

Електрофізіологічне дослідження центральних ефектів гамма-аміномасляної та бета-феніл-гамма-аміномасляної кислоти

М. Б. Штарк, В. П. Данилюк, Н. А. Вайсман, В. С. Зіневич

*Лабораторія електрофізіології Науково-дослідного
психоневрологічного інституту, Одеса**

Захоплення аналізом електрофізіологічних ефектів гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) у центральній нервовій системі змінилося закономірним інтересом до вивчення впливу похідних цього метаболіту мозку на церебральний електрогенез і поведінку тварин [4, 9].

Суть питання «звільняється» тепер від деяких попередніх альтернативних висловлювань Пурпури і Грундфеста [32, 33] і полягає в ретельному аналізі нервових елементів ГАМК, які беруть участь у формуванні гальмівного ефекту [1—5, 20—23, 25, 26]. В усякому разі значення синаптичних (мембранних) ефектів ГАМК у головному мозку хребетних виявилось дещо перебільшеним [20—23, 26].

Практичний бік проблеми тісно пов'язаний з інтересом нейрофармакологів і клініцистів та їх спробами синтезувати на основі ГАМК якісно нову нейротропну речовину, яка здійснює інгібіруючий вплив на центральну нервову систему [9, 28, 29]. В цьому аспекті набуває певного значення порівняльне нейрофізіологічне дослідження ГАМК і бета-феніл-гамма-аміномасляної кислоти («фенігама», БФГАМК), синтез якої здійснений В. В. Перекаліним і співробітниками [18], а перше психофармакологічне вивчення проведене в Психоневрологічному інституті ім. В. М. Бехтерева [9, 28, 29]. Експерименти на різних тваринах (миші, щури, кролики та кішки) показали, що БФГАМК дає чіткий нейротропний ефект. В дозах від 70 до 120 мг на 1 кг ваги вона пригнічує орієнтувальну реакцію і рухову активність, характеризується міоплегічною дією, не впливаючи при цьому на міоневральну синаптичну передачу, потенціює наркотичні ефекти гексеналу, ефіру, не маючи водночас самостійної аналгетичної активності. Препарат сприяє формуванню гіпотензивного ефекту, знижує ареколіновий тремор, усуває гіперкінез, що виникає під впливом барбітуратів. Припускається, що описані ефекти БФГАМК реалізуються через холінергічні структури мозку, конкретну локалізацію яких ще необхідно детально дослідити [9].

Біохімічні дослідження М. Н. Маслової і Р. А. Хауної [11] показали, що введення препарату в зазначених вище дозах створює його робочу концентрацію в мозку, яка дорівнює 4 мг%. Цього виявляється досить для формування описаних транквілізуючих ефектів. Цілком

* Робота виконувалась за консультацією зав. лабораторією психофармакології Психоневрологічного інституту ім. В. М. Бехтерева І. П. Лапіна, якому автори висловлюють глибоку подяку.

зрозуміло, що подібна концентрація речовини в мозку створюється за рахунок проникності БФГАМК крізь гематоенцефалічний бар'єр на протилежність ГАМК (а також БОГАМК), транспорт яких крізь цю природну перешкоду надзвичайно утруднений.

Електрофізіологічні дослідження, проведені нами, були спрямовані на вивчення впливів БФГАМК (у порівнянні з її попередником — ГАМК) на різні відділи головного мозку і тих взаємовідношень, які складались між церебральними системами в процесі транквілізуючого ефекту БФГАМК.

В завдання роботи входило: а) з'ясування зміни фонові біоелектричної активності різних відділів головного мозку тварин (кролики, кішки) в умовах дії ГАМК і БФГАМК; б) характеристика функціонального стану специфічних і неспецифічних провідних систем (на основі вивчення локальних біоелектричних реакцій, викликаних електричним подразненням різних ділянок аналізатора) при розвитку ефекту препаратів; в) нарешті, аналіз співвідношень електрогенезису і поведінки тварин в умовах формування фармакологічного ефекту препаратів.

Матеріал і методика досліджень

Починаючи порівняльне вивчення центральних ефектів ГАМК і БФГАМК, треба було взяти до уваги погану проникність цих речовин крізь гематоенцефалічний бар'єр [11]. Це зумовлювало необхідність використання різних шляхів введення препаратів — внутрішнього, внутріартеріального, внутріочеревинного і, головне, внутрішлункового. Крім того, треба було застосувати місцеву аплікацію речовин, урахувуючи великий матеріал, одержаний в умовах такої конструкції експерименту з ГАМК [21—23, 25, 26, 34—36]. В зв'язку з цим досліджувані препарати вводили внутрішньо в дозі від 60 до 150 мг на 1 кг ваги, внутріартеріально — від 25 до 50 мг, внутрішлунково — від 50 до 200 мкг. Місцево речовини застосовували у вигляді 0,5—2%-них розчинів. Динаміку поведінки тварин і зміни фонові біоелектричної активності різних відділів головного мозку вивчали в умовах хронічного експерименту. Характер локальних біоелектричних реакцій під впливом речовин аналізували в гострих дослідах на наркотизованих (небутал — 30 мг, хлоралоза — 20 мг на 1 кг ваги) і курарезованих тваринах (диплазин, лістенон). В останньому випадку тварин переводили на апаратне дихання. Всього проведено 164 експерименти на 22 кроликах і 18 кішках.

Кішок фіксували у головотримачі стереотаксичного приладу, систему координат якого «прив'язували» до контрольної колонки Р. М. Мещерського [12]. Кроликів оперували із застосуванням стереотаксичного цоколя Ганглофф і Монье [32]. Біполярні та уніполярні (для електричного подразнення) ніхромові електроди, діаметром не більше 100 мк, орієнтувались у мезенцефалічне ядро ретикулярної формации, центр медіанум і задньолатеральне ядро таламуса, задньолатеральний гіпоталамус, дорсальний гіпокамп і амігдаллярне ядро. Для реєстрації біоелектричної активності кори фрезували отвори в місцях проекції соматосенсорної, слухової і зорової зон, електроди в них вгвинчували в плексигласовому чохлі за Коганом [7]. Канюлі та електроди в порожнину переднього рогу шлуночка орієнтувались за стереотаксичними картами Джаспера і Аймон-Марсана [33], Ганглофф і Монье [32]. Експерименти на цих тваринах починали не раніше, як через 7—11 днів після операції, на фоні цілковитої нормалізації поведінки тварин. В умовах хронічного експерименту виявились також і поведінкові реакції тварин, зумовлені електричною стимуляцією деяких підкоркових утворень, та їх зміни під впливом ГАМК і БФГАМК. При цьому поведінку тварини фіксували з допомогою кінокамери.

Після закінчення експерименту місця локалізації електродів маркірували постійним струмом, а мозок тварин потім брали на макромікроморфологічний аналіз (Ніссл).

Гострі досліди. Для вивчення первинних і вторинних біоелектричних реакцій, пов'язаних із стимуляцією різних відрізків провідного каналу та підкоркових ядер, проводилось визначення ФМА цих феноменів, а потім їх зміни фіксували в процесі розвитку ефектів ГАМК і БФГАМК. Дендритні потенціали реєстрували у верхніх шарах кори великих півкуль в умовах їх електричного подразнення.

Стимуляція здійснювалась імпульсним стимулятором ІСЕ-01 з радіочастотною приставкою (2—16 в і 200—500 мксек). Біопотенціали посилювались підсилювачем УБПІ-01/02, а потім подавались на пластини осцилоскопа ЕНО-1. Їх реєстрація здійснювалась методом покадрового накладання на нерухому фотоплівку (10—15 треків).

Запуск розгортки осцилоскопа був пов'язаний з пусковим стимулом стимулятора, через 60—80 мс/сек після якого подавалось подразнення, яке викликало біоелектричну відповідь. Подразнення підкоркових утворень завжди було уніполярним, кори головного мозку і периферичних нервів — біполярним.

В умовах хронічного експерименту для подразнення аналізаторів застосовувалась злитна і ритмічна фотофостимуляція. В останньому разі реактивні потенціали проекційних зон кількісно оцінювались шляхом обчислення коефіцієнта та енергії синхронізації [6, 27].

Результати досліджень

1. Зміни фонові біоелектричної активності під впливом ГАМК і БФГАМК

Введення 150 мкг БФГАМК у боковий шлуночок уже через 8—12 хв викликає чіткі зміни біоелектричної активності і поведінки тварин. Початкові зміни електрогенезу у всіх тварин, досліджуваних у хронічному експерименті, зводились до короточасної генералізації (тривалістю не більше 20 хв) і зниження біопотенціалів у гіпокампі та дещо меншої депресії — в гіпоталамусі, мезенцефалічному ядрі ретикулярної формації і медіальних відділах зорового бугра та корі великих півкуль (рис. 1, I, Б, В). В деяких експериментах пригнічення електричної активності гіпокампа супроводжувалось короточасним погравленням активності в корі головного мозку. Найбільш типовими змінами, на нашу думку, слід вважати пригнічення амплітуди, а потім зникнення «вибухового компонента» в ЕЕГ (рис. 1, I, Б, В). Зникнення цієї форми електричної активності збігається в часі з настанням вираженого транквілізуючого ефекту препарату. Тварини ставали в'ялими, слабо реагували на світло і звук; у них різко гальмувались електрографічний та поведінковий компоненти орієнтувальної реакції, пов'язаної з показом їжі або з голосним окликом.

«Вибуховий компонент» в ЕЕГ з'являється тільки через 40—90 хв від початку введення препарату; регулярність же його відновлювалась не раніш як через 2—2,5 год від початку експерименту (рис. 1, I, Е).

На зміну описаному ефекту короточасного пригнічення електричної активності (рис. 1, I, В), більш чітко вираженому в гіпокампі, в електрограмах з'являються повільні синхронізовані коливання порядку 2—4 на секунду і амплітудою до 50—70 мкВ. Найчіткіше синхронізовані форми активності реєструються в підкоркових утвореннях, але потім генералізуються і можуть бути відзначені в корі великих півкуль (рис. 1, I, Г). Транквілізуючий ефект препарату в цей час посилюється: різко обмежується рухова активність тварин, повністю пригнічується її орієнтування, пов'язане з харчовим збудженням, зникають пошукові реакції. Описані зміни найбільш чітко реєструються через 30—45 хв після введення препарату.

Наростання гальмівних ефектів, як правило, супроводжувалось зниженням коефіцієнта та енергії синхронізації реактивних потенціалів, що виникають в проекційній зоні в зв'язку з ритмічною світловою стимуляцією (рис. 1, II, А—В порівняйте з Г—Е).

Відновлення початкової фонові активності спостерігається через 120—180 хв, а поведінки — через 4—5 год від початку експерименту (рис. 1, I, Е). Відновленню електрогенезу властива така послідовність: насамперед нормалізація спостерігалась у корі великих півкуль, потім у мезенцефальному відділі ретикулярної формації, в останню чергу — в гіпокампі і гіпоталамусі (рис. 1, I, Д, Е). В значній частині експериментів (14 з 22) повільно синхронізована активність в гіпоталамусі

ра, че-
ну від-
овного

8—
тва-
их у
зації
і та
ети-
ве-
ення
сним
ними
отім
ення
ви-
яли-
лек-
по-

0 хв
лась
Е).
рич-
ї, в
ряд-
оні-
але
нів-
си-
ри-
ка-
сья

ось
діа-
ло-
рез
ту
ть:
тім
—
ле-
усі

залась
проект-
хроні-

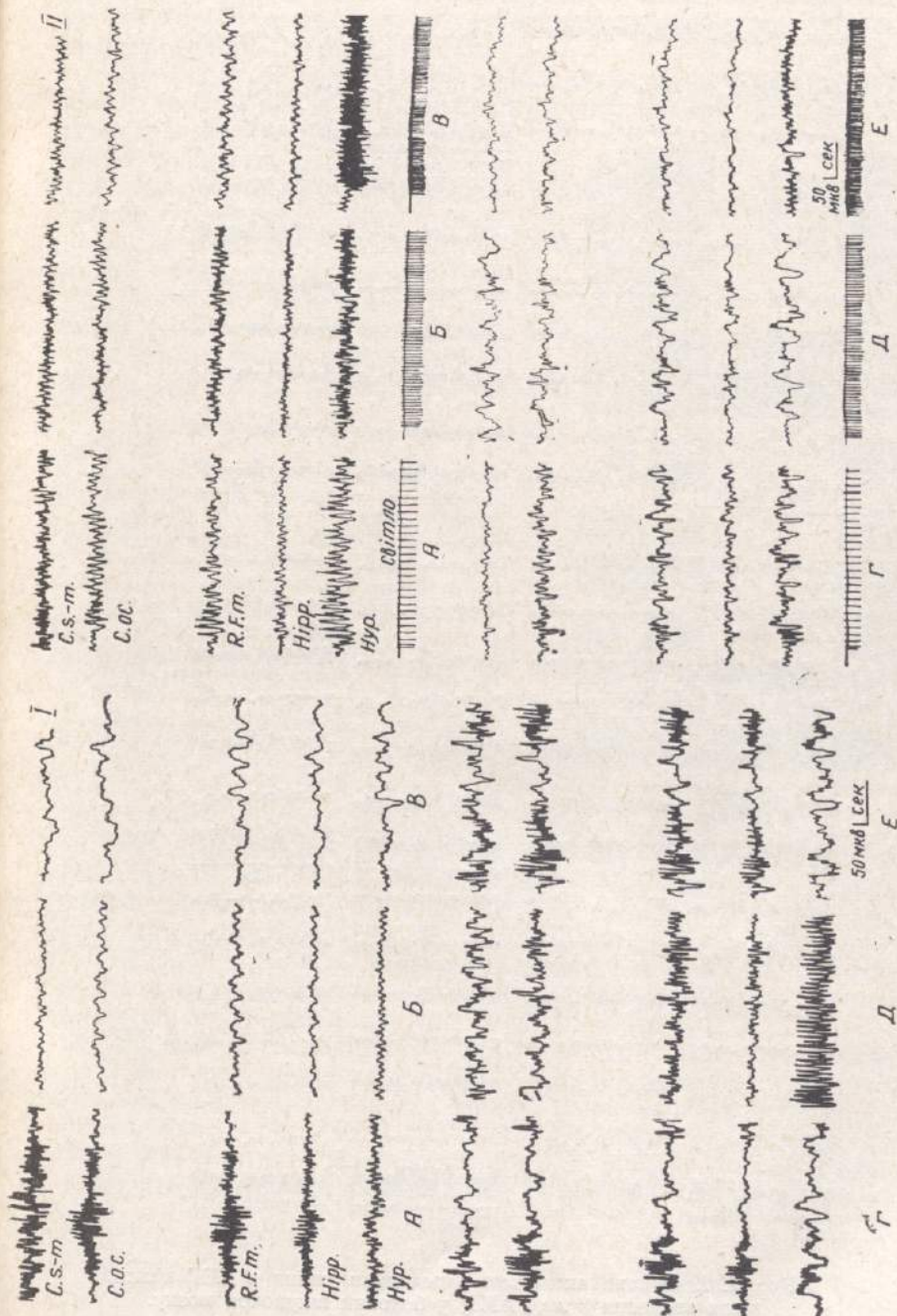


Рис. 1. I. Динаміка змін біоелектричної активності в різних відділах головного мозку кролика після введення 150 мг БФГАМК у боковий шлуночок.

A — початковий фон, B — через 10, B — 15, Г — 25, Д — 45, Е — 120 хв після введення препарату.
II. Динаміка реактивних потенціалів, викликаних ритмічною світловою стимуляцією на фоні дії БФГАМК (той самий експеримент).
A — B — початкові характеристики, Г — Е — через 15 хв після введення ретовини.

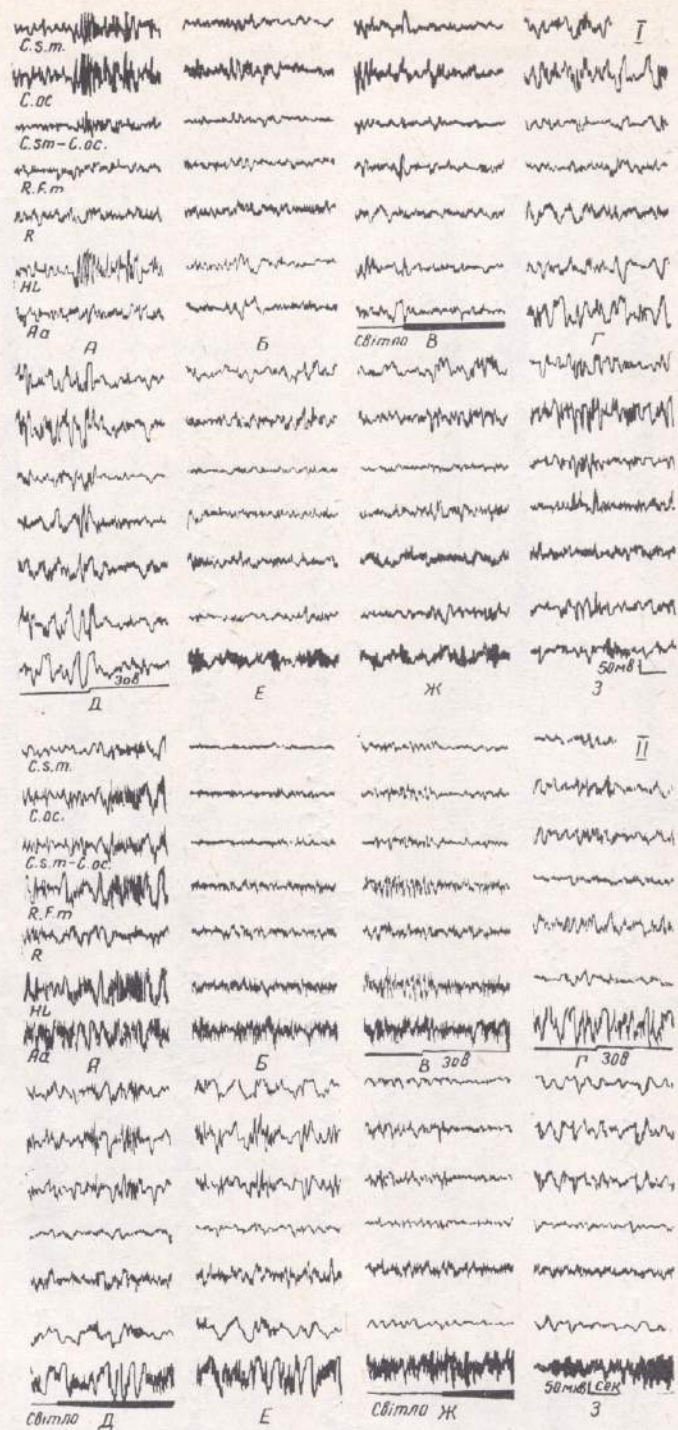


Рис. 2. I. Фонова активність і реактивні зміни в ЕЕГ кішки після введення 3 мг ГАМК у боковий шлуночок мозку.

A — початкова характеристика, Б—В — через 10, Г—Д — 25, Е—З — 40 хв після введення препарату. Привертає увагу збереження активуючого ефекту світлового подразнення та оклику тварин (Б, Д).

II. Фонова активність і реактивні зміни в ЕЕГ кішки після введення 200 мкг БФГАМК у боковий шлуночок мозку.

A — початкова характеристика, Б—В — через 2 хв, Г—Е — 30, Ж—З — через 120 хв після введення препарату. Привертає увагу пригнічення активуючого ефекту на світло та оклик тварин (Г, Д) і його відновлення через 2 год після введення, незважаючи на триваючий транквілізуючий ефект (З).

Позначення: C. sm — сенсомоторна, C. oc. — зорова ділянки мозку, R. F. m. — мезенцефалічна ретикулярна формація, Hipp — гіпокамп, Hyp — гіпоталамус, Aa — переднє амігдалічне ядро, HL — латеральний гіпоталамус, R — ретикулярне ядро таламуса.

реест
відділ
Е
від 3
зміни

чно м
венні
ції не
Л
600 л
ночки
ливий
у під
потім
хроні
ціалі

Ри
лів
вве
вий
(Г-
роп
250

II.
лик
лікі
Вго
ний
ров

дози
твар
нашу
ковог
і на
ГАМК
мозку
знову
І
тання
незу
ня, ч
Пров
експе
зору.

2.

Е
(2—8
потен
каль
чення

рееструвалась і після відновлення початкових характеристик в інших відділах мозку.

Внутріартеріальне і внутріочеревинне введення БФГАМК в дозах від 30 до 100 мг на 1 кг ваги тварини викликає подібні до описаних зміни поведінки і електрогенезу.

Введення до 5 мг ГАМК в бокові шлуночки мозку викликає значно менш глибокі зміни поведінки і електрогенезу (рис. 2, I, А), внутрішній або внутріартеріальні ін'єкції не змінюють цих показників.

Малі дози ГАМК (300—600 мкг), введені в бокові шлуночки мозку, викликають збудливий ефект, найбільш виразний у підкоркових відділах мозку, а потім дуже слабо виражені синхронізовані коливання біопотенціалів (рис. 2, I, В—Е). Великі

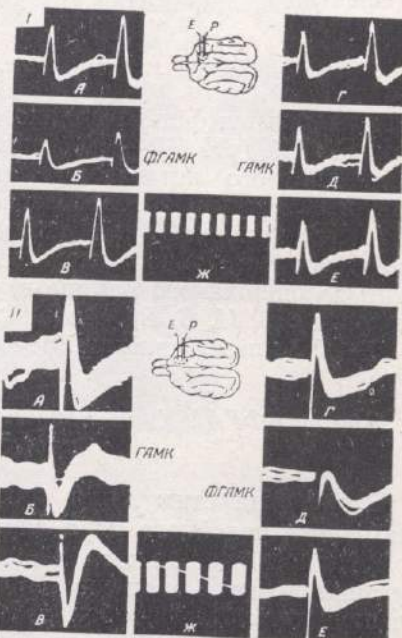


Рис. 3. I. Зміни дендритних потенціалів кори великих півкуль під впливом введення 200 мкг БФГАМК в боковий шлуночок (А—В) і 3 мг ГАМК (Г—Е) в сонну артерію, Ж — калібровка, час — 20 мсек, амплітуда — 250 мкВ. Кішка (диплацин, апаратне дихання).

II. Зміни дендритних потенціалів кори великих півкуль під впливом місцевої аплікації 1%-ного розчину ГАМК (А—В) і БФГАМК (Г—Е).

Вгорі — умови експерименту, Е — відвідний, Р — подразні електроди, Ж — калібровка, час — 20 мсек, амплітуда — 250 мкВ.

дозы ГАМК можуть формувати локальні або генералізовані судороги тварини і відповідні зміни електрогенезу. Надзвичайно важливо, на нашу думку, що ГАМК при введенні її в шлуночки не усуває поведінкового орієнтування, яке виникає у відповідь на світлове подразнення і на оклик тварини (рис. 2, I, В, Д). В усіх випадках при введенні ГАМК період синхронізованої активності в різних відділах головного мозку був дуже нетривалий — не більше 15—20 хв, а потім в ЕЕГ знову відновлювалась початкова ритміка (рис. 2, I, Ж, З).

Проведені експерименти роблять обґрунтованою постановку питання про первинний ефект БФГАМК. Чи є описані зміни електрогенезу і поведінки наслідком розвитку первинного коркового гальмування, чи вони — результат блокади збудження на підкорковому рівні? Проведені досліди давали підставу для обох висновків, тому наступні експерименти були спрямовані на утворення кожної з цих двох точок зору.

2. Вплив ГАМК і БФГАМК на негативні (дендритні) потенціали кори великих півкуль

Внутрішлункове (150—300 мкг) і внутрішнє введення БФГАМК (2—8 мг) викликали чітко пригнічення негативної фази дендритних потенціалів, зв'язаної, як відомо, з постсинаптичною активацією апікальних дендритів коркових нейронів [16, 17, 19, 20]. Початкові значення досягались при цьому на протязі наступних 20—30 хв (рис. 3,

I, A, B, B). Падіння амплітуди негативного компонента дендритного потенціалу (без істотних змін характеру позитивної хвилі) в однаковій мірі поширювалось як на потенціал, викликаний попереднім подразненням кори мозку, так і на пробний стимул (рис. 3, *I, A—B*). Внутріартеріальне введення 20—40 мг ГАМК не викликало певних змін параметрів ДП (рис. 3, *I, Г, E*). Проте внутрішшлуночкові ін'єкції ГАМК і БФГАМК в дозах від 500 мкг до 2 мг в основному викликали початкові ефекти.

3. Вплив місцевих аплікацій ГАМК і БФГАМК

Прикладання фільтрувального паперу, змоченого 0,5—3%-ним розчином ГАМК (рН 7,2—7,4), викликало добре відомий ефект інверсії фаз дендритного потенціалу (рис. 3, *II, A—B*). Цей феномен може бути відтворений багаторазово протягом одного експерименту. БФГАМК, прикладена на поверхні кори мозку, викликає тільки чітку депресію негативного компонента ДП, тобто, по суті, цей ефект подібний до одержаного раніше в умовах парентерального введення препарату (рис. 3, *II, B, B*). Його відновлення звичайно спостерігається через 30—45 хв після аплікації речовини.

4. Вплив БФГАМК на первинні відповіді першої соматосенсорної проекційної зони

Електрична стимуляція контралатерального сідничного нерва або таламічного релейного ядра сприяє виникненню в першій зоні загальної чутливості первинного біоелектричного комплексу (рис. 4, *I, A*). Внутрішшлуночкове введення 150 мкг БФГАМК викликає закономірне збільшення амплітуди обох компонентів реакції — позитивного і негативного коливаль, зменшення їх тривалості, що може характеризувати «справжнє полегшення» викликаній біоелектричної реакції [14]. Ці зміни параметрів первинної відповіді спостерігаються протягом 10—20 хв після введення препарату, після чого параметри всього комплексу досягають початкових значень, а тривалість їх дещо перевищує початкову (рис. 4, *I, B*). ГАМК при введенні у боковий шлуночок не викликає змін параметрів первинних відповідей.

5. Вплив БФГАМК на неспецифічні відповіді кори великих півкуль, викликані електричним подразненням медіальних таламічних ядер

Електрична стимуляція центрум медіанум зорового бугра (СМ) сприяє виникненню в першій зоні загальної чутливості біоелектричного комплексу з латентним періодом, який дорівнює 30—35 мсек. Виходячи із загальновідомих уявлень про генезис вторинних реакцій таламічного походження, ці коливання є наслідком проходження сигналу в неспецифічній системі від каудальних до оральних ядер, а потім через ретикулярне ядро таламуса — до всіх проекційних зон кори [8, 31]. Аналізуючи характер поширення збудження в межах неспецифічної таламічної системи і беручи до уваги факти, одержані в хронічному експерименті (ми маємо на увазі насамперед пригнічення «вибухового компонента», зобов'язаного своїм походженням функціональному стану медіальних таламічних ядер [10, 15, 24]), слід було піддати спеціальному аналізу вплив БФГАМК на потенціали, викликані безпосереднім подразненням цих утворень.

ла д
вавс
гніч

(ри
пов
шен
ням
зв'я
вим

БФГАМК в дозі 150 мкг, введена в боковий шлуночок, призводи-
ла до чіткого пригнічення викликаного комплексу. Спочатку збільшу-
вався латентний період його виникнення (рис. 4, II, А, Б), потім при-
гнічувався позитивний і, нарешті, негативний компоненти реакції

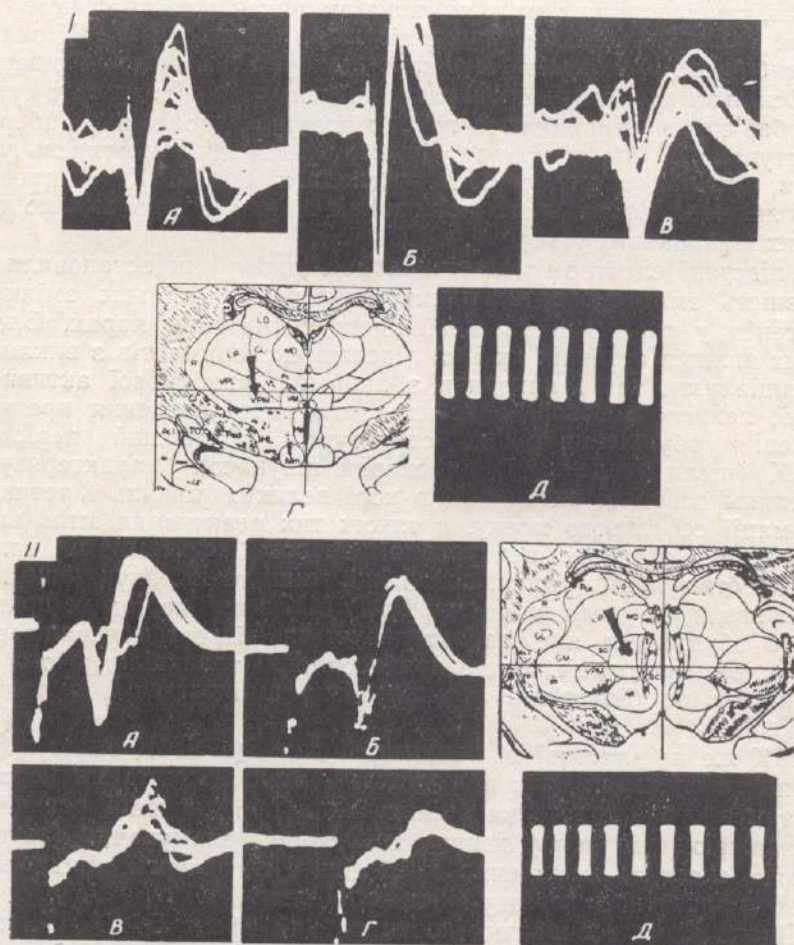


Рис. 4. I. Зміни первинних відповідей в першій проєкційній зоні загальної чутливості під впливом 150 мкг БФГАМК, введеної в боковий шлуночок мозку.

А — початкова характеристика, Б — через 15, В — 25 хв після введення речовини, Г — координати таламічного релейного ядра, яке зазнає електричного подразнення (УРМ), Д — калібрівка: час — 20 мсек, амплітуда — 250 мкВ. Кішка (диплацин, апаратне дихання).

II. Зміни таламо-кортикальних потенціалів у першій проєкційній зоні загальної чутливості під впливом БФГАМК, введеної в боковий шлуночок. Калібрівка: час — 20 мсек, амплітуда — 250 мкВ. Запуск розгортки передуює пусковому стимулу. Відхилення променя вниз відповідає виникненню позитивності під референтним електродом. Кішка (диплацин, апаратне дихання).

(рис. 4, II, В, Г). В умовах гострого експерименту ми не спостерігали повного відновлення викликаного комплексу; відзначалося лише збільшення амплітуди негативного коливання, мабуть, у зв'язку із збудженням парадендритних синаптичних контактів через прямі шляхи, що зв'язують кінцеві нейрони подразнюваного таламічного ядра з корковими проєкційними зонами.

Обговорення результатів досліджень

1. Синтезована на принципі «наслідування» природних метаболітів мозку БФГАМК є, по суті, новим нейротропним засобом, істотно відмінним від свого попередника — ГАМК — як щодо впливу на поведінку тварин, так і щодо тих змін, які вона викликає в центральному електрогенезі. Формуючи чіткий транквілізуючий ефект, БФГАМК значною мірою вибірково видозмінює корково-підкоркові взаємовідношення.

2. Оскільки малі дози препарату, введені «в обхід» гемато-енцефалічного бар'єру, не викликають грубих порушень поведінки (зберігаючи орієнтування), але чітко пригнічують електричну активність у підкоркових відділах мозку, можна розглядати БФГАМК як препарат, кортикотропний ефект якого пов'язаний з початковою зміною функції деяких підкоркових утворень.

На підставі електрофізіологічних досліджень ми встановили таку послідовність змін субкортикальних структур: найбільше змінюється електрогенез у гіпокампі та медіальних таламічних ядрах. Блокада висхідних впливів останніх як і на підставі експериментів з викликаними потенціалами, так і виходячи з динаміки «вибухової активності», очевидно, лежить в основі описаних змін після введення препарату. Пригнічення збудження в цих структурах у перший період дії БФГАМК (після введення її в боковий шлуночок) характеризується збереженням основної активності в корі великих півкуль і ретикулярної формації середнього мозку, а також тих реактивних змін, що виникають у цих відділах центральної нервової системи під впливом адекватної стимуляції (оклик, показ їжі, миші та ін., звук тощо). Слід особливо звернути увагу на те, що БФГАМК в цей період не пригнічує харчового збудження, яке характеризується чіткою генералізованою реакцією десинхронізації. Лише при посиленні транквілізуючого ефекту препарату ця біологічна реакція різко змінюється або пригнічується.

ГАМК же не властиві ці характерні для БФГАМК зміни поведінки тварин та електрогенезу: в жодному з експериментів ми не спостерігали тривалого пригнічення орієнтування або харчової реакції тварин, незважаючи на появу деяких ЕЕГ-ознак гальмування (зрушення частотного спектра, зменшення коефіцієнта та енергії синхронізації, збільшення латентного періоду викликаної реакції).

3. Враховуючи невиразний кортикальний ефект БФГАМК, ми дуже ретельно дослідили функціональний стан коркових елементів. Як показали експерименти, внутріартеріальні ін'єкції і введення БФГАМК в боковий шлуночок через різні латентні періоди викликають полегшення первинних відповідей, що слід розглядати як показник участі специфічних проекційних каналів в реакції вже в перший період дії речовини. Можливо, ці зміни пов'язані із деяким посиленням висхідних активуючих впливів ретикулярної формації. Оскільки в цей же період намічається і короточасне підвищення коефіцієнта та енергії синхронізації зорових реактивних потенціалів, то інше трактування описаного явища навряд чи можливе. Не слід виключати, крім того, що в цей період дії препарату можливе посилення активуючого ефекту мезенцефалічної порції ретикулярної формації за рахунок уже описаного пригнічення діяльності медіальних таламічних ядер. Реципрокний антагонізм цих двох систем не раз відзначений в літературі [10, 13].

4. Аплікація навіть малих доз БФГАМК на поверхню кори великих півкуль не викликає ефекту «інверсії» негативних потенціалів, що

вини
гати
в це
речс
БФГ
вог
денн
люе
цеф
БФГ
цей
ють
галь
ефек
ніст
акс
«дем
мо,
вост
зору
ких

ГАМ
прин
дією
ся в

1. Б
ст
2. Б
3. Б
на
4. Б
5. В
М
сп
6. Д
7. К
м
8. К
по
9. Л
в
10. М
эл
11. М
12. М
13. М
19
14. Н
бо
15. Н
19
16. О
ш
17. О
19
18. П
не
19. П

виникають при безпосередній стимуляції кори мозку. Пригнічення негативного компонента дендритних потенціалів і первинних відповідей в цьому разі слід розглядати як неспецифічний (парабіотичний) вплив речовини на соматодендритну мембрану центральних нейронів. БФГАМК не справляє первинно гіперполяризуючого впливу, властивого ГАМК. Можна припустити, що згаданий факт пов'язаний з введенням фенільного радикала в молекулу ГАМК. Як відомо, це зумовлює збільшення здатності БФГАМК до проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр [9]. В такому разі можна було сподіватися, що БФГАМК у дуже малих дозах спроможна буде навіть «потенціювати» цей гіперполяризуючий ефект свого «предка». Однак досліді показують протилежне. Це примушує припустити, що описаний первинно гальмівний ефект ГАМК пов'язаний не з неспецифічним (гальмівним) ефектом парабіотичного характеру та її здатністю виключати діяльність кортикальних нейронів [22, 23, 26], а з певною «реконструкцією» аксодендритного синаптичного апарата, що, в свою чергу, веде до «демаскування» гальмівних синаптичних ефектів [19, 34]. Ми вважаємо, що відсутність у БФГАМК первинної гіперполяризуючої властивості, притаманної ГАМК, скоріше підтверджує, ніж виключає точку зору Пурпури про гетерогенність синаптичної організації кори великих півкуль [19].

Отже, електрофізіологічні дослідження центральних ефектів ГАМК і синтезованої на її основі БФГАМК показують, що остання є принципово новим транквілізуючим засобом з первинною підкорковою дією і вторинним кортикоплегічним ефектом, який істотно відрізняється від ГАМК.

Література

1. Батуев А. С., Богословский М. М.— в кн.: Электрофизиол. нервной системы, материалы IV Всесоюз. конфер. по электрофизиол., Ростов-на-Дону, 1963, 39.
2. Батуев А. С., Богословский М. М.— ДАН СССР, 1964, 147, 5, 1242.
3. Батуев А. С., Богословский М. М.— в кн.: Роль ГАМК в деятельности нервной системы, ЛГУ, 1964, 80.
4. Батуев А. С., Сытинский И. А.— Успехи соврем. биологии, 1965, 59, 128.
5. Вайсман Н. А., Данилюк В. П., Зиневич В. С., Штарк М. Б.— Материалы к симпозиуму «Физиол., фармакол. и биохим. эффекты ГАМК в нервной системе», Л., Тезисы докладов, 1964, 26.
6. Данилюк В. П.— Фармакология и токсикология, 1965, 1, 4.
7. Коган А. Б.— Методика вживления электродов в различные отделы головного мозга. Изд. АМН СССР, М., 1952.
8. Куланда К. М.— в кн.: Соврем. проблемы электрофизиол. исследований нервной системы, М., 1964, 220.
9. Лапин И. П., Хаунина Р. А.— в кн.: Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы, ЛГУ, Л., 1964, 101.
10. Макулькин Р. Ф.— О роли афферентной импульсации в формировании ритмов электрокортикограммы, Кишинев, 1962.
11. Маслова М. Н., Хаунина Р. А.— Бюлл. exper. биол. и мед., 1965, 60, 8.
12. Мещерский Р. М.— Стереотаксический метод, М., Медгиз, 1963.
13. Моруци Д.— в кн.: Электрофизиол. исследование высшей нервной деят., М., 1962, 216.
14. Нарикашвили С. П.— Неспециф. структуры головного мозга и функция коры больших полушарий. Тбилиси, Изд. АН ГрузССР, 1962.
15. Нарикашвили С. П., Мониава Э. С., Арутюнов В. С.— Физиол. журн. 1965, 51, 1.
16. Окуджава В. М.— Активность верхушечных дендритов коры больших полушарий. Тбилиси. Изд. АН ГрузССР, 1963.
17. Окуджава В. М.— Тезисы III конфер. по электрофизиол. нервной системы, Киев, 1960, 297.
18. Перекалин В. В., Тэмп А. Н.— Материалы симпозиума «Роль ГАМК в деят. нервной системы», Л., 1964, 39.
19. Пурпура Д.— в кн.: Механизмы целого мозга, М., 1963, 9.

20. Ройтбак А. И.—Биоэлектр. процессы в коре больших полушарий. т. I., Тбилиси, Изд. АН ГрузССР, 1955.
21. Ройтбак А. И.—Журн. высшей нервной деят., 1963, 1, 3, 5, 859.
22. Ройтбак А. И.—в кн.: Роль ГАМК в деят. нервной системы, Л., ЛГУ, 1964, 66.
23. Ройтбак А. И.—в кн.: Рефлексы головного мозга, М., 1965, 186.
24. Серков Ф. Н., Руссеев В. В., Макулькин Р. Ф.—Физиол. журн. СССР, 1960, 46, 4, 406.
25. Смирнов Г. Д., Мантейфель Ю. Б., Виноградова В. М.—III конфер. по вопросам электрофизиологии нервной системы. Тезисы докладов, 1960, 360.
26. Смирнов Г. Д., Мантейфель Ю. Б.—Успехи соврем. биологии, 1963, 54, 3, 309.
27. Сперанский Г. Н., Пратусевич Ю. А.—ДАН СССР, 1961, 136, 3, 745.
28. Хаунина Р. А.—Бюлл. exper. биол. и мед., 1964, 1, 54.
29. Хаунина Р. А.—Бюлл. exper. биол. и мед., 1966, 3, 27.
30. Штарк М. Б.—Успехи соврем. биологии, 1965, 66, 3 (6), 384.
31. Hanberg J., Ajmone-Marsan C., Dieworth N.—EEG Clin. Neurophysiol., 1954, 6, 1, 103.
32. Gangloff H., Monnier M.—Pflügers Arch. ges. Physiol., 1955, Bd. 261, 421.
33. Jasper H. H., Ajmone-Marsan C.—A stereotaxis atlas of the diencephalography of the cat. Nat. Research Council of Canada. Ottawa, 1952.
34. Purpura D., Grundfest H.—J. Neurophysiol., 1957, 20, 2, 497.
35. Purpura D., Girado M.—Arch. Ital. Biol., 1959, 97, III.
36. Purpura D.—Intribution in the Nervous System and Gamma-Aminobutyric Acid. Ed. E. Roberts, Pergamon-Press, 1960, 405.

Электрофизиологическое исследование центральных эффектов гамма-аминомасляной и бета-фенил-гамма-аминомасляной кислоты

М. Б. Штарк, В. П. Данилюк, Н. А. Вайсман, В. С. Зиневич

*Лаборатория электрофизиологии Научно-исследовательского
психоневрологического института, Одесса*

Резюме

Изучены центральные эффекты бета-фенил-гамма-аминомасляной кислоты (БФГАМК) — препарата, синтезированного на принципе «подражания» естественному метаболиту мозга — ГАМК. Показано, что БФГАМК является принципиально новым транквилизирующим веществом, характеризующимся первичным подкорковым действием и вторичным кортиколегическим эффектом, существенно отличным по своим свойствам от гамма-аминомасляной кислоты.

Electrophysiological Investigation of the Central Effects of Gamma-aminobutyric and Beta-phenyl-gamma-aminobutyric Acids

M. B. Stark, V. P. Danilyuk, N. A. Weisman, V. S. Zinevich

*Laboratory of electrophysiology of the Psychoneurological
Research Institute, Odessa*

Summary

The author studied the central effects of beta-phenyl-gamma-aminobutyric acid (BPGABA) of a preparation synthesized by the principle of «imitating» the natural metabolite of the brain — gamma-aminobutyric acid. It is shown that BPGABA is a tranquilizing substance, based on a new principle, characterized by primary subcortical action and secondary corticoplegic effect, differing essentially in its properties from gamma-aminobutyric acid.