

УДК 547.466.3:612.891/3

Г. В. Ковальов, І. С. Морозов, А. В. Бондаренко

АНАЛІЗ ГАНГЛІОНАРНОЇ ДІЇ ГАММА-АМІНОМАСЛЯНОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ ПОХІДНИХ

Гамма-аміномасляна кислота (препарати гаммалон, аміналон), а також її фенільні аналоги, що мають властивості транквілізаторів — β -феніл-ГАМК (фенібут) і 4-фенілпіролідон-2 (фенілпіролідон, фепірон) все ширше застосовуються в клінічній практиці [1]. Проте вплив цих сполук на регуляцію судинного тонуусу недостатньо досліджений.

При вивченні механізму дії гамма-аміномасляної кислоти та її фенільних аналогів фенібуту і фенілпіролідону на регуляторний апарат серцево-судинної системи істотне значення має з'ясування їх впливу на еферентну функцію симпатичних гангліїв.

Характер гангліонарної дії ГАМК ще недостатньо вивчений, а фенібут і фенілпіролідон у цьому плані зовсім не досліджені. В дослідях із застосуванням посередніх методів вивчення ефекту ГАМК на симпатичні ганглії встановлено її здатність частково блокувати проведення через зірчастий вузол (60 мкг/кг у кроликів) і не впливати (в дозах до 50 мг/кг) на передачу збудження у верхньому шийному ганглії [9, 10, 15—17].

При внутріартеріальних ін'єкціях у судини, що живлять верхній шийний симпатичний вузол, встановлено, що ГАМК викликає його деполаризацію, частковий блок передачі і підвищення проникності мембран його клітин для іона хлору [5, 7, 11, 12].

Ми вивчали дію ГАМК та її фенільних аналогів на верхній шийний симпатичний ганглії, зірчастий ганглії та ганглії сонячного сплетення, а також здійснювали фармакологічний аналіз гангліонарних ефектів цих речовин.

Методика досліджень

Досліди проведені на 75 кішках, наркотизованих уретаном (400 мг/кг) і хлорало-зою (70 мг/кг). Тварин утримували на спонтанному або штучному (при розтині грудної клітки) диханні.

Застосована методика відведення біоелектричної активності від постгангліонарних волокон при стимуляції прегангліонарних стовбурів. Параметри електричної стимуляції були такими: субмаксимальна або максимальна амплітуда, тривалість імпульсу 0,05—0,1 мсек , частота від 5 до 50 гц . Спостереження провадились на верхньому шийному, зірчастому ганглії та гангліях сонячного сплетення. Оперативний доступ до гангліїв здійснювали за Харкевичем [4]. Досліджувані речовини в частині дослідів вводили внутрішньо. Для фармакологічного аналізу речовини підводили прямо до одного з верхніх гангліїв через катетер, встановлений у центральний кінець язикової артерії. Всі інші гілки зовнішньої сонної артерії при цьому перев'язували. Аналогічні перев'язки судин здійснювали на протилежному боці. Це дозволило спостерігати ефект від внутрішнього введення речовини на оброблений фармакологічним агентом («дослідний») і необроблений («контрольний») ганглії. Інші деталі методики наведені при викладі результатів досліджень.

Результати досліджень та їх обговорення

Наші дані про дію ГАМК, фенібуту і фепірону при внутрішньому введенні на симпатичні ганглії наведені в сумарному вигляді у таблиці, з якої видно, що ГАМК у дозі 200 мг/кг та фенібут і фенілпіролідон у

Вплив ГАМК, фенібуту і фенілпіролідону на проведення збудження в симпатичних гангліях

Препарат	n	Ганглії						Ганглії сонячного сплетення	
		Верхній шийний		Зірчастий				Полегшення	Пригнічення
		Полегшення	Пригнічення	Полегшення	Пригнічення	Полегшення	Пригнічення		
ГАМК, 200 мг/кг	Кількість дослідів Всього	5	2	4	4	4	4	1	
	В % до вихідної	11,5±5,2	19,3		18,72±4,3		22,3±7,5	32,6	
Фенібут, 20 мг/кг	Кількість дослідів Всього	7	3	4	4	6	6	3	
	В % до вихідної	32,8±18,7	26,7±14,3		51,0±19,31		34,17±11,4	25,43±11,7	
Фенілпіролідон, 20 мг/кг	Кількість дослідів Всього	4	4	5	5	3	3	1	
	В % до вихідної	15,6±4,93			71,81±11,3		28,51±11,2	31,3 %	

За вихідну величину прийнята амплітуда постгангліонарних потенціалів до внутрішнього введення досліджуваних препаратів.

дозі 20 мг/кг здебільшого спричиняють переважно гангліостимулюючий вплив на верхній шийний ганглії та ганглії сонячного сплетення (рис. 1). Передачу збудження у зірчастому ганглії ці речовини в досліджуваному діапазоні доз затруднюють (рис. 1). Аналогічні ефекти спостерігаються при введенні ГАМК у дозах від 50 до 500 мг/кг та її фенільних аналогів у дозах від 5 до 100 мг/кг.

В досліджах з гангліями сонячного сплетення вивчали форму амплітудно-частотної залежності гангліонарної передачі до і після введення

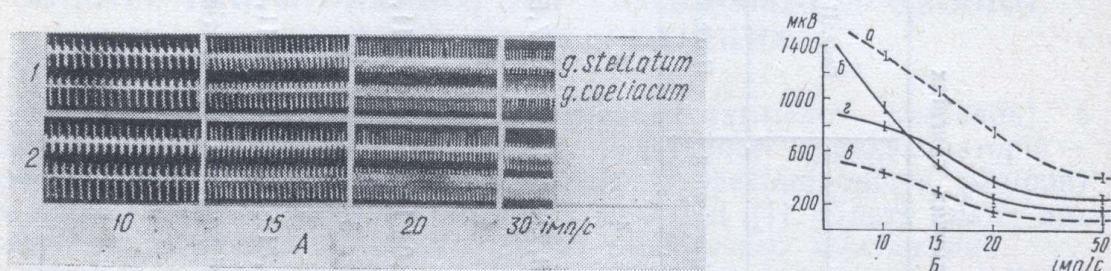


Рис. 1. Вплив ГАМК (А) і фенібуту (Б) на амплітуду постгангліонарних потенціалів у зірчастому вузлі при збільшуваній частоті прегангліонарної стимуляції.

Зліва: верхній промінь — викликані потенціали в нижньому серцевому нерві; нижній промінь — викликані потенціали у гілках черевного сплетення; 1 — до введення ГАМК, 2 — через 20 хв після введення 200 мг/кг ГАМК. Справа: а — амплітудно-частотна залежність проведення збудження через зірчастий ганглії до введення фенібуту, б — те саме через 20 хв після введення 20 мг/кг фенібуту, в — амплітудно-частотна залежність проведення збудження через ганглії сонячного сплетення до введення фенібуту, г — те саме через 20 хв після введення 20 мг/кг фенібуту; по вертикалі — амплітуда викликаних пост-гангліонарних потенціалів (мкВ), по горизонталі — частота прегангліонарної стимуляції (імн/сек).

досліджуваних речовин. Цей тест є одним з найбільш тонких для визначення характеру функціональної лабільності ганглію [2, 3]. В 73% випадків відзначалось пригнічення проведення при великих частотах стимуляції (понад 25—30 гц), тоді як при малих частотах подразнення проявилась гангліостимулююча дія досліджуваних препаратів.

Дія ГАМК, фенібуту і фенілпіролідону наставала через 2—5 хв; максимум цієї дії розвивався через 20—30 хв після введення; ефект тривав протягом 2—3 год.

Полегшення проведення збудження через симпатичні ганглії під впливом ГАМК та її аналогів може бути зумовлене трьома причинами: 1) можливою холіноміметичною дією цих препаратів; 2) блокадою дії ендогенних катехоламінів на гангліонарну передачу; 3) опосередкованою дією через гангліостимулюючі ефекти серотоніну і гістаміну.

Припущення про холіноміметичну дію ГАМК та її аналогів небезпідставне. Відомо, що деякі ефіри і аміді ГАМК, маючи нікотиноподібні властивості [6] спричиняють гангліостимулюючу дію [8].

Проте, при введенні досліджуваних речовин безпосередньо до верхнього шийного ганглію через язикову артерію (50—500 мкг) у вигляді розчинів з рН 7,2 ми спостерігали пригнічення викликаних постгангліонарних потенціалів. У наших досліджах в умовах аналогічної методики ГАМК та її похідні пригнічували як ранні (н-холінергічні), так і пізні (м-холінергічні) компоненти асинхронної імпульсації в постгангліонарних волокнах верхнього шийного ганглію, які виникають при введенні в язикову артерію 20 мкг ацетилхоліну [17].

Отже, спостережуване в частині дослідів полегшення постгангліонарних потенціалів після системного застосування досліджуваних сполук не пов'язане з їх холіноміметичними властивостями, а, очевидно, зумовлене впливом препаратів на системи модуляції гангліонарної передачі.

Й Полегшення гангліонарної передачі може бути зумовлене гальмуванням гангліоблокуючої дії ендогенних катехоламінів — норадреналіну і адреналіну [13, 14, 21]. Для перевірки цього припущення були проведені досліді на верхніх шийних гангліях, в один з яких через артерії, що живлять його, підводили від 100 до 500 мкг ГАМК, фенібуту або фенілпіролідону. Після такої ін'єкції спостерігалось пригнічення передачі в «дослідному» ганглії, яке триває від кількох секунд до 5—10 хв . Після відновлення постгангліонарного потенціалу в «дослідному» вузлі до вихідного рівня здійснювали внутрішнє введення адреналіну в дозі 10—

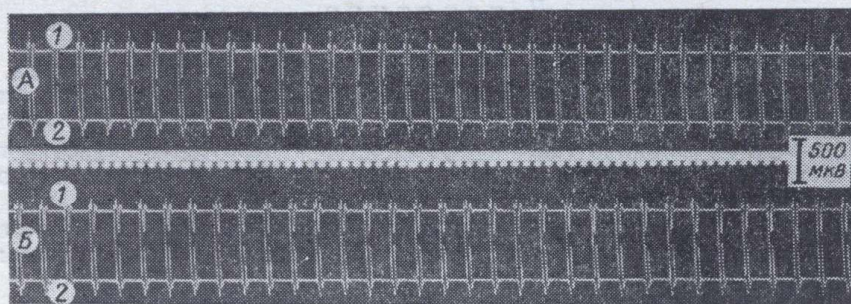


Рис. 2. Вплив адреналіну на амплітуду викликаних потенціалів у постгангліонарних волокнах «дослідного» (введення 50 мкг фенібуту в артерії, що живлять ганглії, 2) і «контрольного» (1) верхніх шийних симпатичних вузлів.

А — до введення адреналіну, Б — через 5 хв після введення 10 мкг/кг адреналіну.

50 мкг/кг для відтворення його дії на обидва ганглії. Реєстрували реакції «дослідного» і «контрольного» гангліїв на адреналін. Після введення адреналіну в «контрольному» ганглії в усіх дослідіх розвивалось пригнічення гангліонарної передачі. В «дослідному» ганглії, обробленому розчином ГАМК, фенібуту або фенілпіролідону, «адреналінового» пригнічення не спостерігалось зовсім або воно було значно меншим, ніж у контролі (рис. 2). В деяких дослідіх адреналін викликав навіть полегшення передачі в «дослідному» ганглії.

Ще одним можливим механізмом полегшуючого впливу ГАМК, фенібуту і фенілпіролідону на симпатичні ганглії може бути активація гангліостимулюючих ефектів так званих нехолінергічних гангліостимулюючих речовин [20] гістаміну і серотоніну. Для перевірки цієї гіпотези були проведені досліді з введенням морфіну до «дослідного» ганглію. Відомо, що морфін здатний блокувати гангліостимулюючу дію серотоніну і гістаміну [19]. В наших експериментах морфін вводили в кількостях, що в 10—100 раз перевищують його гістаміно- і серотоніноблокуючі дози при внутріартеріальному введенні безпосередньо до ганглію. Після оброблення «дослідного» ганглію морфіном внутрішньо вводили ГАМК (200—400 мг/кг), фенібут і фенілпіролідон (10—50 мг/кг)

Результати цієї серії дослідів не дозволяють з певністю судити про роль гістаміну і серотоніну в гангліостимулюючій дії ГАМК та її аналогів.

Внутрішнє введення ГАМК, фенібуту і фенілпіролідону в семи дослідіх з десяти приводило до пригнічення гангліонарної передачі в «дослідному» ганглії. Проте, в двох випадках в «дослідному» ганглії після внутрішньої ін'єкції досліджуваних речовин спостерігалось менше, а в одному випадку більше полегшення передачі в порівнянні з контрольним вузлом.

Висновки

1. ГАМК, фенібут і фенілпіролідон при внутрівеному введенні переважно полегшує проведення збудження у верхньому шийному ганглії та гангліях сонячного сплетення; на зірчастий ганглії ці речовини спричиняють гальмівний ефект.

2. Полегшуючий вплив ГАМК, фенібуту і фенілпіролідону може бути зумовлений гальмуванням гангліоблокуючої дії ендогенних катехоламінів (норадреналіну і адреналіну).

Література

1. Сытинский И. А. Средства для лечения заболеваний головного мозга, действующие на метаболизм гамма-аминомасляной кислоты.— Журн. Всес. хим. об-ва, 1973, т. XVIII, № 2, с. 182—192.
2. Харкевич Д. А. Влияние ганглионарных ядов и некоторых наркотиков на передачу возбуждения в верхнем шейном ганглии при разных частотах раздражения преганглионарного ствола. Автореф. канд. дис., Л., 1953.
3. Харкевич Д. А. Влияние некоторых наркотических веществ на передачу возбуждения в верхнем шейном ганглии при разных частотах раздражения преганглионарного ствола.— Фармакол. и токсикол., 1956, 1, 3—9.
4. Харкевич Д. А.— Ганглионарные средства, М., 1962.
5. Adams P. R., Brown D. A. Action of γ -amino-butyric acid (GABA) on rat sympathetic ganglion cells.— Br. J. Pharmac., 1973, v. 47, p. 639—460.
6. Barras B. L., Brimblecombe R. W., Parkes D. C., Rich P. The cholinergic properties of some amino-acid esters and amides.— Br. J. Pharmac., 1968, v. 34, p. 345—357.
7. Bowery N. G., Brown D. A. Depolarizing actions of γ -amino-butyric acid and related compounds on rat superior cervical ganglia in vitro.— Br. J. Pharmac., 1947, v. 50, p. 205—218.
8. Brimblecombe R. W., Sutton J. V. The ganglion-stimulating effects of some amino-acid esters.— Br. J. Pharmac., 1968, v. 34, p. 358—369.
9. Elliot K. A. C., Hobbiger F. Gamma-aminobutyric acid: circulatory and respiratory effects in different species; re-investigation of the antistrychnine action in mice.— J. Physiol. (Lond.), 1959, v. 146, p. 70—84.
10. Florey E., McLennan H. The release of an inhibitory substance from mammalian brain, and its effect on peripheral synaptic transmission.— J. Physiol. (Lond.), 1955, v. 129, p. 384—392.
11. Groat W. C. de. The action of γ -aminobutyric acid and related aminoacids on mammalian autonomic ganglia.— J. Pharmacol. exp. Ther., 1970, v. 172, p. 384—396.
12. Groat W. C., Alley P. M. The effects of bicuculline and GABA on the superior cervical ganglion of the cat.— Brain Res., 1971, v. 25, p. 665—668.
13. Marrazzi A. S. Electrical studies on the pharmacol. of autonomic synapses. II. The action of a sympathomimetic ganglia.— J. Pharmac. exp. Ther., 1939, v. 65, p. 395—404.
14. Matthews R. J. The effect of epinephrine, levarterenol and dl-isoproterenol on transmission in the superior cervical ganglion in the cat.— J. Pharmacol. exp. Ther., 1956, v. 116, p. 433—443.
15. Stanton H. C. Mode of action of gamma-aminobutyric acid on the cardiovascular system. Arch. int. Pharmacodyn., 1963, v. 143, p. 195—204.
16. Stanton H. C., Woodhouse F. H. The effect of gamma-amino-n-butyric acid some related compounds on the cardiovascular system of anesthetised dogs.— J. Pharmacol. exp. Ther., 1960, v. 128, p. 233—242.
17. Takahashi H., Tiba M., Yamazaki T., Noguchi F. On the of action of gamma-aminobutyric acid on blood pressure.— Jap. J. Physiol., 1958, v. 8, p. 378—390.
18. Takeshige Ch., Volle R. L. Bimodal response of sympathetic ganglia to acetylcholine following eserine or repetitive preganglionic stimulation.— J. Pharmacol. exp. Ther., 1962, v. 138, p. 66—73.
19. Trendelenburg U. The action of morphine on the nictating membrane of the cat.— Br. J. Pharmacol., 1957, v. 12, p. 79—85.
20. Trendelenburg U. Non-nicotinic ganglion-stimulating substances.— Fed. Proc., 1959, v. 18, p. 1001—1005.
21. Weir M. C. L., McLennan H. C. The action of catecholamines in sympathetic ganglia.— Canad. J. Biochem. Physiol., 1963, v. 41, p. 2627—2636.

G. V. Kovalev, I. S. Morozov, A. V. Bondarenko

ANALYSIS OF GANGLIONIC EFFECT OF γ -AMINOBUTYRIC
ACID AND ITS DERIVATIVES

Summary

A predominant gangliostimulating action of GABA, β -phenyl-GABA (phenibut) and 4'-phenylpyrrolidone-2(phenylpyrrolidone) on the upper cervical ganglion and ganglia of the solar plexus simultaneously with the ganglioblocking effect with respect to the stellar ganglion is shown in experiments on cats. The facilitating influence of these substances is due to inhibition of the ganglioblocking effect of endogenic noradrenaline and adrenaline.

Department of Pharmacology, Medical
Institute, Volgograd