

В. П. Акопян и Э. С. Габриелян

Влияние γ -аминомасляной кислоты и β -окси- γ -аминомасляной кислоты на мозговое кровообращение и электроэнцефалограмму в норме и в очаге судорожной активности

(Представлено чл.-корр. АН Армянской ССР С. А. Мирзояном 1/II 1967)

В 1950 г. впервые в центральной нервной системе млекопитающих обнаружена γ -аминомасляная кислота (ГАМК). Ее содержание в головном мозгу достигает от 5,6 мг% до 80 мг% (¹⁻³).

По данным ряда авторов (^{1, 4}) в зависимости от индивидуального развития животного количество ее в головном мозгу возрастает. Допускается, что гидроксилированием ГАМК в мозговой ткани превращается в β -окси- γ -аминомасляную кислоту (БОГАМК).

Накопленные экспериментальные данные с очевидностью показывают роль ГАМК в обмене и функциональной деятельности центральной нервной системы.

Исследования Г. Х. Бунятына (⁵⁻⁷) с сотрудниками свидетельствуют, что ГАМК при помощи воздействия на гипоталамо-гипофиз-коры надпочечниковую и симпатико-адреналовую систему ускоряет процесс гликогенолиза.

ГАМК и БОГАМК увеличивают проницаемость синаптической мембраны для ионов К и Cl и тем самым способствуют возникновению гиперполяризации. ГАМК участвует в цикле лимонной кислоты, способствует регулированию энергетических процессов в головном мозгу (⁸). По данным Вуд и др. ГАМК блокирует аксо-дендритные синапсы и значительно уменьшает судороги, вызванные вдыханием больших концентраций кислорода (^{9, 10}). Работы Пурпура с сотрудниками (¹¹) свидетельствуют, что ГАМК блокирует возбуждающие заряды дендритных синапсов и увеличивает амплитуду корковых потенциалов. Сравнительные исследования ГАМК и БОГАМК на биоэлектрическую активность головного мозга обнаруживают более выраженное тормозящее действие на центральную нервную систему (¹²). Эффекты БОГАМК послужили основанием для ее применения при различных формах эпилепсии (¹³). Среди многих сторон действия ГАМК и БОГАМК заслуживает особого внимания влияние их на органы кровообращения.

Стентон с сотрудниками (¹⁴) отмечают, что ГАМК понижает артериальное давление у собак преимущественно периферически-гуморальными механизмами. Такая же такое воздействие объясняет центральными механизмами (¹⁵). Аналогичные эффекты отмечаются под влиянием БОГАМК. Данные С. А. Мирзояна с сотр. (¹⁶) показывают, что ГАМК и БОГАМК обнаруживают выраженное действие на мозговое кровообращение. В условиях острых и хронических экспериментов авторам удалось показать, что ГАМК и БОГАМК значительно увеличивают объемную скорость кровотока в мозговых сосудах. При этом ГАМК проявляет более выраженное воздействие, чем БОГАМК. Это и послужило предпосылкой для проведения экспериментов с целью изучения их влияния на мозговое кровообращение в очаге судорожной активности при одновременной регистрации эффектов исследуемых веществ на мозговой кровоток и биоэлектрическую активность коры головного мозга.

Исследования проводились на кошках и кроликах в условиях острого эксперимента. Под эфирным наркозом животное фиксировалось на стереотаксическом аппарате. Для миорелаксации использовался диплацин. После удаления кожных покровов черепная кость была очищена распатором от тканей и в области моторных зон головного мозга с обеих сторон были просверлены отверстия диаметром 8 мм. Для регистрации мозгового кровотока и электроэнцефалограммы в эти отверстия были ввинчены разработанные нами плексигласовые электроды (¹⁷). Кровоток и электроэнцефалограмма регистрировались при помощи фотозаписи.

Результаты исследований показывают, что ГАМК, как при локальной аппликации, так и при введении в общий кровоток, вызывает заметные сдвиги в биоэлектрической активности и в кровоснабжении головного мозга. Результаты одного из таких опытов приводятся на фиг. 1А.

Как видно из кривой, до воздействия ГАМК электроэнцефалограмма характеризуется наличием волн большой амплитуды с медленным ритмом, как в подопытной, так и в контрольной области.

После прикладывания ГАМК на поверхность мозговой ткани отмечается значительное угнетение биоэлектрической активности и увеличение объемной скорости кровотока. В контралатеральной области теменной коры отсутствовали эффекты как на электроэнцефалограмму, так и на кровоток.

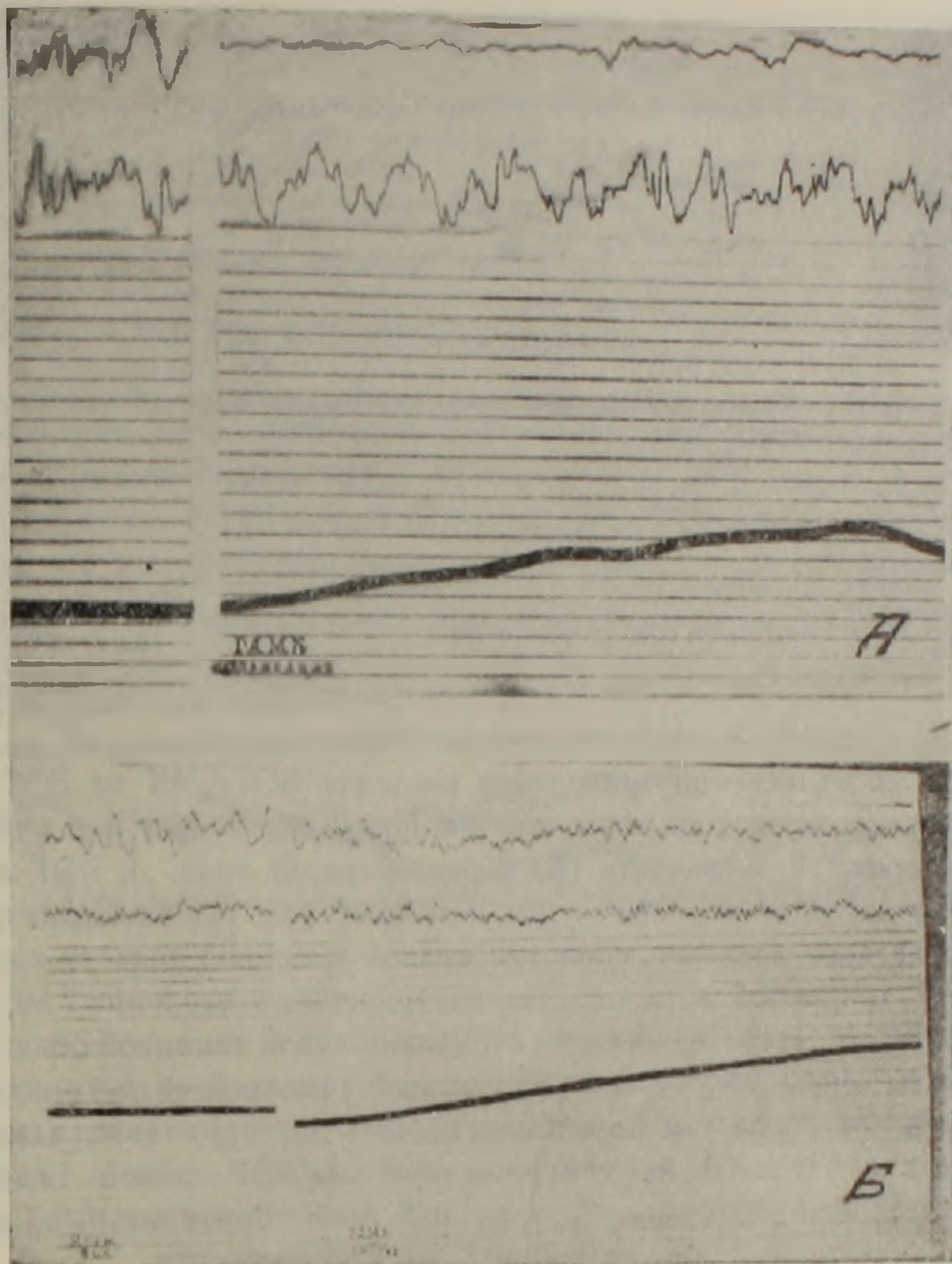
Аналогичные эффекты наблюдаются также при внутривенном введении препарата в количестве 1—5 мг/кг.

На фиг. 1Б видно, что до внутривенного введения ГАМК электрическая активность мозга характеризуется наличием крупных волн с медленной частотой. Внутривенное введение 1,5 мг/кг ГАМК сопровождается угнетением ЭЭГ и заметным увеличением скорости мозгового кровотока.

Таким образом, полученные данные показывают, что ГАМК, угнетая электрическую активность определенных участков мозговой ткани, одновременно увеличивает скорость мозгового кровотока.

Опыты, проведенные с БОГАМК, с очевидностью выявляют его свойство также оказывать воздействие на мозговые сосуды.

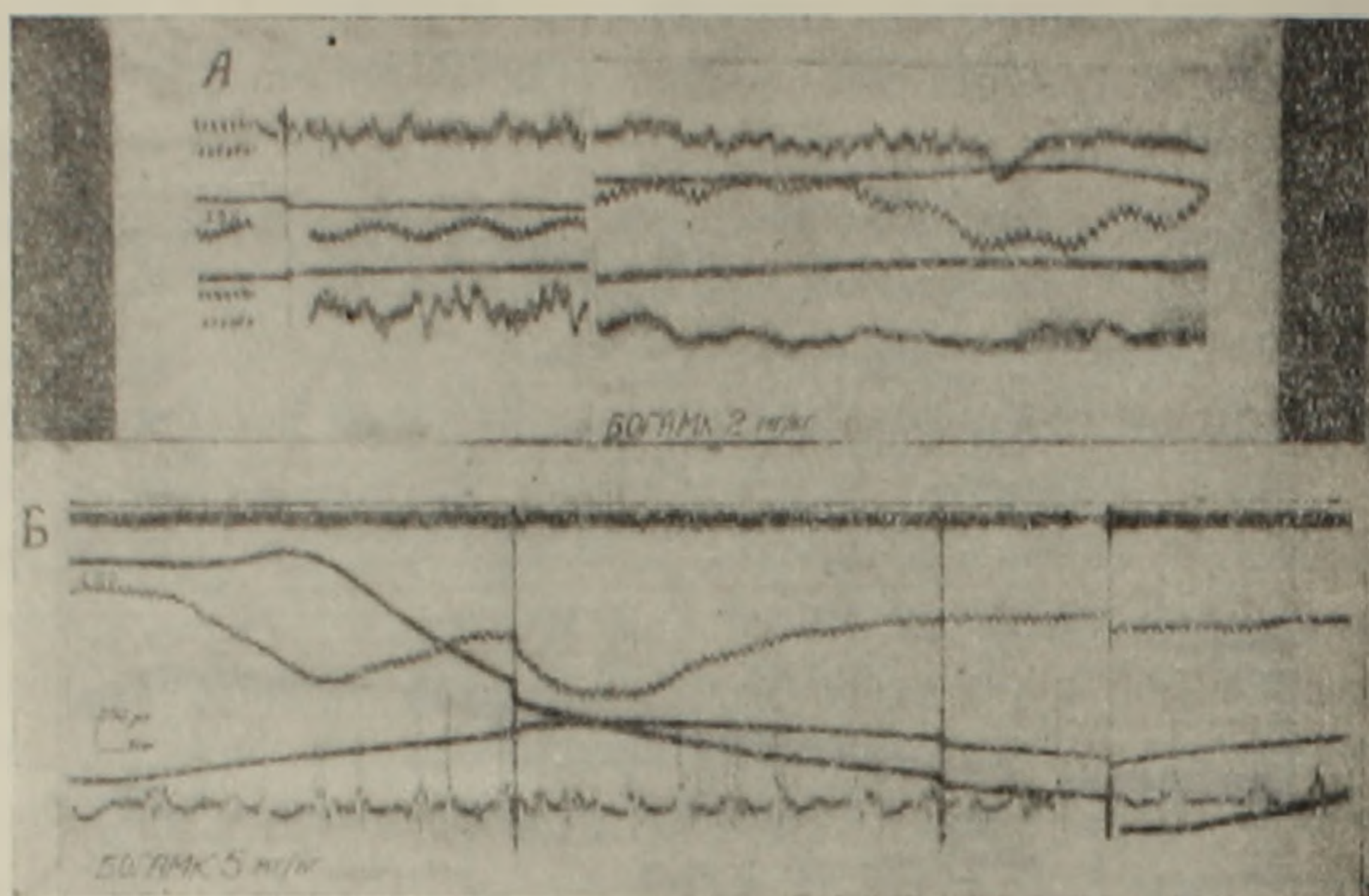
Результаты одного из таких опытов приводятся на фиг. 2А. В данном опыте одновременно регистрируются ЭЭГ и скорость мозгового кровотока с двух различных точек и артериальное давление.



Фиг. 1. А. Эффекты местной аппликации ГАМК на электроэнцефалограмму и скорость мозгового кровотока в теменных областях коры головного мозга кролика в остром опыте. Кривые сверху вниз: ЭЭГ левой теменной области коры, ЭЭГ правой теменной области коры. Объемная скорость кровотока правой теменной области, до и после местной аппликации ГАМК. Б. Влияние внутривенного введения 1,5 мг/кг ГАМК (обозначения те же).

Как видно из кривой, с внутривенным введением БОГАМК в дозе 2 мг/кг угнетается электрическая активность коры с увеличением скорости мозгового кровотока. Отмечается также падение артериального давления. Существенно подчеркнуть, что наибольшее увеличение скорости мозгового кровотока совпадает с моментом наибольшего падения уровня артериального давления. Этот факт свидетельствует о том, что влияние БОГАМК на мозговые сосуды носит активный характер, т. е. не связано с изменением общего артериального давления.

Указанное подтверждается результатами экспериментальных исследований, проведенных в условиях стабилизированной аутоперфузии (16). Аналогичные эффекты удастся обнаружить также под влиянием ГАМК. Эти факты создали предпосылки для проведения экспериментов с ГАМК и БОГАМК в условиях стрихнинных судорог.



Фиг. 2. Влияние внутривенного введения БОГАМК на ЭЭГ и скорость кровотока коры мозга кошки в норме (А) и в очаге судорожной активности (Б). Кривые сверху вниз: А. ЭЭГ левой теменной области коры, кровоток той же области, артериальное давление, кровоток правой теменной области коры ЭЭГ той же области, отметка внутривенного введения 2 мг/кг ГАМК. Б. После аппликации стрихнина левой теменной области коры. Кривые сверху вниз: ЭЭГ правой теменной области коры, кровоток левой теменной области коры, артериальное давление, кровоток правой теменной области, ЭЭГ левой теменной области, введение 5 мг/кг БОГАМК. Вертикальные линии — остановка на 3 минуты.

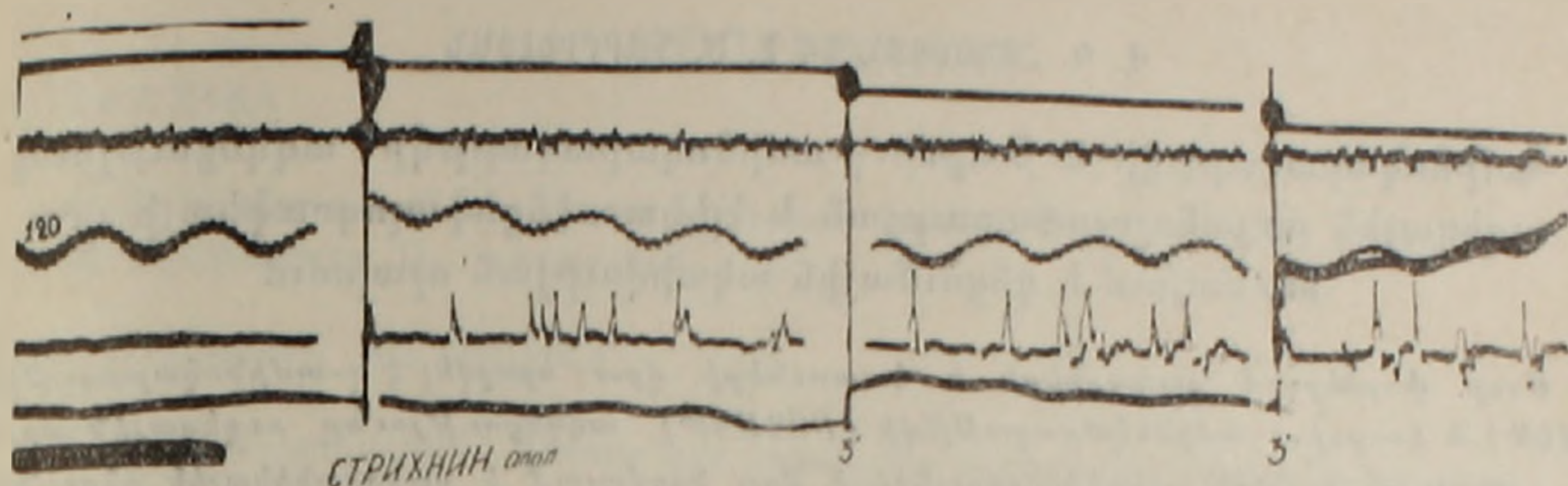
Для получения судорожной активности в области теменной коры прикладывался кристаллик азотнокислого стрихнина. В этой зоне была произведена запись электрической активности и скорости мозгового кровотока и системного давления. Одновременно регистрировались показатели и в контралатеральной области.

На фиг. 3 видно, что до прикладывания стрихнина на мозговую ткань электрокортикограмма характеризуется наличием высокочастотных волн с маленькой амплитудой. Спустя 2—5 секунд после прикладывания стрихнина появляются типичные судорожные потенциалы. Спустя 50—60 секунд появляется интенсивное нарастание скорости мозгового кровотока.

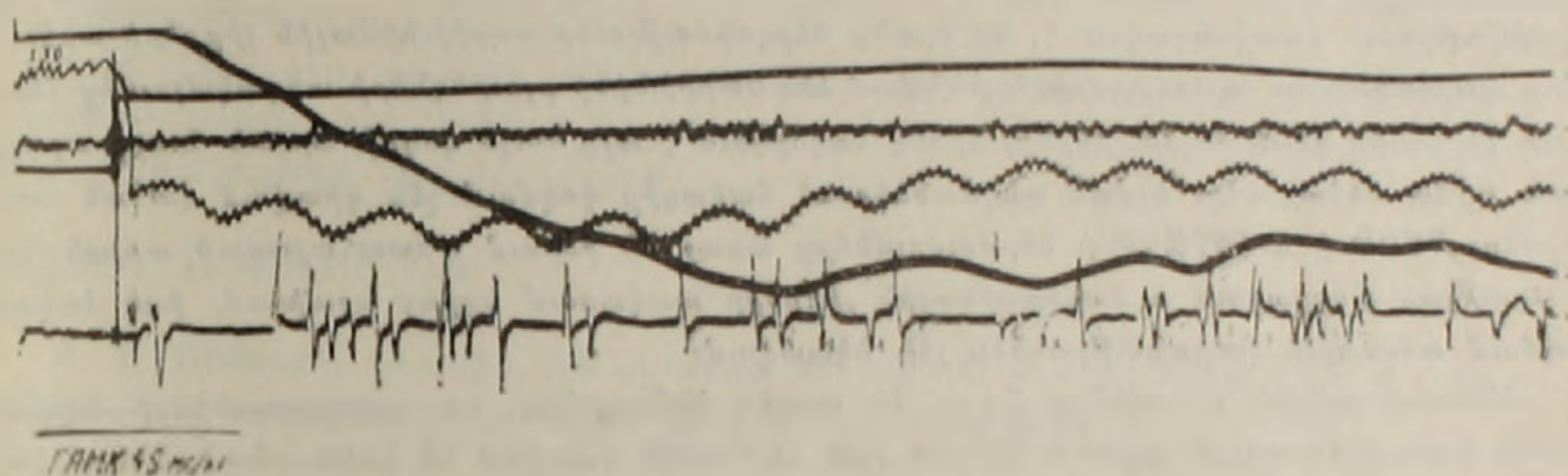
В контралатеральной области заметных сдвигов не наблюдается. В условиях данного опыта отмечалось некоторое увеличение скорости моз-

гового кровотока. Полученные результаты в определенной мере согласуются с существующими литературными данными.

В условиях выраженных стрихниновых разрядов внутривенное введение 4,5 мг/кг ГАМК обнаруживает способность оказывать диаметрально противоположное воздействие (фиг. 4).



Фиг. 3. Влияние местной аппликации стрихнина левой теменной области коры мозга кошки. Кривые сверху вниз: кровоток правой теменной области коры, ЭЭГ той же области, артериальное давление, ЭЭГ левой теменной области коры, кровоток той же области. Вертикальные линии — остановка на 3 минуты.



Фиг. 4. Влияние внутривенного введения 4,5 мг/кг ГАМК на кору мозга кошки после аппликации стрихнина левой теменной области коры. Кривые сверху вниз: кровоток левой теменной области коры, кровоток правой теменной области коры, ЭЭГ той же области, артериальное давление, ЭЭГ левой теменной области. Отметка введения препарата.

Вслед за введением в общий кровоток в очаге судорожной активности происходит значительное уменьшение скорости мозгового кровотока, между тем в контрольной зоне скорость заметно увеличивается. В определенной мере уменьшается также количество судорожных потенциалов.

Опыты, проведенные с БОГАМК, показывают, что она также проявляет аналогичные сдвиги в условиях судорожной активности.

Из фиг. 2Б видно, что внутривенное введение 5 мг/кг БОГАМК вызывает уменьшение скорости кровотока в очаге судорожной активности и увеличение в контрольной области.

Уменьшается также количество стрихниновых потенциалов. Одновременно заметно понижается уровень артериального давления.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что ГАМК и БОГАМК качественно меняют характер своего воздействия на мозговой кровоток в зависимости от функционального состояния центральной

первной системы. Можно допустить, что в противосудорожном эффекте этих соединений определенную роль играет их характерное влияние на мозговое кровообращение.

Ереванский медицинский институт

Վ. Պ. ՀԱԿՈՐՅԱՆ և Վ. Ս. ԳԱՐՐԻՆԼՅԱՆ

γ-ամինոկարապարավի և β-օքսի-γ-ամինոկարապարավի ազդեցությունը ուղեղային արյան շրջանառության և էլեկտրոէնցեֆալոգրաֆիայի վրա նորմայում և ցնցումային ակտիվության օջախում

Սուր փորձերում ճաղարների և կատուների վրա որոշվել է γ-ամինոկարապարավի (ԳԱԿԻԹ) և β-օքսի-γ-ամինոկարապարավի (ԲՕԳԱԿԻԹ) ազդեցությունը ուղեղային արյան շրջանառության և էլեկտրոէնցեֆալոգրաֆիայի վրա նորմայում և ստորիխնինային ցնցումների պայմաններում: Երկկողմանի զրանցվել է ուղեղի կեղևի արյան հոսքի արագությունը, ռիոպոտենցիալները և բնդհանուր արյան ճնշումը մեր կողմից ձևափոխված մեթոդի օգնությամբ: Ստացված տվյալները ցույց են տալիս, որ ԳԱԿԻԹ-ը և ԲՕԳԱԿԻԹ-ը նորմալ պայմաններում ուղեղի կեղևի օջախային տեղակայման, ինչպես նաև ներհրակային ներմուծումների ժամանակ առաջ են բերում կեղևային արյան հոսքի արտահայտված մեծացում և տեսանելիորեն ընկճում են նրա էլեկտրական ակտիվությունը: Հատկանշական է, որ նրանց ներգործությունը ստորիխնինային լիցքերի առկայության պայմաններում տրամադգծորեն փոխվում են: Ստորիխնինի բյուրեղների տեղակայումից հետո հայտ են գալիս ցնցումային լիցքեր, որոնց հաջորդում է այդ նույն կողմի արյան հոսքի արագության խիստ մեծացումը: Նշված պայմաններում հակադիր կողմում չեն դիտվում էական տեղաշարժեր: ԳԱԿԻԹ-ի և ԲՕԳԱԿԻԹ-ի ներմուծումները առաջ են բերում արտահայտված արյան հոսքի արագության փոքրացում և ստորիխնինային լիցքերի պակասում նշված օջախում, իսկ հակադիր կողմում տեսանելի փոփոխություններ չեն նկատվում:

Հետազոտության տվյալները թույլ են տալիս ենթադրելու, որ պրեպարատների ազդեցությունը ուղեղային արյան շրջանառության վրա սերտորեն կապված են կենտրոնական նյարդային համակարգության ֆունկցիոնալ վիճակների հետ: Հավանական է, որ նրանց հակացնցումային ներգործության մեջ որոշակի դեր է խաղում նաև պրեպարատների ցուցարհրած յուրահատուկ ազդեցությունը ուղեղային արյան շրջանառության վրա:

Л И Т Е Р А Т У Р А — Գ Ր Ա Շ Ա Ն Ո Ւ Ք Յ Ո Ւ Ն

1. E. Робертс, Дж. П. Гарман, С. Френкель, Proc. Soc. Exptl. Biol. N. Y. 78, 799, 1951. ² Дж. Авапара, А. Дж. Ландуа, Р. Фуерст, Б. Сале, J. Biol. Chem. 187, 35, 1950. ³ А. Баземор, К. А. С. Эллиот, Е. Флори, Nature 178, 1052, 1956. ⁴ Б. Сактор, Л. Пакер, Дж. Куминс, Б. Е. Гакле, Inhibition in the Nervous System and Gamma-aminobutyric acid. Ed. Roberts E. pergamo-press N. Y. 182, 1960. ⁵ Г. Х. Бунятыян, в сб. Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы, Л., 9, 1964. ⁶ Б. А. Казарян, Известия АН Армянской ССР, (биол. науки), т. 16, № 2, 59, 1963. ⁷ С. Г. Мовсесян и М. Г. Урганджян, Вопросы биохимии мозга. Изд. АН АрмССР, Ереван, 87, 1964. ⁸ E. Робертс, Progress in neurobiology, Neurochemistry. Ed. S. R. Korey, J. I. Nurnberger, A. Hoeber-Harper book, 1956. ⁹ Г. Д. Вуд В. Г. Ватсон, J. Neurochem. 10, 625, 1963. ¹⁰ А. И. Ройтбак, в сб. Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы, Л., 66, 1964. ¹¹ Д. П. Пурпура, М. Гурадо, Т. Смит, Г. Гомез, E. E. G. clin. Neurophysiol. 10, 677, 1957. ¹² К. Ивама, Г. Г. Джаспер, J. Physiol. 138, 365, 1957. ¹³ Л. Муникхи, П. Ронко, Acta Neurologica Napol. 18, 674, 1963. ¹⁴ Г. С. Стентон, Ф. Г. Вудгауз, J. Pharmacol. and Exptl. Therap. 128, 233, 1960. ¹⁵ Г. Такаяши, М. Тиба, Т. Ямазаки, Ф. Ногухи, Jap. J. Physiol. 8, 378, 1958. ¹⁶ С. А. Мирзоян, В. П. Акопян, ДАН АрмССР, т. 42, № 1, (1966).