наблюдается уменьшение сопротивления мозговых сосудов на 1,71 мм рт. ст./мл/мин/100 г ткани (табл. 1).

В следующей серии, состоящей из 5 опытов, изучалось действие баклофена в условиях серотонинового спазма. После регистрации контрольного кровотока крысам в/в вводился раствор серотонина 0,1 мл в концентрации 1×10^{-4} . Вызванный серотином спазм уменьшал скорость кровотока более чем в 2 раза. Затем вводился 1 мл раствора баклофена из расчета 5 мг/кг веса. Это введение приводило скорость к исходному уровню, восстанавливая кровоток и снимая спазм.

Кровоснабжение головного мозга тесно связано с его метаболизмом. Для определения влияния баклофена на метаболизм головного мозга изучалось действие его на активность ферментов цикла Кребса—сукцин-дегидрогеназы.

Таблица 1

Влияние в/в введения баклофена в дозе 5 мг/кг на локальный мозговой кровоток крыс

Условия опыта	Показатели		
	ЛМК	СМА	САД
Контроль	36,93±3,03	3,25±0,29	120
Время регистра- ции эффектов			
1-я	71,2±5,2 $P < 0,05$	1,54±0,31 $P < 0,05$	110 $P > 0,05$
5-я	46,5±3,04 $P < 0,05$	2,47±0,27 $P < 0,05$	115 $P > 0,05$
10-я	44,5±9,01 $P < 0,05$	2,47±0,16 $P < 0,05$	110 $P > 0,05$
15-я	32,55±6,32 $P > 0,05$	3,68±0,26 $P > 0,05$	120 $P > 0,05$
20-я	35,2±6,96 $P > 0,05$	3,26±0,31 $P > 0,25$	115 $P > 0,05$

Обозначения: ЛМК—локальный мозговой кровоток в мл/мин 100 г. ткани; САД—системное артериальное давление, мм рт. ст.; СМА—сопротивление мозговых артерий, мм рт. ст./мл/мин/100 г.

Известно, что ГАМК, образуясь из глутаминовой кислоты в мозгу путем трансаминирования превращается в полуальдегид янтарной кислоты. Последний под влиянием дегидрогеназы превращается в янтарную кислоту, которая включается в цикл Кребса [6].

Сукциндегидрогеназа является ключевым ферментом этого цикла. Методика определения ее активности основана на падении оптической плотности искусственного акцептора электрона—2,6-дихлорфенолиндофенола при дегидрогенизации янтарной кислоты.

Исследования показали, что баклофен обладает способностью повышать активность сукциндегидрогеназы на 48,03% (от 18,34 до 27,15 ммоль/г белка) в условиях добавления сукцината на эндогенную янтарную кислоту.

Можно предположить 3 механизма действия баклофена на мозговой кровоток. Во-первых, баклофен непосредственно действует на

ГАМК-Б-рецептор стенок мозговых артерий, усиливая кровоснабжение. Во-вторых, баклофен проникает через гематоэнцефалический барьер и предположительно повышает проницаемость мембран клеток сосудов, тем самым потенцируя действие ГАМК, не проходящей этот барьер. В-третьих, учитывая, что баклофен оказывает центральное гипотензивное действие, вероятен вариант воздействия его на специфические рецепторы, находящиеся в вазомоторном центре.

Таким образом, результаты опытов показывают, что баклофен повышает скорость кровотока крыс как в норме, так и на фоне серотонинового спазма, тем самым улучшая кровоснабжение головного мозга, и усиливает активность ферментов сукцинатдегидрогеназы, что повышает синтез макроэргов и улучшает метаболизм головного мозга. Причем, его эффект, как и эффект эндогенных метаболитов ГАМК, намного превосходит эффект самой γ -аминомасляной кислоты. Баклофен, в отличие от ГАМК, проникает через гематоэнцефалический барьер. Следовательно, он может использоваться при лечении цереброваскулярной патологии.

Ереванский государственный медицинский институт

Поступила 10/VI 1987 г.

Ն. Ռ. ՄԻՐԶՅԱՆ

ԲԱԿԼՈՖԵՆԻ ՑԵՐԵԲՐՈՎԱՍԿՈՒՆԵՐԻ ԵՎ ՆՅՈՒԹԱՓՈԽԱՆԱԿՄԱՆ
ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ա մ փ ո փ ո մ

Օպիտակ առնետների վրա անցկացված փորձերի արդյունքները ցույց են տալիս, որ բակլոֆենի ներերակային ներմուծումից բարելավվում է գլխուղեղի արյան մատակարարումը: Միաժամանակ բարձրանում է մի շարք ֆերմենտների ակտիվությունը, որը արագացնում է գլխուղեղի մետաբոլիզմը: Ուստի բակլոֆենը կարող է օգտագործվել ցերեբրովասկուլյար խանգարումների բուժման համար:

N. R. Mirzoyan

Cerebrovascular and Metabolic Effects of Baclofen

S u m m a r y

The results of the experiments show that baclofen injected to rats improves the cerebral circulation of blood. It also increases the activity of some ferments, improving the metabolism of brain. Thus baclofen can be suggested for using in cerebrovascular pathology treatment.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Секоян Э. С., Бекян Р. С., Топчян А. В., Баласанян М. Г., Тезисы докладов Всесоюзного съезда фармакологов, 1982, 256—257.
2. Argiolas A., Fadda F., Melis M. R., Marconi M., Porceddu M. L. and Gessa G. L. European Journal of Pharmacology, 1982, 85, 23—27.
3. Ault B., Evans R. H. European Journal of Pharmacology, 1981, 76, 357—364.
4. Bowery N. G., Hill D. R., Hudson A. L. Br. J. Pharmacol., 1983, 78, 191.
5. Curtis D. R., Game C. J., Johnston R., McCulloch R. M. Brain Research, 1974, 70, 439.
6. Glanatsos G., Moore K. E. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1978, 207, 3.
7. Roberts E., Frankel J. Biol. Chem., 1950, 187, 55—63.
8. Sawynok Jana, Labella F. S. European Journal of Pharmacology, 1981, 70, 103—110.