

С. А. МИРЗОЯН, М. Г. ЗАЛИНЯН, А. В. ТОПЧЯН

## ВЛИЯНИЕ ОДНОГО ИЗ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ- γ-БУТИРОЛАКТОНА НА КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ, ФУНКЦИЮ И МЕТАБОЛИЗМ МОЗГА

Нейрохимическое направление в изучении механизмов компенсации нарушенного мозгового кровообращения основывается на представлениях о неразрывной связи между активацией нейрохимических реакций в мозге, возникающих в условиях ишемии, и устранением дефицита его кровоснабжения [3]. Допускается, что отдельные звенья цепи специфической химической динамики нервной системы, особенно в условиях анаэробного гликолиза, могут способствовать возрастанию количества и даже возникновению нейроактивных и вазоактивных веществ, способных стимулировать компенсацию нарушенной мозговой гемодинамики.

Исходя из ключевых позиций гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) на стыке нейрохимических реакций в ранее проведенных исследованиях [4—6] установлено, что ГАМК обнаруживает способность выражено усиливать кровоснабжение мозга. Аналогичные эффекты получены при изучении ближайших производных ГАМК и продуктов ее превращения—γ-оксимасляной кислоты (ГОМК), α-кетоглутаровой и янтарной кислоты [7—9].

В опытах с количественным измерением мозгового кровотока с помощью водородного клиренса установлено, что при дефиците кровоснабжения мозга и специфическом ингибировании ГАМК—трансаминазы наряду с возрастанием количества эндогенной ГАМК наступает улучшение церебральной гемодинамики. Поэтому полученные данные позволили заключить, что одной из специфических химических систем, способствующих компенсации нарушенной мозговой гемодинамики, следует считать систему ГАМК [10].

Вместе с тем в настоящее время установлено наличие в мозговой ткани продукта превращения γ-оксимасляной кислоты—γ-бутиролактона, обладающего нейротропным действием [1, 12, 13].

При этом обращает на себя внимание то, что переход ГОМК в γ-бутиролактон *in vitro* происходит в кислой среде [11]. Допустимо было предположить, что в условиях гипоксии интенсификация процесса превращения ГОМК в γ-бутиролактон также может происходить вследствие увеличения содержания кислых промежуточных продуктов.

В связи с этим, задачей настоящего исследования явилось изучение влияния  $\gamma$ -бутиролактона на кровоснабжение, функцию и метаболизм мозга.

**Методика исследования.** Эксперименты проводили на 10 кошках под уретан-хлоралозным наркозом, на 10 белых крысах под нембуталовым наркозом. Количественные сдвиги объемной скорости локального кровотока коры регистрировали методом водородного клиренса [14] в модификации [2]. После получения контрольных кривых исследуемое вещество вводили внутрикаротидно в период пика насыщения водородом, вслед за чем прекращали ингаляцию водорода и регистрировали процесс клиренса. В соответствии с полученными результатами вычисляли изменения в сопротивлении мозговых сосудов. Фоновую электрокортикограмму и реакцию усвоения ритма световых мельканий (РУР) регистрировали на электроэнцефалографе «San'ei Instrument».

Активность сукциндегидрогеназы определяли гистохимически [15].

Таблица 1  
Влияние  $\gamma$ -бутиролактона на кониковый водородный клиренс у кошек

Условия опытов	Показатели		
	МКТ	СМА	САД
Контроль	61,1±4,7	1,9±0,2	112±6,0
$\gamma$ -бутиролактон, 10 мг/кг	85,9±4,9	1,32±0,1	112±6,0
	P<0,05	P<0,05	P>0,05
Через 5 мин. после введения	98,9±7,2	1,2±0,1	112±6,0
	P<0,05	P<0,05	P>0,05
Через 10 мин. после введения	107,1±11,4	1,1±0,1	111±6,1
	P<0,05	P<0,05	P>0,05
Через 15 мин. после введения	97,9±10,3	1,18±0,19	111±6,1
	P<0,05	P<0,05	P>0,05
Через 20 мин. после введения	79,7±8,5	1,5±1,18	111±6,1
	P>0,05	P>0,05	P>0,05
Через 25 мин. после введения	65,8±5,7	1,8±0,2	112±6,0
	P>0,05	P>0,05	P>0,05

Обозначения: МКТ—мозговой кровоток, мл/мин/100 г.; СМА—сопротивление мозговых артерий, мм рт. ст./мл/мин/100 г.; САД—среднее артериальное давление, мм рт. ст.; n—количество животных (5).

**Результаты исследования.** В опытах на кошках с помощью водородного клиренса изучали действие  $\gamma$ -бутиролактона на циркуляцию крови в мозге. Обнаружено, что циклическое производное  $\gamma$ -оксимасляной кислоты— $\gamma$ -бутиролактон—не только обладает сходным с ГАМК, ГОМК,  $\alpha$ -кетоглутаровой и янтарной кислотой эффектом на мозговое кровообращение, но и во многом превосходит их как по силе, так и по продолжительности действия. При внутрикаротидном введении  $\gamma$ -бутиролактона в дозе 10 мг/кг наступает усиление (увеличение) кровотока в коре на 75,3% (от 61,1±4,7 до 107,1±11,4 мл/мин/100 г), при этом системное артериальное давление продолжает оставаться в пределах исходного уровня, составляя 112±6,0 мм рт. ст., а сопротивление мозговых сосудов снижается от 1,9±0,2 до 1,1±0,1 мм рт. ст. /мл/мин/100 г.

В табл. 1 представлены сводные данные по изменению локального мозгового кровотока и других параметров под влиянием  $\gamma$ -бутиролактона. Сопоставляя эффект  $\gamma$ -бутиролактона на кровоснабжение мозга со сдвигами локального мозгового кровотока, возникающими при введении ГАМК и других эндогенных метаболитов, обнаруживается, что ГАМК усиливает мозговой кровоток на 25,3, ГОМК—на 35,9, а янтарная кислота —на 20,4%. Следовательно, эффекты  $\gamma$ -бутиролактона превосходят действие ГАМК примерно в 3 раза, а ГОМК—более чем в 2 раза.

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что  $\gamma$ -бутиролактон способствует значительному увеличению локального мозгового кровотока без статистически значимых изменений со стороны системного артериального давления.

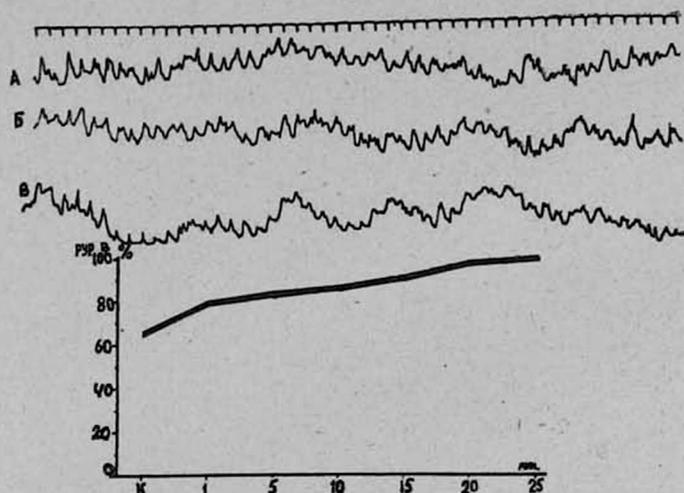


Рис. 1. Влияние  $\gamma$ -бутиролактона на реакцию усвоения ритма световых мельканий у кошек. А—контроль, Б—через 5 мин., В—через 15 мин. после внутривенного введения  $\gamma$ -бутиролактона (20 мг/кг).

Для оценки функционального состояния мозга изучение электрической активности его под влиянием  $\gamma$ -бутиролактона проводилось у кошек методом функциональной пробы—(РУР).

Результаты электроэнцефалографического анализа свидетельствуют о том, что после внутривенного введения  $\gamma$ -бутиролактона наблюдается значительная активация реакции усвоения ритма. РУР при исходном уровне, равном 66%, под влиянием  $\gamma$ -бутиролактона в дозе 20 мг/кг через 5 мин. достигает 84, а спустя 25 мин.—100%. Таким образом,  $\gamma$ -бутиролактон обнаруживает способность стимулировать нейрональную активность (рис. 1).

Принимая во внимание то обстоятельство, что конечным продуктом превращения ГАМК, ГОМК и  $\gamma$ -бутиролактона в мозге является янтарная кислота, которая относится к числу компонентов цикла Кребса, в опытах на белых крысах произведено гистохимическое определение активности сукциндегидрогеназы.

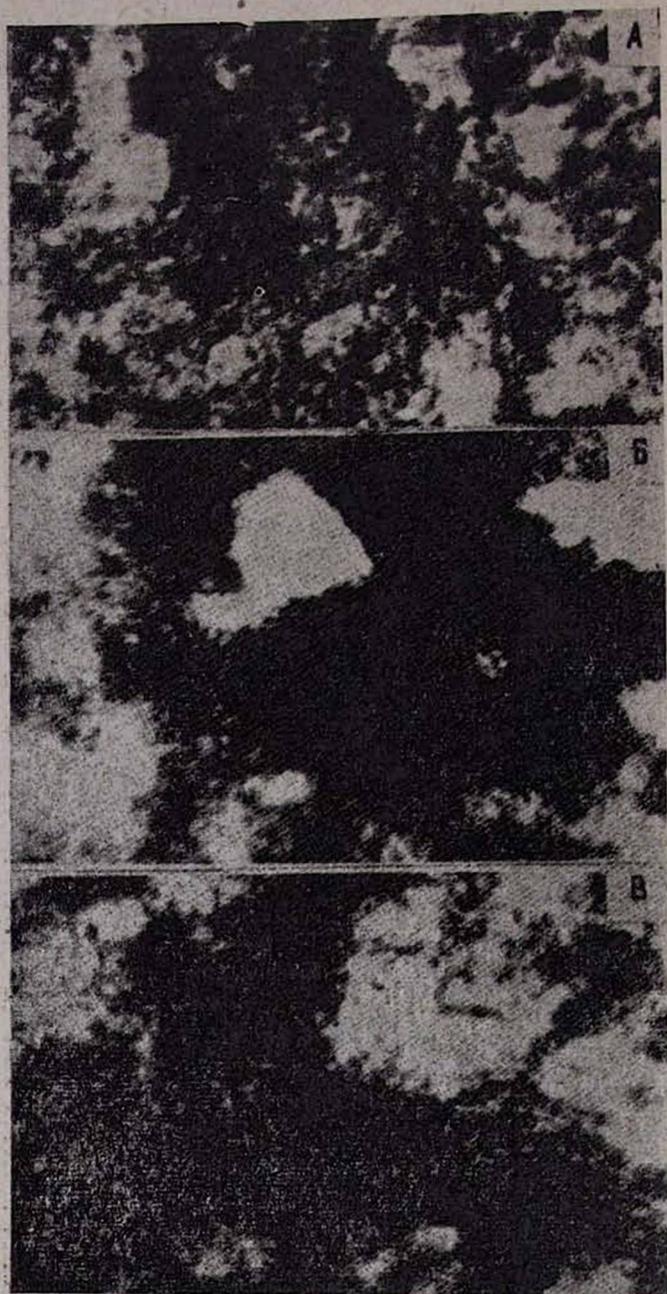


Рис. 2. Активность сукциндегидрогеназы в коре головного мозга. А—контроль, Б—через 5 мин., В—через 15 мин. после внутривенного введения  $\gamma$ -бутиролактона (10 мг/кг)  $\times 1000$ .

У животных контрольной группы после внутривенного введения 10 мг/кг  $\gamma$ -бутиролактона через 5 мин. отмечается исключительно выраженное повышение активности фермента, что находит свое выражение

в диффузном увеличении в поле зрения гранул формазана. Несколько слабее эффект наблюдался через 15 мин. (рис. 2). Стало быть, отмечается повышение активности сукциндегидрогеназы.

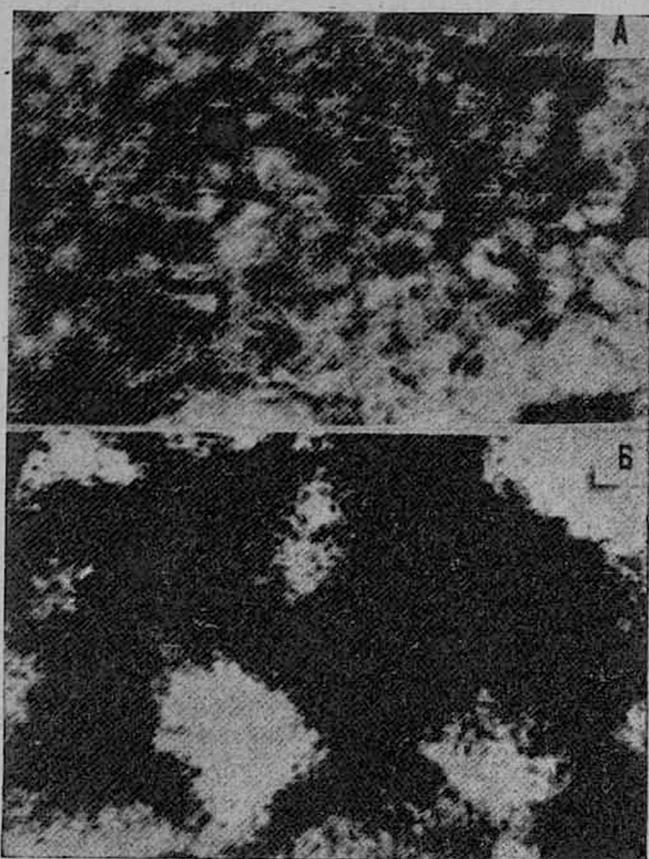


Рис. 3. Активность сукциндегидрогеназы в коре головного мозга после 5 мин. пережатия сонной артерии. А—контроль, Б—в условиях предварительного введения  $\gamma$ -бутиролактона (10 мг/кг)  $\times 1000$ .

После одностороннего зажатия сонной артерии (5 мин.) обнаруживается значительное подавление активности сукциндегидрогеназы, что выражается в исчезновении гранул формазана.

Предварительное введение  $\gamma$ -бутиролактона в дозе 10 мг/кг в значительной степени предотвращает подавление активности фермента (рис. 3).

Резюмируя полученные данные, можно заключить, что  $\gamma$ -бутиролактон в исследуемых дозах обнаруживает исключительно выраженную способность усиливать кровоснабжение мозга, стимулировать нейрональную функцию и повышать активность одного из ключевых ферментов окислительно-восстановительного потенциала клетки—сукциндегидрогеназы.

Оценивая эти результаты, можно утверждать, что  $\gamma$ -бутиролактон, будучи одним из звеньев в цепи нейрохимических реакций, может способствовать активации механизмов компенсации нарушенного мозгового кровообращения.

Ереванский медицинский институт

Поступила 10/III 1980 г.

Ս. Ա. ՄԻՐԶՅԱՆ, Մ. Գ. ԶԱԼԻՆԻԱՆ, Ա. Վ. ԹՈՓՉԻԱՆ

$\gamma$ -ԲՈՒԻՏԻՐՈԼԱԿՏՈՆԻ ՆԵՅՐՈՔԻՄԻԱԿԱՆ ԲԱՂԱԴԻՐՁՆԵՐԻՑ ՄԵԿԻ  
ԱԶԳԵՅՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՒՂԵՂԻ ԱՐՅԱՆ ՄԱՏԱԿԱՐԱՐՄԱՆ ՖՈՒՆԿՑԻՍԱՅԻ  
ԵՎ ՆՅՈՒԹԱՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Ա մ փ ն փ ո լ մ

Ստացված տվյալները վկայում են, որ  $\gamma$ -բուտիրոլակտոնը ունի ուղեղի արյան մատակարարումը ազելացնելու, ներդրում է ֆունկցիան խթանելու և մեծ կիսազնդերի կիրառում սուկցինիկ հիդրոգենազայի ակտիվությունը բարձրացնելու արտահայտված հատկություն:

S. A. Mirzoyan, M. G. Zalinian, A. V. Topchian

### The Effect of One of the Neurochemical Components of $\gamma$ -Butyrolactone on the Brain Blood Supply Function and Metabolism

S u m m a r y

The data obtained show that  $\gamma$ -butyrolactone displays marked ability to increase the brain blood supply, to stimulate neuronal function and raise succinic dehydrogenase activity in the cortex of the greater hemispheres.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бунятян Г. Х. Журн. Всесоюзного химического общества им. Д. И. Менделеева, 1976, 21, 130.
2. Габриелян Э. С., Амроян Э. А., Оганесян Э. С. Кровообращение, 2, 9, 1976.
3. Мирзоян С. А. Актовая речь. Влияние биологически активных компонентов мозга на мозговое кровообращение. Ереван, 1974.
4. Мирзоян С. А., Акопян В. П. В кн.: «Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы». Л., 1964, 44.
5. Мирзоян С. А., Акопян В. П. Фармакология и токсикология, 1967, 5, 572.
6. Мирзоян С. А. Материалы пленума Всесоюзного фармакологического общества: Фармакология физиологически активных соединений. Москва—Фрунзе, 1978, 8.
7. Мирзоян С. А., Акопян В. П., Топчян А. В. В кн.: «Вопросы биохимии мозга». Изд. АН Арм. ССР, 1979, 13, 379.
8. Мирзоян С. А., Залинян М. Г., Топчян А. В. Материалы VIII Всесоюзной конференции по электрофизиологии центральной нервной системы. Ереван, 1980, 367.
9. Мирзоян С. А. Материалы пленума Всесоюзного научного общества фармакологов по проблеме—Актуальные вопросы фармакологии кровообращения, 1980, 35.
10. Мирзоян С. А., Акопян В. П. Бюл. эксп. биологии и медицины, 1978, 1, 45.
11. Несмеянов А. Н., Несмеянов Н. А. В кн.: «Начало органической химии», 1969, 1, 405.
12. John D. Doherty, Susan E. Hattox, O. Carter Sand and Robert H. Roth. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1978, 1, 207, 130.
13. Gerald Gianutsos and Kenneth E. Moore. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1978, 3, 207, 859.
14. Auckland. K. Circul. Res., 1964, 14, 164.
15. Burston M., Enzyme histochemistry and its application in the study of neoplasme., New York—London, 1964.