

УДК 616.831—008.6—547.466

С. А. МИРЗОЯН, А. Г. ЕКАВЯН

ЗАЩИТНЫЙ ЭФФЕКТ ЭНДОГЕННОГО ЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО ГАМК-ПИРРОЛИДОНА-2 ПРИ ГИПОКСИИ МОЗГА

Развиваемая нейрохимическая концепция регуляции мозгового кровообращения основывается на представлениях об интеграции большого числа реакций, протекающих в головном мозге [5, 6], обеспечивающих своеобразие биосинтеза и метаболической деградации системы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). ГАМК, являясь главным тормозным нейротрансмиттером центральной нервной системы, способствует образованию ряда эндогенных метаболитов—линейных и циклических производных, обладающих высокой физиологической активностью [7, 11, 12]. Оценивая сходства и различия воздействия ГАМК и продукта ее циклизации—пирролидона-2—на корковый мозговой кровоток, следует отметить, что пирролидон-2 обнаруживает более выраженное действие [1]. Принимая во внимание то, что к числу наиболее общих характерных сдвигов в тканях при гипоксии различной природы относится переход метаболизма с анаэробного пути преобразования энергии на аэробный, созданы предпосылки для анализа действия пирролидона-2 в качестве фактора, улучшающего выносливость мозговой ткани к гипоксии [3, 7, 8, 13].

Методы исследований. Работа выполнена на беспородных крысах-самцах массой 180—200 г, в каждой серии число животных составило 12—15 крыс. В I серии—интактное животное. Во II производилась односторонняя перевязка сонной артерии продолжительностью 24 час, после чего животных замораживали в жидком азоте и декапировали. Головной мозг извлекали и растирали в ступке в среде жидкого азота до тонкого порошка. Навески полученного порошка гомогенизировали в 10% растворе трихлоруксусной кислоты и центрифугировали при 3000 об/мин. Свободный аммиак в надосадочной жидкости определяли методом микродиффузионной перегонки Зелигсона [14] в модификации А. И. Силаковой и соавт. [9]. В III серии подопытным животным вводили внутривенно однократно пирролидон-2 в дозе 10 мг/кг. Концентрацию аммиака определяли по вышеописанной методике через 24 час после введения вещества. В IV серии животным производилась односторонняя перевязка сонной артерии, после чего вводился внутривенно однократно пирролидон-2 в дозе 10 мг/кг. Количество свободного аммиака определяли через 24 час после перевязки. В V серии выполнялось то же самое под действием 20 мг/кг. В VI серии производилась односторонняя перевязка сонной артерии и животным вводился пирролидон-2 в течение 1 неде-

ли ежедневно в дозе 10 мг/кг, после которой животных замораживали и по вышеописанной методике определяли аммиак. В VII серии производилось то же самое в течение 2 недель. В последующей серии пирролидон-2 вводился животным одновременно с перевязкой сонной артерии. Животных замораживали через 30 мин и определяли аммиак. В специальной серии пирролидон-2 вводился за 5 час до перевязки в дозе 10 мг/кг, количество аммиака определяли через 24 час после перевязки. То же самое выполнялось через 30 мин после перевязки.

Полученные данные статистически обработаны на вычислительной машине «Электроника-60» по методу Стьюдента.

Результаты исследований. У интактных крыс уровень аммиака составляет 0,65 мг%, что согласуется с литературными данными [2]. В опытах с определением аммиака через 24 час после перевязки его содержание по сравнению с исходным возрастает более чем на 50% ($1,07 \pm 0,2$ мг%). Обращает на себя внимание, что под влиянием пирролидона-2 у животных без перевязки сонной артерии наблюдалось небольшое снижение содержания аммиака ($0,4 \pm 0,04$ мг%; $P < 0,05$). В то же время при однократном введении животным пирролидона-2 с перевязанной сонной артерией продолжительностью 24 час количество аммиака уменьшается на 21,7%, а при удвоении дозы пирролидона-2 аммиак уменьшается на 26,2%. Более выраженный эффект наблюдается при ее многократном введении: в течение 1 недели аммиак снижается на 25,9%, в течение 2 недель — на 28,6%. В опытах с определением количества аммиака после перевязки через 30 мин с одновременным введением пирролидона-2 отмечается более выраженное снижение концентрации аммиака — на 31,5% по сравнению с контролем, перевязка сонной артерии без введения пирролидона-2.

Существенные данные получены по предотвращающему действию пирролидона-2 на количество аммиака при односторонней перевязке сонной артерии. Вещество вводилось за 5 час до перевязки. Уровень аммиака уменьшался на 16,9%, а при определении через 30 мин после перевязки этот эффект значительно превосходит вышеуказанные данные (40,3%).

Таким образом, исключительно выраженный эффект в этой серии в плане уменьшения содержания аммиака, по-видимому, обуславливается активированием ряда ферментативных систем, предотвращающих образование аммиака, а также способность пирролидона-2 непосредственно связываться с аммиаком.

Становится очевидным, что эффекты пирролидона-2 проявляются в плане предотвращающего действия, при котором продукты, накопленные при гипоксии, — недоокисленные вещества, ведущие к нарушению метаболизма нервной ткани, — по-видимому, реализуются двумя путями. Первый — способность предотвращать количество аммиака под влиянием пирролидона-2 при помощи активирования глутаматдегидрогеназы (ГДГ), поскольку при ишемии активность ГДГ снижается. Второй — не исключена возможность, что пирролидон-2 обнаруживает способность непосредственно взаимодействовать с аммиаком, в результате суммируются предотвращающие и устраняющие эффекты и, возможно,

этим объясняется высокий процент утилизации аммиака в опытах с введением пирролидона-2 за 5 час и определением аммиака через 30 мин после перевязки [10].

Приведенные экспериментальные данные позволяют полагать, что пирролидон-2 проявляет защитные функции для поддержания процессов аэробного уровня метаболизма нервной ткани.

Ереванский медицинский институт

Поступила 13/IV 1986 г.

Ս. Հ. ՄԻՐԶՅԱՆ, Հ. Գ. ԵԿԱՎՅԱՆ

ԳԱԿԹ-Ի ԷՆԴՈԳԵՆ ՑԻԿԼԻԿ ԱՄԱՆՑՅԱԼԻ ՊԻՐՈԼԻԴՈՆ-2-Ի ՊԱՇՏՊԱՆՈՂԱԿԱՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՒՂԵՂԻ ՀԻՊՈՔՍԻԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ ֆ ն փ ն ի մ

Առնետների վրա կատարված փորձերում հայտնաբերվել է, որ զամմամինոկարապրոլի էնդոգեն ցիկլիկ ածանցյալը՝ պիրոլիդոն-2-ը ընդունակ է հիպոքսիայի ժամանակ կանխել և պակասեցնել ազատ ամոնիակի քանակը ուղեղի հյուսվածքներում:

S. A. Mirzoyan, A. G. Yekavian

Protective Effect of the Endogenous Cyclic Derivative of GABA-Pyrrolidone—2 in the Brain Hypoxia

S u m m a r y

In experiments on rats it has been revealed that the cyclic endogenous derivative of GABA—pyrrolidone—2 in case of circulatory hypoxia can decrease and remove the content of free ammonium in the cerebral tissue.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Баласанян М. Г., Мирзоян С. А. III съезд фармацевтов Армении, 1985, 76.
2. Бекян Р. С., Журн. exper. и клинич. медицины, XVII, 3, 1977.
3. Закусов В. В., Островская Р. У., Сколдина А. П. Фармакология производных ГАМК, Тарту, 1983, 54.
4. Мирзоян С. А. Фармакол. и токсикол., 1983, 4, 5.
5. Мирзоян С. А. Влияние биологически активных компонентов мозга на мозговое кровообращение, Ереван, 1974.
6. Мирзоян С. А., Акопян В. П. Бюлл. exper. биол. и мед., 1978, 1, 45.
7. Мирзоян С. А., Акопян В. П. Влияние гамма-аминомасляной кислоты на мозговое кровообращение, Ереван, 1985.
8. Островская Р. У., Камышова В. А. Бюлл. exper. биол. и мед., 1980, 11, 25.
9. Силакова А. И., Труш Г. Л., Являкова А. В. В. опр. мед. химии, 1962, 8, 538.
10. Hochachka P., Somero G. Mechanisms of biochemical adaptation, 1974.
11. Roberts E. and Frankel S. J. J. Biol. Chem. 1950, 187, 55—63.
12. Roberts E. and Frankel S. J. Biol. Chem. 1951, 190, 505—512.
13. Roberts E., Hammerchlag R. In: Basic Neurochemistry. 1972, 131—165.
14. Seligson D., Seligson H. I. Lab. Clin. Med., 1951, 38, 324.