

TARTU RIIKLIKU ÜLIKOOLI

TOIMETISED

УЧЕННЫЕ ЗАПИСКИ

ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА
ACTA ET COMMENTATIONES UNIVERSITATIS TARTUENSIS

687

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИКА
ПРОИЗВОДНЫХ ГАММА - АМИНОМАС-
ЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

Труды по медицине

TARTU RIIKLIKU ÜLIKOOLI TOIMETISED
УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ
ТАРТУСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА
ACTA ET COMMENTATIONES UNIVERSITATIS TARTUENSIS
ALUSTATUD 1893.a. VIINIK 687 ВЫПУСК ОСНОВАНЫ В 1893.g.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИКА
ПРОИЗВОДНЫХ ГАММА - АМИНОМАС-
ЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

Труды по медицине

ТАРТУ 1984

Редакционная коллегия:

Э. Васар (председатель), А. Ленцнер, Л. Тяхепылд, Ю. Аренд,
К. Гросс, К. Кырге, Я. Рийв, Э. Сепп, Й. Таммеорг, А. Тикк,
С. Руссак, Л. Тамм, Ю. Саарма.

Отв. редактор выпуска : Л. Алликметс

П р е д и с л о в и е

Более 30 лет продолжают исследования роли ГАМК в организме. Первые лекарственные препараты, созданные на основе молекулы ГАМК и ГОМК (аминалон, фенибут, натрия оксипутират и др.), применяются в практике около 20 лет.

За последние пять лет на основе линейной или циклической формы ГАМК синтезирован ряд перспективных для медицинской практики веществ и проведено их доклиническое фармакологическое изучение. Наша страна имеет приоритет перед другими по созданию и выпуску оригинальных производных ГАМК и ГОМК. Дальнейшее развитие получило изучение спектра фармакологической активности новых производных ГАМК - изучается действие на регуляцию поведения, на оксидативные процессы, мозговое кровообращение, сердечно-сосудистую систему, трофические процессы, на механизмы боли, судорожные состояния, мышечный тонус и т.д. Появились новые факты о влиянии производных ГАМК и ГОМК на процессы захвата, высвобождения и метаболизм ГАМК, о существовании разных подтипов рецепторов ГАМК.

Интенсивные исследования роли ГАМК в метаболизме головного мозга и других тканях позволили глубже понять значение системы ГАМК в норме и патологии, а также разрабатывать новый класс ноотропных соединений. В этой книге приводятся экспериментальные и клинические данные в пользу ноотропного действия новых производных ГАМК и ГОМК, что позволяет разрабатывать новые клинические показания.

В 1981 г. нами была составлена всесоюзная программа фармакологических исследований на XI пятилетку "Изыскание и изучение действия новых производных и аналогов гамма-аминомасляной кислоты", входящая в план исследований научного совета по фармакологии и фармации при Президиуме АМН СССР, а также в программу ГКНТ "Психиатрия".

Настоящее издание подытоживает результаты, полученные за последние 2-3 года по основным направлениям изыскания новых ГАМК-ергических веществ в Тартуском университете и других ведущих фармакологических учреждениях нашей страны: по изучению роли ГАМК в нервной системе, по синтезу, изысканию,

скринингу и фармако-токсикологическому изучению новых соединений, по изучению механизма действия ГАМК-ергических веществ на рецепторном уровне и по клиническому внедрению новых лекарств. Основное внимание авторов работ уделено фармакологии и клинике нового лекарства фенибута, а также оксibuтиратов в сравнении с транквилизаторами и ноотропными препаратами.

Л.Х. Алликметс

Ответственный редактор издания

МЕСТО ФЕНИБУТА СРЕДИ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

А.М. Жарковский, Л.Х. Алликметс,
Л.С. Мехилане

Кафедры фармакологии и психиатрии ТГУ

В 1983 г. фенильное производное ГАМК - фенигама или, по современной номенклатуре, фенибут, синтезированный в лаборатории профессора В.В. Перекалина на кафедре органической химии Ленинградского Педагогического института им. Герцена, отметил свой "двадцатилетний юбилей". В 1963 г. из лаборатории психофармакологии, возглавляемой проф. И.П. Лапиным, Ленинградского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева появились первые сообщения о спектре фармакологической активности этого препарата (26). В последующие годы в блестящей серии работ этой лаборатории были получены основные экспериментальные данные о фенибуте (12, 26, 27, 28, 29, 30). В 1964 г. препарат прошел клинические испытания как транквилизирующее и седативное средство и в настоящее время используется в клинике. Несмотря на интенсивные исследования, экспериментальная и клиническая фармакология фенибута до сих пор является предметом широкой дискуссии.

На последнем симпозиуме "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты", состоявшемся в г. Тарту в 1983 г., на заседании за "круглым столом" среди специалистов фармакологов и клиницистов прозвучали самые различные мнения относительно спектра фармакологической активности и его принадлежности к определенной группе психотропных препаратов (табл. Д).

Таким образом, среди ведущих специалистов нет единого мнения о принадлежности фенибута к определенному классу уже известных психотропных средств. Более того, возникает вопрос о правомерности отнесения фенибута к группе транквилизаторов.

Здесь нужно сразу оговориться, что в то время, когда разрабатывалась фармакология фенибута, достаточно точных признаков транквилизирующего действия разработано не было, поэтому фенибут был отнесен к группе транквилизаторов в определенной степени условно (И.П. Лапин, стенограмма выступления

Таблица 1

Место фенибута среди психотропных препаратов (мнения участников заседания "за круглым столом" на Всесоюзном симпозиуме "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты", Тарту, 1983 г.
(Из протокола заседания)

Участник	Мнение
Проф. И.П. Лапин	"...Я бы назвал фенибут активирующим транквилизатором..."
Докт. Т.А. Воронина	"...предлагаю отнести фенибут в группу атипичных транквилизаторов..."
Докт. Л.Г. Полевой	"...фенибут оказывает положительное воздействие в экстремальных условиях. На этом основании его можно отнести к адягтогенам. Однако это не совсем верно, его можно отнести к активирующим транквилизаторам, но он не всегда оправдывает себя как транквилизатор... Я считаю, что нужно выделить группу гамкергических веществ, в которую будет входить фенибут..."
Проф. К.С. Раевский	"...есть данные Л.К. Ряго, что фенибут связывается с ГАМК _B рецепторами, но мы не знаем какой в этом функциональный смысл. Пока этот вопрос не разработан, мы не можем отнести его к гамкергическим веществам..."
Докт. А.И. Балаклеевский	"...я поддерживаю предположение доктора Л.Г. Полевого..."
Проф. К.С. Раевский	"...таким образом, фенибут остается в группе транквилизаторов без доказательства на право присутствия в этой группе..."
Докт. Л.С. Мехилане	"...если мы теряем фенибут для клиники как транквилизатор, то мы теряем немного, а когда мы теряем его, например, как активатор в педиатрической практике, то теряем очень много..."

на симпозиуме). В настоящем обзоре на основании имеющихся экспериментальных данных о фенибуте мы попытались проанализировать причины, обуславливающие неопределенность спектра действия препарата.

Фенибут как транквилизатор

В таблице 2 приведена эффективность фенибута по основным тестам, характеризующим транквилизирующую активность.

Таблица 2

Поведение диазепама и фенибута в основных тестах, характеризующих транквилизирующую активность

Поведенческие тесты	Диазепам	Фенибут
Антиконфликтное (транквилизирующее)	+	±?
Антикоразоловое (противосудорожное)	+	-
Центральное миорелаксирующее	+	+
Седативное	+	+
Аффинность к бензодиазепиновым рецепторам	+	-

Большинство известных транквилизаторов проявляют свою активность в тесте конфликтной ситуации (3). В нем данные относительно эффективности фенибута противоречивы. По данным Р.А. Хаузиной и М.М. Зобачевой (31), фенибут не активен в этом тесте. По данным других авторов (16), фенибут оказывал антиконфликтное действие. В экспериментах, проведенных в нашей лаборатории, фенибут не всегда оказывал антиконфликтное действие. В отдельных опытах фенибут был достоверно активен, в других - число подходов животных к полке после приема фенибута не отличалось от контроля. Создается впечатление, что если фенибут и оказывает в экспериментах антиконфликтное действие, то оно гораздо слабее, чем у транквилизаторов бензодиазепинового ряда.

Следует учитывать, что у фенибута (23) и у его аналога, балкофена, (32) обнаружено слабое анальгетическое действие, которое может в определенной степени симулировать эффективность фенибута в тесте конфликтной ситуации.

Фенибут не оказывает противосудорожного действия на модели коразоловых судорог (23, 27). В этом тесте он явно

отличается от бензодиазепинов. Однако он может потенцировать действие других противосудорожных средств, активных на этой модели, поскольку ранее было показано, что ближайший аналог фенибута - баклофен - усиливает действие таких веществ как амантадин, карбамазепин, ацетазоламид и диазепам на модели коразоловых судорог (36). По-видимому, потенцирующее действие фенибута не связано с собственно противосудорожным действием препарата, а опосредуется через другие механизмы, в частности вследствие его антигипоксического действия (28).

Недавно было обнаружено, что фенибут и другие производные ГАМК оказались эффективными на модели судорог, вызванных кинуренинами, на которые диазепам оказывал относительно слабый эффект (12, 23). По мнению автора, модель кинурениновых судорог может соответствовать "grand mal" форме эпилепсии.

Существует и совершенно противоположное мнение. Так, в работе В.А. Гусель и В.П. Козловского (5) фенибут при системном введении увеличивал частоту судорожных разрядов на модели пенициллинового эпилептического очага в гиппокампе у крыс. При клиническом изучении аналога фенибута - баклофена - отмечено ухудшение состояния больных эпилепсией, получавших препарат. Правда не ясно, вызвано ли это ухудшение снижением дозы других противосудорожных препаратов или назначением баклофена. В работе Тегелсе и соавторов (38) баклофен не влиял на частоту судорожных припадков у больных эпилепсией. Что касается фенибута, то требуются клинические исследования для выяснения его возможной противосудорожной активности.

В эксперименте на животных фенибуту свойственно миорелаксирующее и седативное действие (26, 27, 30). Миорелаксирующий эффект у мышей проявляется в дозах 60-70 мг/кг, в то время как седативный - уже в дозе 35 мг/кг (26).

В характере седативного действия фенибута и транквилизаторов бензодиазепинового ряда также имеются различия. Так, для бензодиазепинов характерен дезингибирующий компонент, который проявляется в диапазоне малых доз (3). В нашей лаборатории мы изучали влияние фенибута в широком диапазоне доз - от 5 до 200 мг/кг, но активирующего компонента в действии фенибута обнаружено не было. С другой стороны, у кошек при моделировании состояний тревоги, страха в условиях группового взаимодействия фенибут восстанавливал исходный спектр эмоционального поведения (7). У ряда животных возрастала ин-

тенсивность активно-оборонительного поведения, агрессивные тенденции и конфликтность при зоосоциальных контактах (7). В другом сообщении (20) фенибут усиливал реакцию самостимуляции у крыс с электродами, имплантированными в латеральный гипоталамус. В связи с этими данными эффект фенибута в определенной степени можно рассматривать как растормаживающий за счет повышения активности эмоционально позитивных зон гипоталамуса.

Имеются различия и в механизме действия транквилизаторов и фенибута. Фенибут не влияет на связывание меклофлуниотразепама с бензодиазепиновыми рецепторами и, в отличие от ГАМК, не потенцирует связывания бензодиазепинов в опытах "in vitro". В последние годы было установлено существование двух субпопуляций рецепторов ГАМК. Было показано, что ближайший аналог фенибута - баклофен - и сам фенибут связываются с ГАМК_B рецепторами, т.е. кальций зависимыми, биполюлярными рецепторами (21, 22, 23, 24). Вопрос о том, входят ли ГАМК_B рецепторы в т.н. ГАМК бензодиазепиновый комплекс, остается до настоящего времени открытым (32). Однако уже известно, что хроническое введение фенибута и баклофена повышает количество активных мест связывания флуниотразепама.

Изучение влияния хронического введения диазепама и фенибута на плотность ГАМК_A, ГАМК_B и бензодиазепиновых рецепторов в мозге мышей показывало, что при хроническом введении эти вещества оказывают противоположное влияние на плотность рецепторов (22). Прямое агонистическое влияние фенибута на ГАМК_B рецепторы, по-видимому, не является единственным механизмом действия. В опытах Г.И. Ковалева и соавторов (8) показано, что фенибут в микромолярных концентрациях усиливает высвобождение ГАМК. Кроме того, фенибут вызывает накопление дофамина и его метаболитов в мозге животных (1) и влияет на серотонинергические процессы ЦНС (29). Таким образом, из приведенных фактов видно, что как по спектру, так и по механизму действия у бензодиазепиновых транквилизаторов и фенибута имеется больше различий, чем сходства.

Фенибут как ноотропное средство

Предположение такого рода весьма интересно, особенно в свете новых клинических данных, представленных на последних симпозиумах по фенибуту (14, 15). К сожалению, само понятие

"ноотропное действие" - несколько расплывчато и не лишено недостатков. Согласно современной клинической классификации психотропных средств, ноотропы по профилю их клинического действия занимают промежуточное положение между психоаналептиками и психолептиками, причем отдельные стороны действия ноотропных препаратов совпадают с психостимулирующим эффектом (35). В таблице 3 представлена сравнительная характеристика основных эффектов пирацетама в сравнении с фенибутом.

Таблица 3
Сравнение эффектов пирацетама и фенибута

Действие	Пирацетам	Фенибут
Облегчение обучения, улучшение памяти	+	-?
Антигипоксическое действие	+	+
Антиабстинентное действие (алкогольная интоксикация)	+	+
Облегчение передачи информации в ЦНС	+	?
Повышение тонического кортико-субкортикального контроля (угнетение нистагма)	+	+

Имеется сравнительно мало работ, в которых изучалось действие фенибута на обучение и условно-рефлекторную деятельность. По данным Ю.Г. Ковалева (9) и Е.Л. Ковалевой (10), фенибут в дозах 0,5-10 мг/кг или не влиял на обучение крыс, или даже имелась тенденция к ухудшению. По данным Р.А. Хауниной (30), фенибут в больших дозах угнетает условно-рефлекторную деятельность. С другой стороны, в работе Нанейшвили и соавт. (1969) фенибут улучшал дифференцировку секреторного рефлекса на звук и свет и ускорял развитие угасательного условного торможения у собак (цит. по 9). Возможно, облегчающий эффект фенибута на обучение маскируется его адаптивным действием, на что справедливо указывает Ю.Г. Ковалев (9). В этом плане представляют интерес изучения препарата после его длительного введения, т.к. установлено, что к седативному действию фенибута развивается привыкание (30).

Среди эффектов фенибута особое место занимает его антигипоксическое действие. Антигипоксическое действие препарата проявляется на различных моделях гипоксии уже после

однократного введения препарата (19). Именно этот эффект фенибута ставит его в один ряд с пирацетамом, который также обладает антигипоксическим действием (35). Следует, однако, отметить, что антигипоксическое действие свойственно не только ноотропным препаратам, но и другим группам веществ, в частности, бензодиазепинам (3). Поэтому на основании только антигипоксического действия не удастся дифференцировать транквилизаторы и ноотропы. Фенибут повышает устойчивость мозга к таким факторам как отек и обладает способностью предупреждать развитие экспериментального отека мозга (18). При этом в тканях мозга снижалось соотношение лактат/пируват. Нормализация метаболизма ткани мозга под действием фенибута обнаружена и в опытах В. И. Кресюна (11). В этой работе отчетливо показано, что у крыс при хроническом эмоционально-болевом стрессе в фазе декомпенсации наблюдаемое угнетение окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания восстанавливается повторным введением фенибута. В противоположность фенибуту, транквилизаторы различного химического строения (мебикар, мепробамат, хлордiazепоксид) достоверно ухудшали окислительное фосфорилирование. Фенибут, подобно пирацетаму, снижает проявления абстинентного синдрома у больных алкоголизмом и в эксперименте у крыс (4, 17). При этом выявилась интересная особенность действия фенибута у больных хроническим алкоголизмом со сниженной функцией памяти: фенибут улучшал ее, в то время как у лиц с высоким показателем индекса памяти после приема препарата отмечалось ухудшение индекса (4).

Другой чертой, указывающей на сходство действия фенибута и пирацетама, является их угнетающее действие на нистагм и другие вестибулярные нарушения (25, 35).

Приведенные данные указывают на определенное сходство в действии ноотропных средств и фенибута. При этом, по-видимому, механизм действия веществ не имеет решающего значения, поскольку в группу ноотропных средств включены вещества с различной химической структурой и, вероятно, с неодинаковым механизмом действия.

Заключение

Таким образом, в экспериментах на животных фенибут проявляет свойства не столько транквилизатора, сколько ноотропного средства. Ноотропные свойства препарата в эксперимен-

тальных исследованиях возможно маскируются его седативным и миорелаксирующим действием. Седативное действие препарата скорее является его сопутствующим эффектом. Giurgea (35) в своей статье, посвященной проблеме классификации ноотропных препаратов, используя известную классификацию психотропных средств Delay и Deniker, поместил ноотропные средства между психоаналептическими (стимулирующими) и психолептическими (угнетающими) препаратами. Согласно этой схеме, ноотропные препараты захватывают часть площади, отведенной психоаналептикам, для того чтобы подчеркнуть выраженный активирующий компонент, проявляющийся у пирacetama. Если включить в группу ноотропов фенибут, то область действия этого класса веществ должна быть еще более расширена за счет наличия у одного и того же препарата ноотропных и седативных свойств, как это имеет место у фенибута.

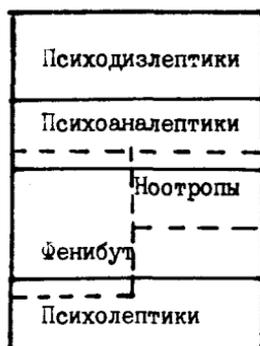


Рис. 1. Место фенибута среди психотропных средств (классификация Delay, Deniker).

Литература

1. Алликметс Л.Х., Полевой Л.Г., Царева Т.А., Жарковский А.М. Дофаминергический компонент в механизме действия производных и структурных аналогов гамма-аминомасляной кислоты. - Фармакол. и токсикол., 1979, № 6, стр. 603-606.
2. Алликметс Л.Х., Ряго Л.К., Жарковский А.М. ГАМК-ергический компонент в механизме действия фенибута и пирacetama. - В сб.: Всесоюзный симпозиум "Фенибут и замещенные гамма-аминомасляной кислоты и альфа-пирролидоны". - Рига. Олаине, 1981, стр. 24-25.

3. Вихляев Ю.И., Клыгуль Т.А. Фармакология транквилизаторов - производных I,4-бензодиазепина. - В кн.: Успехи в создании новых лекарственных средств. - М.: Медицина, 1973, стр. 70-85.
4. Вяре Х.Я., Мехилане Л.С., Сибуль Х.С. О нейромедиаторных и биологических механизмах действия фенибута в лечении больных алкоголизмом. - В сб.: Всесоюзный симпозиум "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты". Тарту, 1983, стр. 28-30.
5. Гусель В.А., Козловский В.Л. Экспериментальное изучение противозипелитического действия фенибута. - В сб.: Фенибут и замещенные гамма-аминомасляной кислоты и альфа-пирролидоны (химия, фармакология, клиника, производство): Тезисы докладов симпозиума.-Рига: Олаине, 15-16 апреля 1981, стр. 25-29.
6. Закусов В.В., Островская Р.У. - Бюлл. exper. биол., 1971, № 2, стр. 45-47.
7. Козловская М.М. Экспериментальное изучение особенностей транквилизирующего действия фенибута и вальпроата в сравнении с диазепамом. - В сб.: Всесоюзный симпозиум "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты". Тарту, 1983, стр. 66.
8. Ковалев Г.И., Прихожан А.В., Раевский К.С. Пресинаптический компонент в механизме действия фенибута. - Бюлл. exper. биол., 1982, № II, стр 59-61.
9. Ковалев Ю.Г. Влияние фенибута на эффективность обучения крыс в лабиринте. - В кн.: Фармакология и клиника гамма-аминомасляной кислоты и ее аналогов / Под ред Г.В. Ковалева. Волгоград, 1979, стр. 78-83.
10. Ковалева Е.Л. Сравнительная характеристика ноотропного действия фенибута и фепирона. - Фармакол. и токсикол., 1984, № I, стр. 20-23.
11. Кресюн В.И. Регуляция окислительного фосфорилирования как один из возможных путей нормализации метаболизма мозга. - Бюлл. exper. биол., 1983, № 12, стр. 37-40.
12. Лапин И.П., Хаунина Р.А. Фармакология и клиническое применение γ -аминомасляной кислоты и ее производных. - В кн.: Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы. Л., 1964, ст. 101-115.
13. Лапин И.П., Никитина З.С., Сытинский И.А. Влияние производных гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), защищающих от эндогенных судорожных соединений (кинуренин, хи-

- нолиновая кислота), на систему ГАМК головного мозга. - В сб.: Всесоюзный симпозиум "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты". Тарту, 1983, стр. 80-81.
14. Мехилане Л.С., Саарма М.М., Полевой Л.Г. Действие фенибута на некоторые функции памяти здоровых лиц. - В сб.: Всесоюзный симпозиум "Фенибут и замещенные аналоги гамма-аминомасляной кислоты и альфа-пирролидоны (клиника, фармакология, химия, производство)". - Рига: Олаине, 1981, стр. 44-45.
15. Мехилане Л.С., Васар В.Э., Васар Х.Р. Уточнение спектра клинического действия фенибута. - В сб.: Всесоюзный симпозиум "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты". Тарту, 1983, стр. 95-97.
16. Морозов И.С., Петров В.И., Тюренков И.Н. ГАМК-ергический компонент в механизме действия фенибута. - В кн.: Фармакология и клиника гамма-аминомасляной кислоты и ее аналогов. Волгоград, 1979, стр. 44-49.
17. Никитина З.С., Беляев Ю.Е., Полевой Л.Г., Сытинский И.А. Нейрохимическое и фармакологическое обоснование применения фенибута для купирования алкогольного абстинентного синдрома. - В сб.: Фенибут и замещенные гамма-аминомасляной кислоты и альфа-пирролидоны (химия, фармакология, клиника и производство): Тезисы докладов. - Рига: Олаине, 1981, стр. 45-46.
18. Новиков В.Е., Яснецов В.С. Фармакологическая коррекция травматического отека головного мозга. - Фармакол. и токсикол., 1984, № 1, стр. 34-37.
19. Осипова С.В., Ускова И.Б., Хаунина Р.А. Влияние гамма-аминомасляной кислоты и ее производных на устойчивость животных к гипоксии. - Бюлл. экспер. биол., 1968, № 1, стр. 72-76.
20. Пашкина Н.А., Звартау Э.Э. Некоторые психотропные эффекты препаратов фенибут и фенилпирролидон. - В кн.: Фармакология и клиника гамма-аминомасляной кислоты и ее аналогов. / Под ред. Г.В. Ковалева. Волгоград, 1979, стр. 63-66.
21. Ряго Л.К., Нурк А.М., Корнеев А.Я., Алликметс Л.Х.О связывании фенибута с бидукуллиннечувствительными рецепторами ГАМК в мозге крыс. - Бюлл. экспер. биол., 1982, № 11, стр. 58-59.

22. Ряго Л.К., Сарв Х.А., Алликметс Л.Х. Влияние многодневного введения фенибута и диазепама на рецепторы ГАМК и бензодиазепинов в мозге мышей. - Бюлл. exper. биол., 1983, № 12, стр. 49-50.
23. Ряго Л.К. Сравнительная фармакологическая характеристика производных гамма-аминомасляной кислоты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тарту, 1983.
24. Рыжов И.В. Экспериментальная терапия судорог, вызываемых метаболитами триптофана кинуренином и хинолиновой кислотой. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1983.
25. Такунов В.П. Влияние фенибута и гаммалона на моторно-вегетативные корреляты вестибулярных нарушений. - В кн.: Фармакология и клиника гамма-аминомасляной кислоты и ее аналогов. Волгоград, 1979, стр. 84-93.
26. Хаунина Р.А., Маслова М.И. Новый транквилизатор бетта-фенилгамма-аминомасляная кислота. - В сб.: Экспериментальные и клинические обоснования применения нейротропных средств. Л., 1963, стр. 112-113.
27. Хаунина Р.А. Зависимость между структурой и действием среди фенильных производных γ -аминомасляной кислоты. - Фармакол. и токсикол., 1968, № 2, стр. 202-205.
28. Хаунина Р.А., Осипова С.В., Ускова И.В. Влияние гамма-аминомасляной кислоты и ее производных на устойчивость животных к гипоксии. - Бюлл. exper. биол., 1968, № 1, стр. 72-76.
29. Хаунина Р.А. Участие серотонинергических процессов в действии фенигама. - Труды ИИ психоневрологического ин-та им. В.М. Бехтерева, 1970, т. 53, стр. 77-87.
30. Хаунина Р.А. Фенибут - новый транквилизирующий и седативный препарат. Новые лекарственные препараты. - Экспресс-информация, 1978, № 7, стр. 2-8.
31. Хаунина Р.А., Зобачева Ж.М. Фармакологическая активность фенильных производных гамма-аминомасляной кислоты и пирролидонов. - В сб.: Фенибут и замещенные гамма-аминомасляной кислоты и альфа-пирролидоны. Рига, Олайне, 1931, стр. 54-60.
32. Allikmets L.H., Rago L.K. The action of benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 on the effects of GABA-ergic drugs. - Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1983, vol. 324, p. 235-237.
33. Cutting D.A., Jordan C.C. - Scot. Med. J., 1980, vol. 25, p. 17-12.

34. Hill D.R., Bowery N.G. ^3H -Baclofen and ^3H -GABA bind to bicuculline-insensitive GABA_B sites in rat striatum. - Nature, 1981, vol. 290, p. 149-152.
35. Giurgea G. Differential experimental definition of nootropic drugs. - In: Symposium Clinical Significance of Nootropil. Moscow, 1976, p. 1-10.
36. Kleinrok Z., Cruczwar S.I., Kozicka M., Zarkowski A. Effect of combined GABA-ergic and dopaminergic stimulation on the action of some antiepileptic drugs in pentetrazol-induced convulsions. - Pol. J. Pharmacol. Pharm., 1981, vol. 33, p. 13-23.
37. Pinto O., Polikar M., Loustalot P. A review of clinical trials with lioresal. - In: Spasticity: A Topical Survey/Ed. Birkmayer W. Bern, Switzerland: Hans Huber Publishers, 1972, p. 192-204.
38. Terence C.F., Fromm G.H., Roussan M.S. Baclofen: its effect on seizure frequency. - Arch. Neurol., 1983, vol. 40, p. 28-29.

PLACE OF PHENIBUT AMONG PSYCHOTROPIC DRUGS

A.M. Žarkovsky, L.H. Allikmets, L.S. Mehilane
Tartu University

S u m m a r y

Various experimental and clinical data concerning the sedative and tranquillizing effects of phenibut are reviewed, and the compound is considered as a weak tranquillizer. The main clinical effectiveness of phenibut is connected to its antihypoxic and nootropic action in various groups of patients. Phenibut acts through GABA_B receptors.

ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦЕПТОРОВ ГАМК_В

Л.К. Ряго, А.М. Нурк, Х.А. Сарв

Кафедра фармакологии ТГУ

Недавно было доказано существование бихукуллиннечувствительных рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК_В) в ЦНС млекопитающих /5, 6/. Выяснилось, что антагонист рецепторов ГАМК - бихукуллин, а также некоторые аналоги ГАМК, такие как 3-аминопропансульфовая кислота и изогувацин, несмотря на то, что они эффективно связываются с рецепторами ГАМК в буферной среде, не содержащей одно- и двухвалентных катионов (бихукуллинчувствительные или ГАМК_А рецепторы), не связываются с рецепторами ГАМК_В. Оказалось, что селективным лигандом для рецепторов ГАМК_В является (-)баклофен (β -(4-хлор)-фенил-гамма-аминомасляная кислота), который практически не связывается с рецепторами ГАМК_А /7, 10/. Имеющиеся данные, которые приведены в табл. I, позволяют сравнить рецепторы ГАМК_А и ГАМК_В. Влиянием баклофена на ГАМК_В рецепторы можно объяснить тот факт, что действие баклофена на высвобождение нейромедиаторов (норадреналина, дофамина и серотонина и энкефалина) является бихукуллиннечувствительным /6, 13/. Предполагается, что (-)баклофен является селективным агонистом для субпопуляции рецепторов ГАМК, находящихся на нервных окончаниях и регулирующих высвобождение нейромедиаторов путем ингибирования этого процесса /6/.

Далее было показано, что многие биохимические и поведенческие эффекты баклофена и фенибуты, которые также селективно связываются именно с рецепторами ГАМК_В /3/, являются бихукуллиннечувствительными.

Таблица I

Некоторые характеристики ГАМК_А и ГАМК_В рецепторов

	ГАМК _А рецепторы	ГАМК _В рецепторы
1	2	3
Ионная среда	Ca ²⁺ /Mg ²⁺ независимый	Ca ²⁺ /Mg ²⁺ зависимый

Продолжение таблицы I

I	2	3
Обработка с тритон X-100	повышаются	понижаются
Агонисты		
мусцимол	активный	мало активный
3-АПС	активный	неактивный
баклофен	неактивный	активный
фенибут	неактивный	активный
Антагонисты		
бикукуллин	активный	неактивный
пикротоксин	активный (не конкурентный)	неактивный
Ионофор хлора	связан	не связан
Ионофор кальция	не связан	связан (?)

Баклофен и фенибут пропорционально повышению дозы повышали уровень дофаминовых метаболитов ДОФУК и ГВК в лимбических структурах и в стриатуме. Однако бикукуллин не антагонизировал эффекты этих веществ на метаболизм дофамина. Бикукуллин также не устранял такие поведенческие эффекты баклофена и фенибута как угнетение локомоторной активности, седация, антиагрессивное и анальгетическое действия /1, 2, 13, 14/. В свете этих данных можно предполагать, что рецепторы ГАМК_B играют важную роль в механизме действия β -фенильных производных ГАМК.

Методы исследования

В опытах использовали крыс-самцов линии Вистар массой 220-280 г. Мембранную фракцию для опытов получали следующим образом: разные структуры мозга гомогенизировали в 10 объемах 0,32 М растворе сахарозы с помощью гомогенизатора стекло-тефлон типа Potter - S (1000 об/мин., 8 вверх-вниз движений) и центрифугировали при 1000 г. К полученному супернатанту добавляли до 30 мл трис-НС1 буфера (рН = 7,3) и центрифугировали 30 мин. при 48000 г. Полученный осадок мыли еще 2 раза путем ресуспендирования и центрифугировали при 48000 г. Осадок оставляли на ночь при -20° С. Далее его вновь промыли путем ресуспендирования и центрифугирования еще 3 раза, а

затем оставляли при -20°C . Непосредственно перед опытом мембранную фракцию еще 3 раза промывали и после последнего центрифугирования осадок регомогенизировали в таком объеме трис-НС1 буфера, чтобы получить мембранную суспензию с концентрацией белка 0,15–0,25 мг. или 0,4–0,5 мг белка в мл. Реакционная смесь опытов связывания содержала: 0,8 мл мембранной суспензии белка, к которой добавляли изотопы (^3H -мусцимол 16 КИ/ммоль или ^3H -ГАМК 60 КИ/ммоль; фирма "Amerschham" Англия) в 100 мкл и исследуемые вещества в 100 мкл. Как правило, опыты связывания с рецепторами ГАМК_A проводились при 0°C в течение 10 мин. в буферной среде трис-НС1 (pH = 7,3), а опыты связывания с рецепторами ГАМК_B – при 20°C в течение 10 мин. в присутствии 2,5 мМ CaCl₂ и 50 мкМ (+) бичукуллина. Реакцию останавливали центрифугированием в полиэтиленовых микропробирах с помощью Microfuge-12 (фирма "Beckman" – США) при 10 000 г в течение 10 мин. Осадок промывали три раза по 1 мл холодным буфером, отрезали кончики микропробирок и переносили во флаконы со сцинтиллятором. Радиоактивность измеряли на счетчике IS-6800 фирмы "Бэкман". Белок определяли по методике /12/.

Результаты исследований

Анализ связывания ^3H -мусцимола в присутствии и отсутствии 2,5 мМ CaCl₂ показал, что при добавлении в инкубационной среде ионов кальция уменьшается число связывающих мест (C макс) ^3H -мусцимола, но при этом не изменяется константа диссоциации (K_D). Следует отметить, что при 20°C добавление ионов кальция дает более выраженный эффект, т.е. плотность рецепторов понижается больше, чем при 0°C . (Таблица 2).

Таблица 2

Характеристика связывания (результаты анализа Скэтчарда) ^3H -мусцимола в присутствии и отсутствии в инкубационной среде 2,5 мМ CaCl₂ в стриатуме крыс

- Ca ²⁺	+Ca ²⁺
При 0°C	
C _{макс} = 860 фмоль/мг	C _{макс} = 760 фмоль/мг
K _D = 7,3 нМ	K _D = 7,4 нМ
C _{макс} = 870 фмоль/мг	C _{макс} = 610 фмоль/мг
K _D = 9,5 нМ	K _D = 10 нМ

Интересно отметить, что в присутствии ионов кальция ГАМК, а также бикикуллин и (\pm)бк лофен вытесняют ^3H -мусцимола в меньшей степени, чем без добавления ионов кальция (табл. 3). Эти наши данные, в полном согласии с таковыми других авторов [9], показывают, что при добавлении ионов кальция понижается специфическое связывание ^3H -мусцимола и уменьшается вытеснение ^3H -мусцимола баклофеном. Чтобы установить возможность метить ^3H -мусцимолем рецепторы ГАМК_B, нами проводились сравнительные опыты, где инкубацию проводили в условиях, характерных для связывания с рецепторами ГАМК_A (10 мин. при 0° С в трис-НСI буфере) и ГАМК_B (10 мин. при 20° С с добавлением 2,5 мМ Са²⁺).

Таблица 3

Ингибирование связывания ^3H -мусцимола (5нМ) с мембранами стриатума крыс в присутствии и отсутствии 2,5 мМ Са²⁺, (\pm) бикикуллином, (\pm) баклофеном и гамма-аминомасляной кислотой: Специфическое связывание в присутствии кальция составляло 71 %, а без добавления кальция - 82 %

Вещество, концентрация в мкМ	Специфическое связывание в фентомолях на мкг белка		Падение связывания в %
	-Са ²⁺ при 0° С	+Са ²⁺ при 20° С	
ГАМК 50	246	167	32
(\pm) бикикуллин 50	215	151	30
(\pm) баклофен 50	114	54	53

Выяснилось, что ГАМК_A и (\pm) бикикуллин, а особенно (\pm) баклофен ингибируют связывание ^3H -мусцимола значительно слабее в инкубационных условиях, характерных для ГАМК_B рецепторов (табл. 3). Таким образом, можно предполагать, что места связывания мусцимола в присутствии ионов кальция не соответствуют местам связывания с рецепторами ГАМК_B.

Далее нами было изучено, как влияет бикикуллин на связывание ^3H -ГАМК при 20° С в присутствии ионов кальция. Согласно результатам анализа Скэтчарда, в присутствии ионов кальция обнаруживается два места связывания, одно из которых обладает высоким, другое - низким аффинитетом. Добавле-

ние к инкубационной среде 50 мкМ (\pm) бикикуллина резко понижало число мест с низким аффинитетом, но не изменяло плотности рецепторов и константы диссоциации (K_D) мест с высоким аффинитетом. Константа диссоциации мест связывания с низким аффинитетом при этом несколько возрастала (табл. 4).

Таблица 4

Результаты анализа Скэтчарда связывания 3H -ГАМК с мембранами стриатума крыс в присутствии и отсутствии в инкубационной среде 50 мкМ (+) бикикуллина. Обе инкубационные среды содержали 2,5 мМ $CaCl_2$, инкубацию проводили в течение 10 мин. при 20° С

Высокоаффинные места	Низкоаффинные места
Без добавления (+) бикикуллина	
$C_{\text{макс}} = 46$ пмоль/г	231 пмоль/г
$K_D = 33$ нМ	181 нМ
С добавлением (+) бикикуллина	
$C_{\text{макс}} = 43$ пмоль/г	77 пмоль/г
$K_D = 35$ нМ	284 нМ

Результаты этих опытов показывают, что при добавлении к инкубационной среде ионов кальция низкоаффинные места связывания 3H -ГАМК остаются бикикуллинчувствительными, в то время как высокоаффинные места оказываются бикикуллиннечувствительными. Чтобы подавить бикикуллинчувствительный компонент связывания 3H -ГАМК в присутствии ионов кальция, мы в дальнейших своих опытах при изучении рецепторов ГАМК_B как правило добавляли 50 мкМ бикикуллина к инкубационной среде. Далее нами сравнительно исследовалось распределение рецепторов ГАМК_A и ГАМК_B в четырех структурах мозга крысы: 1) стриатум (передняя часть), 2) лимбические структуры (обонятельные бугорки, септум), 3) фронтальная кора и 4) мозжечок (целиком). Оказалось, что число рецепторов ГАМК_A в разных структурах следующее: фронтальная кора > лимбические структуры > мозжечок > стриатум, а рецепторов ГАМК_B: фронтальная кора > стриатум > мозжечок > лимбические структуры. Однако более информативным показателем служит процент количества рецепторов ГАМК_B от

количества рецепторов ГАМК_А.

Судя по этим показателям, выясняется, что от общего количества рецепторов ГАМК_А рецепторы ГАМК_В обнаруживаются в большем количестве в стриатуме, а меньше всего - в лимбических структурах (табл. 5). Таким образом, стриатум является структурой выбора для исследования рецепторов ГАМК_В.

Таблица 5

Сравнительное связывание ³H-ГАМК (10 нМ) в разных структурах мозга крысы с рецепторами ГАМК_А и ГАМК_В при добавлении 10 мкМ ГАМК

Структура мозга крысы	Связывание в фенто- молях на мг белка		% ГАМК _В от ГАМК _А
	ГАМК _А	ГАМК _В	
Фронтальная кора	223	63	28
Лимбические структуры	133	20	15
Мозжечок	93	35	38
Стриатум	86	57	66

В свете предположения о том, что рецепторы ГАМК_В расположены в ЦНС на моноаминергических окончаниях, нами проводились опыты с предварительным внутрижелудочковым введением 6-оксидофамина (6-ОДА: 150 мкг). На 9 день после введения 6-ОДА или растворителя без 6-ОДА в том же объеме животных декапитировали и исследовали связывание с ГАМК_А, ГАМК_В и бензодиазепиновыми рецепторами в стриатуме. Оказалось, что связывание с рецепторами ГАМК_В заметно понижалось, в то время как связывание с ГАМК_А и бензодиазепиновыми рецепторами незначительно увеличивалось (табл. 6).

Эти данные подтверждают гипотезу о пресинаптической локализации рецепторов ГАМК_В, а также указывают на возможность того, что эта субпопуляция рецепторов ГАМК морфологически не связана с бензодиазепиновыми рецепторами.

Таблица 6

Связывание ^3H -ГАМК (15 нМ) и ^3H -флунизепам (0,6 нМ) с мембранами стриатума мозга крысы после предварительного (9 дней) введения 6-оксидофамин (150 мкМ). Специфическое связывание составляло при исследовании рецепторов ГАМК_A 53 % (ГАМК 10 мкМ), при ГАМК_B - 35 % ((-)баклофен 100 мкМ), а при исследовании бензодиазепиновых (БД) рецепторов - 92 % (диазепам 50 нМ)

Тип рецептора	Связывание меченного лиганда в фемтомолях на мг белка	
	Контроль	6-оксидофамин
ГАМК _B	198	12
ГАМК _A	299	375
БД	356	423

Обсуждение результатов

На основе проведенных опытов можно предполагать, что субпопуляция рецепторов ГАМК_B выявляется только при присутствии ионов кальция. При наличии ионов кальция в инкубационной среде уменьшается число связывающих мест ^3H -мусцимола, особенно при температуре 20° С. При исследовании ингибирования связывания ^3H -ГАМК в присутствии и отсутствии ионов кальция гамма-аминомасляной кислотой и бикикуллином выясняется, что в присутствии ионов кальция ГАМК и бикикуллин одинаково в малой степени ингибируют связывание ^3H -ГАМК. Таким образом, бикикуллин в присутствии ионов кальция не связывается с рецепторами ГАМК хуже, чем сама ГАМК. В присутствии ионов кальция анализ Скэтчарда показывает наличие двух мест связывания, одно из которых является низко-, а другое - высокоаффинным. Однако в литературе имеются данные, согласно которым ^3H -ГАМК связывается в присутствии ионов кальция только с одним типом рецепторов, т.е. при анализе Скэтчарда обнаруживается одно место связывания /8/. Эти различия могут быть объяснены использованием неодинаковых методологических подходов (белковый субстрат опытов связывания, математическая обработка данных и т.д.) в этой и других работах /7, 8/. Добавление к инкубационной среде 50 мкМ (+)бикикуллина резко понижает число низкоаффинных мест связыва-

ния, но практически не изменяет числа высокоаффинных мест. Наверняка в присутствии ионов кальция высокоаффинные места связывания являются бифукуллинечувствительными, а низкоаффинные — бифукуллинчувствительными. Суммируя выше изложенное, можно предположить, что в присутствии ионов кальция несколько уменьшается число ГАМК_A рецепторов, но они сохраняют целостность и работоспособность. Однако только в присутствии ионов кальция выявляется субпопуляция рецепторов ГАМК, которые являются относительно бифукуллинечувствительными (до концентрации 50 мкМ бифукулина) и селективным агонистом для которых является (-)баклофен.

Рецепторы ГАМК_B, вероятно, частично локализованы на катехоламинергических нервных окончаниях, так как предварительное внутривенное введение 6-оксидофамина резко понижало число рецепторов ГАМК_B, но количество рецепторов ГАМК_A и бензодиазепиновых рецепторов, напротив, даже несколько повышалось. Очевидно рецепторы ГАМК_B не связаны морфологически с бензодиазепиновыми рецепторами. Это предположение подтверждается и данными, согласно которым рецепторы ГАМК_B не связаны с ионофором хлора /15/. Однако имеются сведения, что "in vivo" взаимодействие ГАМК_B агонистов с бензодиазепиновыми рецепторами более сложное — некоторые их эффекты устраняются, а другие, наоборот, потенцируются введением антагониста бензодиазепиновых рецепторов Ro 15-1788 /4/.

Многочисленными работами показано, что рецепторы ГАМК_B распределены не только в ЦНС, но и во многих периферических органах, таких как гладкие мышцы кишечника, кровеносные сосуды и семенной проток, предсердие и т.д. /7, 11, 16, 17/. В этих органах активация рецепторов ГАМК_B приводит к уменьшению стимулированного высвобождения медиатора и угнетает тем самым постсинаптический ответ. В ЦНС, согласно нашим данным, наибольшая плотность ГАМК_B рецепторов наблюдается в стриатуме и в мозжечке. Так как предварительное введение 6-оксидофамина резко понижало связывание (-)баклофена с рецепторами ГАМК_B в стриатуме, можно предположить, что в этой структуре большинство рецепторов ГАМК_B находятся на катехоламинергических окончаниях. Учитывая то, что мозжечок содержит относительно мало моноаминергических окончаний, не исключена также истинно постсинаптическая локализация рецепторов ГАМК_B. Подтверждением постсинаптической локализации рецепторов ГАМК_B служит и тот факт, что молекулярный слой мозжечка не содержит аксо-аксональных синапсов, однако содержит много рецепторов ГАМК_B /18/.

Следует отметить, что рецепторы ГАМК_B, несмотря на некоторые методологические трудности, можно исследовать с помощью ³H-ГАМК. ³H-мусцимол можно считать селективным лигандом для рецепторов ГАМК_A.

В заключение необходимо подчеркнуть, что несмотря на успехи, достигнутые в исследовании рецепторов ГАМК_B, неясной остается связь этих рецепторов с ионофором кальция, наличие специфических антагонистов и их физиологическое значение, что требует дальнейших исследований.

Литература

1. Алликметс Л.Х., Ряго Л.К., Нурк А.М. Влияние блокатора ГАМК-рецепторов бихукулина на эффекты фенибута и диазепама. - Бюлл. exper. биол., 1982, № 5, стр. 65-66.
2. Ряго Л.К., Жарковский А.М. Влияние антагонистов ГАМК-ергической и опиатной системы на эффекты фенибута. - Учен. зап./Тартуский гос. ун-т. Тарту, 1982, вып. 600, стр. 50-56.
3. Ряго Л.К., Нурк А.М., Корнеев А.Я., Алликметс Л.Х. О связывании фенибута с бихукуллиннечувствительными рецепторами ГАМК в мозге крыс. - Бюлл. exper. биол., 1982, № II, стр. 58-59.
4. Allikmets L.H., Rõgo L.K. The action of benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 on the effects of GABA-ergic drugs. - Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1983, vol. 324, p. 235-237.
5. Bowerly N.G., Doble A., Hill D.R., Hudson A.L., Turnbull M.J. GABA facilitates or inhibits the evoked release of ³H-noradrenaline from rat cerebellar cortex slices by an action at separate receptors. - Brit. J. Pharmacol., 1980, a, vol. 70, p. 77.
6. Bowerly N.G., Hill D.R., Hudson A.L., Doble A., Middlemiss D.N., Shaw J., Turbull M. (-)Baclofen decreases neurotransmitter release in mammalian CNS by an action at a novel GABA receptor. - Nature, 1980, b, vol. 283, p. 92-94.
7. Bowerly N.G., Hill D.R., Hudson A.L. ³H-GABA and ³H-baclofen are ligands for the same bicuculline-insensi-

- tive site on mammalian CNS synaptic membranes. - Brit. J. Pharmacol., 1981, vol. 74, p. 222-223.
8. Bowerly N.G., Hill D.R., Hudson A.L. Characteristics of GABA_B receptor binding sites on rat whole brain synaptic membranes. - Brit. J. Pharmacol., 1983, vol. 78, p. 191-206.
 9. Corda M.G., Guidotti A. Modulation of GABA receptor binding by Ca²⁺. - J. Neurochem., 1983, vol. 41, N 1, p. 277-280.
 10. Hill D.R., Bowerly N.G. ³H-baclofen and ³H-GABA bind to bicuculline insensitive GABA_B sites in rat brain. - Nature, 1981, vol. 290, p. 149-152.
 11. Kaplita P.V., Waters D.A., Triggle D.J. -Aminobutyric acid action in guinea-pig ileal myenteric plexus. - Europ. J. Pharmac., 1982, vol. 79, p. 43-51.
 12. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin reagent. - J. Biol. Chem., 1951, vol. 193, p. 265-275.
 13. Rágo L.K., Zarkovsky A.M. Bicuculline insensitive effect of baclofen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1983, vol. 322, p. 166-169.
 14. Sawynok J., LaBella F.S. GABA and baclofen potentiate K⁺ evoked release of methionine-enkephalin from rat striatal slices. - Europ. J. Pharmacol., 1981, vol. 70, p. 103-110.
 15. Simmonds M.A. Multiple GABA receptors and associated regulatory sites. - Trends in Neurosciences, 1983, vol. 6, N 7, p. 279-281.
 16. Starke K., Weitzell R. -Aminobutyric acid and post-ganglionic sympathetic transmission in the pulmonary artery of the rabbit. - J. Auton. Pharmac., 1980, vol. 1, p. 45-51.
 17. Stone T.W. Effect of 4-aminopyridine on the isolated vas deferens and its effects on the inhibitory properties of adenosine, morphine, noradrenaline and -aminobutyric acid. - Brit. J. Pharmac., 1981, vol. 73, p. 791-796.
 18. Wilkin G.P., Hudson A.L., Hill D.R., Bowerly N.G. Autoradiographic localisation of GABA_B receptors in rat cerebellum. - Nature, 1981, vol. 285, N 2, p. 584-587.

CHARACTERIZATION OF GABA_B RECEPTORS

L.K. Rägo, A.M. Nurk, H.A. Sarv
Tartu University

S u m m a r y

Crude membrane fraction of different rat brain structures was prepared to study GABA_B receptors.

Experiment I. In the presence of Ca²⁺ ions the number of ³H-muscimol binding sites decreased 12-30 %. In the same experimental situation the inhibition of ³H-muscimol binding by 50 uM GABA, 50 uM (+)bicuculline and 50 uM (+)baclofen was decreased too, the decrease being more pronounced at the incubation temperature of +20 °C compared to 0 °C.

Experiment II. In the presence of Ca²⁺ ions and with the incubation at +20 °C the Scatchard analysis of ³H-GABA binding revealed low and high-affinity binding sites. The addition of 50 uM (+)bicuculline decreased the number of low affinity sites only.

Experiment III. The relative number of GABA_A and GABA_B binding sites in different rat brain structures was compared. The number of GABA_B sites is the highest in striatum, the lowest in limbic structures.

Experiment IV. Pretreatment with 6-OHDA decreased GABA_B sites and increased GABA_A and benzodiazepine sites in striatum. The possible physiological role of GABA_B receptors is discussed.

ВЛИЯНИЕ ФЕНИБУТА НА ГАМК-БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫЙ РЕЦЕПТОРНЫЙ КОМПЛЕКС

Л.К. Ряго, А.М. Нурк, Л.Х. Алликуметс

Кафедра фармакологии ТГУ,
Институт общей и молекулярной патологии

Фенибут (β -фенил-ГАМК) является своеобразным транквилизатором, клинический спектр которого во многом отличается от транквилизаторов бензодиазепинового ряда. В последнее время на основе клинических исследований выдвинуто предположение называть фенибут либо ноотропным транквилизатором либо ноотропом /3/. Так как к настоящему времени имеется большое количество доказательств о том, что транквилизирующий эффект транквилизаторов бензодиазепинового ряда осуществляется через их влияние на ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс /10/, то целью наших исследований было выяснить роль ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса в механизме действия фенибута.

Ранее в опытах "in vitro", нами было показано, что фенибут практически не влияет на бичукуллинчувствительные (ГАМК_A) рецепторы ГАМК, но способен оказывать влияние на кальций зависимые бичукуллиннечувствительные (ГАМК_B) рецепторы ГАМК /5/. Эти данные подтверждались и в опытах "in vivo", где выяснено, что в отличие от диазепам бичукуллин не устраняет поведенческие эффекты фенибута /1, 4/.

Так как селективным лигандом для рецепторов ГАМК_B является (-)баклофен /9/, то нами изучалось сравнительное влияние (-)баклофена и фенибута на связывание бензодиазепинов. В литературе имеются данные о том, что агонисты рецепторов ГАМК_A потенцируют связывание бензодиазепинов /7, 8/. В наших опытах максимальное стимулирующее действие на связывание бензодиазепинов было достигнуто использованием 1 мкМ мусцимола. Фенибут до 250 мкМ слабо потенцировал связывание бензодиазепинов (табл. I). Стимулирующее действие (-)баклофена на связывание ³H-флунизазепам можно объяснить тем, что стереоизомеры баклофена в высоких концентрациях (IC₅₀ = 50 мкМ) способны неизбирательно связываться с рецепторами ГАМК_A /11/.

Таблица 1

Стимулирование связывания ^3H -флунизепема (0,65 нМ) с мембранами фронтальной коры мозга крысы. Инкубация проводилась при 0° С в течение 60 мин.

Изучаемое вещество, концентрация в мкМ	Специфическое связывание в фмоль/мг белка	%
Контроль: трис-НСI 0,1 мл	843	100
Мусцимол I	1197	142
(-)Баклофен 250	974	116
(±)Фенибут 250	821	97

Таблица 2

Влияние хронического введения фенибута (100 мг/кг два раза в день) и пирацетама (250 и 750 мг/кг два раза в день) на характеристики связывания переднего мозга мышей 24 и 48 час. после отмены

Вещество, мг/кг	Время после отмены в часах	Характеристика связывания ^3H -мусцимола	
		К _Д (нМ)	С _{макс} (фмоль/кг)
Контроль: физиол. р-р.	-	6,8	745
Фенибут 100	24	6,4	1110
	48	6,6	1560
Пирацетам 2500	24	6,5	760
	48	6,4	715
Пирацетам 750	24	6,8	810
	48	6,7	957

Судя по клиническим исследованиям, эффекты фенибута в определенной степени напоминают таковые ноотропов /3/. Поэтому для сравнения нами исследовалось влияние субхронического (8 дней) введения фенибута и пирацетама на бензодиазепиновые и ГАМК рецепторы. На основе полученных данных можно утверждать, что после отмены субхронического введения фенибута и высоких доз пирацетама (два раза по 750 мг/кг в день) повышается число рецепторов ($S_{\text{макс}}$) ГАМК_A и бензодиазепинов, в то время как константы диссоциации (K_D) практически не изменяются (табл. 2, 3). Таким образом, субхроническое введение фенибута и пирацетама одинаково влияет на ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс, несмотря на то, что фенибут влияет только на рецепторы ГАМК_B, а пирацетам вообще не влияет на рецепторы ГАМК "in vitro" /6/. После отмены субхронического введения фенибута исследовалось возможное возникновение перекрестной толерантности к эффектам (\pm) баклофена "in vivo" и связывание с рецепторами ГАМК_B "in vitro". Угнетающее действие баклофена на моторику после отмены субхронического введения фенибута ослабляется, особенно выраженным этот эффект становится спустя 48 час. после отмены (табл. 4). Так, после субхронического введения фенибута возникает перекрестная толерантность к эффектам баклофена. Изучение ингибирования связывания ³H-ГАМК с рецепторами ГАМК_B (-)баклофеном после отмены многодневного введения фенибута показывает, что связывание специфического лиганда рецепторов ГАМК_B снижается (табл. 5). Эти данные подтверждались и при анализе Скэтчарда, где было установлено, что число высокоаффинных мест связывания ³H-ГАМК в присутствии ионов кальция и 50 мкМ (+)бикукуллина понижается, а число высокоаффинных мест повышается после отмены субхронического применения фенибута (табл. 6). В наших предыдущих опытах было показано, что в присутствии ионов кальция и бикукуллина только высокоаффинные места связывания отражают рецепторы ГАМК_B, а низкоаффинные места могут отражать в какой-то степени рецепторы ГАМК_A (Л.К. Ряго и соавт., в том же сборнике). Интересно отметить, что понижение связывания с рецепторами ГАМК_B после отмены фенибута полностью коррелируется с возникновением перекрестной толерантности к эффектам баклофена.

Суммируя полученные данные, можно предположить, что фенибут при повторном введении способен оказывать влияние на ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс. Это влияние во многом напоминает таковое ноотропного средства пирацетама.

Таблица 3

Влияние субхронического введения фенибута (100 мг/кг два раза в день, 8 дней) и пирацетама (250 и 750 мг/кг два раза в день, 8 дней) на характеристики связывания ^3H -флунизерапеама с мембранами переднего мозга мышей 24 и 48 час. после отмены

Вещество, доза мг/кг	Время после отмены в часах	Анализ связывания ^3H -флунизерапеама	
		K_D (нМ)	$C_{\text{макс}}$ (фмоль/мг)
Контроль: физиол. р.-р.	-	1,9	860
Фенибут 100	24	2,1	1280
	48	2,0	1330
Пирацетам 250	24	1,6	840
	48	1,8	810
Пирацетам 750	24	2,0	1290
	48	1,8	1360

Таблица 4

Влияние (\pm) баклофена (3 мг/кг) на локомоторную активность мышей после отмены субхронического введения фенибута (два раза по 100 мг/кг в день, 8 дней)

Подопытная группа	Время отмены в часах	Локомоторная активность, %
Контроль: хрон. физ. раствор	-	100
Баклофен + контроль	-	33 \pm 8
Баклофен	24	58 \pm 9
Баклофен	48	81 \pm 12 ^x

x - $p < 0,05$ по сравнению с баклофен + контроль.

Таблица 5

Ингибирование связывания ^3H -ГАМК с рецепторами ГАМК_B в переднем мозге мышей после отмены (24 и 48 час.) субхронического введения фенибута (-)баклофеном

Концентрация (-)баклофена в мкМ	Связывание ^3H -ГАМК, фмоль/мг белка		
	Контроль	Фенибут 24	Фенибут 48
500	68	56	50
10	56	51	47
1	48	42	36
0,5	44	31	8

Таблица 6

Влияние отмены субхронического введения фенибута (100 мг/кг два раза в день) на связывание ^3H -ГАМК с рецепторами ГАМК_B в переднем мозге мышей. (Данные анализа Скэтчарда). Использовали 10 нМ ^3H -ГАМК и меченый ГАМК от 12,5 нМ до 10 мкМ

Подопытная группа, срок отмены в час.	Анализ связывания ^3H -ГАМК с рецепторами ГАМК _B			
	Высокоаффинные места		Низкоаффинные места	
	$S_{\text{макс}}$	K_D	$S_{\text{макс}}$	K_D
Контроль	46 фмоль/мг	34 нМ	65 фмоль/мг	283
Фенибут 24	38 фмоль/мг	35 нМ	80 фмоль/мг	278
Фенибут 48	34 фмоль/мг	34 нМ	90 фмоль/мг	279

Влияние фенибута на ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс вероятно не осуществляется через рецепторы ГАМК_A, а скорее через его влияние на рецепторы ГАМК_B. На основе проведенных опытов можно выдвинуть гипотезу о противоположной роли рецепторов ГАМК_B по сравнению с рецепторами ГАМК_A в регуляции функционального состояния ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса, т.е. понижение активности рецепторов ГАМК_B приводит к повышению активности рецепторов ГАМК_A и бензодиазепинов. Несмотря на то, что существуют некоторые косвенные данные о том, что рецепторы ГАМК_B не связаны с бензодиазепиновыми рецепторами морфологически, а скорее функционально/2/, вопрос о связи ГАМК_B и бензодиазепиновых рецепторов остается открытым.

Литература

1. Алликметс Л.Х., Ряго Л.К., Нурк А.М. Влияние блокатора ГАМК-рецепторов бикикуллина на эффекты фенибута и диазепамы. - Булл. exper. биол., 1982, № 5, стр. 65-66.
2. Алликметс Л.Х., Ряго Л.К. Участие разных нейромедиаторных систем в механизме действия производных ГАМК. - В сб.: Всесоюзный симпозиум "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты". Тарту, 1983, стр. 7-8.
3. Мехилане Л.С., Васар В.Э., Васар Х.Р. Уточнение спектра клинического действия фенибута. - В сб.: Всесоюзный симпозиум "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты". Тарту, 1983, стр. 95-97.
4. Ряго Л.К., Жарковский А.М. Влияние антагонистов ГАМК-сигналической и опийной системы на эффекты фенибута. - Учен. зап./Тартуский гос. ун-т. Тарту, 1982, вып. 600, стр. 50-56.
5. Ряго Л.К., Нурк А.М., Корнеев А.Я., Алликметс Л.Х. О связывании фенибута с бикикуллиннечувствительными рецепторами ГАМК в мозге крыс. - Булл. exper. биол., 1982, № II, с. 58-59.
6. Ряго Л.К. Сравнительная фармакологическая характеристика производных гамма-аминомасляной кислоты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тарту, 1983.

7. Chin T.H., Rosenberg H.C. GABA receptor-mediated modulation of ^3H -diazepam binding in rat cortex. - Eur. J. Pharmacol., 1979, vol. 56, p. 337-345.
8. Gallager D.W., Thomas J.W., Tallman J.F. Effect of GABA-ergic drugs on benzodiazepine binding site sensitivity in rat cerebral cortex. - Biochem. Pharmacol., 1978, vol. 27, p. 2745-2749.
9. Hill D.R., Bowery N.G. ^3H -baclofen and ^3H -GABA bind to bicuculline insensitive GABA_B sites in rat brain. - Nature, 1981, vol. 290, p. 149-152.
10. Skolnick P., Paul S.M. The mechanism of action of the benzodiazepines. - Med. Res. Rev., 1981, vol. 1, p. 3-22.
11. Waddington J.L., Cross A.J. Baclofen and muscimol: behavioural and neurochemical sequelae of unilateral intranigral administration and effects on ^3H -GABA receptor binding. - Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1979, vol. 306, p. 275-280.

EFFECT OF PHENIBUT ON GABA-BENZODIAZEPINE
COMPLEX

L.K. Rāgo, A.M. Nurk, L.H. Allikmets
Tartu University

S u m m a r y

The effect of phenibut on GABA-benzodiazepine complex was studied. The stimulation of ^3H -flunitrazepam binding by phenibut up to the concentration of $250\ \mu\text{M}$ was not observed. The stimulation by (-)baclofen in the same concentration was weak. Subchronic phenibut (100 mg/kg twice daily) caused an increase in the number of GABA_A and benzodiazepine binding sites without changes in K_D . 24 h and 48 h after the last administration of phenibut the motor depressant effect of (+)baclofen was decreased suggesting the development of tolerance of GABA_B receptors. In binding studies the decrease in the number of high-affinity GABA_B sites was obvious, whereas the number of low-affinity sites increased. It is concluded, that the effect of phenibut on GABA-benzodiazepine complex is indirect through GABA_B receptors. A hypothesis of the functional antagonism of GABA_A and GABA_B receptors in the regulation of GABA-benzodiazepine complex is postulated.

ФЕНИБУТ И БАКЛОФЕН КАК АНТАГОНИСТЫ ФЕНИЛЭТИЛАМИНА

И.П. Лапин

Лаборатория психофармакологии Ленинградского
научно-исследовательского психоневроло-
гического института им. В.М. Бехтерева

Фармакологическая активность транквилизатора фенибута (ФБ) может быть связана с его влиянием на обмен и эффекты не только гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), но и фенилалкиламинов, в частности β -фенилэтиламина (ФЭА), который является фрагментом структуры ФБ /4/. Взаимодействие ФБ и ФЭА привлекло особенное внимание и избрано задачей настоящей работы потому, что ФЭА придает важное значение в патогенезе шизофрении /см. 5, 7, 14/ и маниакально-депрессивного психоза /8/. У больных шизофренией находят повышенные концентрации ФЭА в ликворе, крови и моче, у больных с эндогенной депрессией - снижение, а у больных в маниакальной фазе - повышение экскреции ФЭА с мочой. На мышах при системном введении ФЭА вызывает разные формы двигательного возбуждения, локомоторного, стереотипного и др., зависящего, кроме дозы, от фазы действия ФЭА /2, 7/. Локомоторное возбуждение сходно с вызываемым фенамином. Оно по-разному выражено у сгруппированных и изолированных мышей, потенцируется ингибитором моноаминоксидазы /13/. Описано и торможение локомоции под влиянием ФЭА: на мышах во вторую фазу действия после системного введения /7/ и на крысах после введения ФЭА в желудочек мозга /11/. На крысах ФЭА в отличие от фенамина не вызывал возбуждения локомоции /13/. Возбуждающие эффекты ФЭА связаны как со стимуляцией собственных ФЭА-рецепторов, так и центральных дофаминергических и норадренергических нейронов /12/. После предварительных опытов нами для исследования ФБ и баклофена (хлор-ФБ, лиоресал, БАК) избраны 3 эффекта ФЭА: изменение ориентировочной локомоции, торможение и возбуждение, судороги при введении в желудочки мозга (вжел), изменение ректальной температуры, понижение и повышение. О судорожном эффекте ФЭА упоминаний в литературе мы не нашли.

Методика

Опыты выполнены на мышах-самцах альбиносах SHR массой 16-18 г из питомника Рапшолово в зимние и весенние месяцы. В группах было 8-10 мышей. Ориентировочную двигательную активность регистрировали в металлических коробках размером 20x15x10 см в течение первых 2-х мин. нахождения мыши в коробке по количеству пересеченных линий, начерченных на дне (локомоция), и по количеству вставаний на задние конечности (вертикальный компонент ориентировочной двигательной активности). Оба показателя подсчитывали с помощью механического счетчика. Торможение локомоции после п/к введения ФЭА регистрировали через 15 мин. после его введения. Повышение двигательной активности после в/б введения ФЭА регистрировали через 2 мин. после его введения. Оба интервала были найдены в предварительных опытах как оптимальные. В табл. I представлены цифры, характеризующие только локомоцию, потому что значимых различий в интенсивности вставаний не наблюдалось, за несколькими исключениями, отмеченными в табл. 2. Судороги наблюдали после введения ФЭА бодрствующим мышам с помощью полуавтоматического аппарата, использовавшегося во многих работах нашей лаборатории /15/. Животные находились в коробках размером 20x15x10 см группами по 5 особей. Длительность наблюдения - 40 мин. Регистрировали 3 показателя судорог: количество животных с генерализованными клоническими судорогами в группе, летальность, латентный период судорог. Тонической экстензии, которая отмечена при действии всех испытанных нами конвульсантов, не отмечалось.

Таблица I

Влияние фенибута, баклофена, диазепамы и галоперидола на изменения ориентировочной локомоции, вызванные фенилэтиламином

1-ое введение, в/б	Препараты мг/кг	2-ое введение, п/к	мг/кг	Локомоция Средние+ стандартные ошибки
1	2	3	4	5
СЕДАТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ФЭА				
Вода	-	Вода	-	15,8±1,3
Вода	-	ФЭА	25	8,0±1,3...
Фенибут	50	Вода	-	13,2±1,8
Фенибут	50	ФЭА	25	10,7±3,6 §

Продолжение таблицы I

I	2	3	4	5
Фенибут	100	Вода	-	11,7+3,2
Фенибут	100	ФЭА	25	23,5+3,0 ⁺⁺⁺
Баклофен	2,5	Вода	-	14,9+2,5
Баклофен	2,5	ФЭА	25	22,0+6,2 §
Баклофен	5,0	Вода	-	11,1+2,1
Баклофен	5,0	ФЭА	25	21,1+5,0 §
Вода	-	Вода	-	20,1+1,3
Диазепам	1,0	Вода	-	16,4+3,1
Диазепам	2,0	Вода	-	12,7+3,6
Вода	-	ФЭА	25	8,1+1,2 ^{...}
Диазепам	1,0	ФЭА	25	13,5+3,2
Диазепам	2,0	ФЭА	25	15,7+4,3
Галоперидол	0,1	Вода	-	8,3+2,5 ^{..}
Галоперидол	0,1	ФЭА	25	10,1+1,5

СТИМУЛИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ФЭА

Вода	-	Вода	-	6,8+1,2
Вода	-	ФЭА	50	49,1+9,7 ^{...}
Фенибут	50	Вода	-	11,1+2,2
Фенибут	50	ФЭА	50	36,5+7,2
Фенибут	100	Вода	-	9,5+4,0
Фенибут	100	ФЭА	50	14,0+2,0 ⁺⁺
Баклофен	2,5	Вода	-	15,6+2,4
Баклофен	2,5	ФЭА	50	26,8+6,3 ⁺⁺
Вода	-	Вода	-	10,7+2,2
Вода	-	ФЭА	50	40,6+11,0 ^{...}
Галоперидол	0,1	Вода	-	4,0+1,2 ^{..}
Галоперидол	0,1	ФЭА	50	14,2+4,0 ⁺⁺
Диазепам	2,0	Вода	-	5,5+1,7
Диазепам	2,0	ФЭА	50	42,1+8,6
Диазепам	4,0	Вода	-	13,5+3,8
Диазепам	4,0	ФЭА	50	33,4+5,6

Различие с контролем (вода+вода): ^{..} $p < 0,02$, ^{...} $p < 0,01$

Различие с ФЭА (вода+ФЭА): ⁺⁺ $p < 0,02$, ⁺⁺⁺ $p < 0,01$

§ - достоверно ($p < 0,05$) различие с группой "вода+ФЭА" по уменьшению торможения вертикального компонента ориентировочной реакции

В табл. 2 включен только первый показатель, так как в двух других значимых различий с контролем не было. Ректальную температуру измеряли электротермометром до введения препаратов и через 15, 30, 45 и 60 мин. после. Наиболее информативным показателем оказался термический индекс: сумма отклонений температуры от исходной через 15 и 30 мин. Все препараты вводили за 15 или 30 мин. до ФЭА. Достоверность различий между группами оценивали по Т-тесту Стьюдента и по таблицам Генеса /3/.

Результаты исследований

Предварительное введение ФБ в дозах 50 и 100 мг/кг, не влиявших на локомоцию в контроле, уменьшало как седативный, так и стимулирующий эффект ФЭА (табл. 1). Действие БАК было несколько слабее. Галоперидол в дозе 0,1 мг/кг, которая в большинстве опытов тормозила локомоцию в контроле, предупреждал только возбуждение (табл. 1). Меньшие дозы оказывали непостоянное действие. Диазепам в дозах 1, 2 и 4 мг/кг, эффективных во многих параллельно поставленных тестах, например, по антагонизму с коразолом, тиосемикрабазидом, конфликтной ситуации, не влиял на локомоторные эффекты ФЭА.

Клонические судороги, вызванные введением ФЭА в желудочки мозга, уменьшали ФБ, БАК и диазепам. Галоперидол даже в больших дозах 0,5 и 1 мг/кг, которые превышали в 5-10 раз дозы, эффективные по антагонизму с апоморфином, фенамином и пирибедилом, не влиял на судороги.

ФБ и БАК в дозах соответственно 50 и 2,5 мг/кг, не влиявших на температуру тела в контроле, препятствовали развитию ФЭА-гипертермии (табл. 3). Меньшие дозы были неактивны. В этой же дозе оба препарата уменьшали и вызванную ФЭА гипотермию. Диазепам не влиял на ФЭА-гипотермию, но в дозе 4 мг/кг, снижавшей температуру в контроле, уменьшал ФЭА-гипертермию. Галоперидол в дозах 0,05 (не указана в табл. 3) и 0,1 мг/кг предупреждал оба температурных эффекта ФЭА.

Обсуждение результатов

ФБ и БАК проявили универсальную анти-ФЭА активность: они противодействовали всем использованным эффектам ФЭА. Это позволяет допустить, что они блокируют действие ФЭА еще на начальной, общей для всех его эффектов, стадии - связывания ФЭА со специфическими рецепторами, описанными недавно /10/.

Таблица 2

Влияние фенибута, баклофена, диазепама и галоперидола на судороги, вызванные фенилэтиламином

Препарат, в/б	мг/кг	Количество животных с судорогами, вызванными ФЭА, 100 мкг, в/жел.
Вода	-	56(60)
Фенибут	50	7
	100	3..
	200	2..
Баклофен	5	8
	10	4..
	20	3..
Диазепам	1	6
	2	2..
	4	2..
	10	0...
Галоперидол	0,1	16 (20)
	0,5	17 (20)
	1	9

В скобках - общее количество животных; в остальных группах по 10 мышей.

Различия - см. табл. I.

По количеству тонических экстензий, летальности (в контроле 2 из 60), латентному периоду клонических судорог различий между группами не было.

Таблица 3

Влияние фенибута, баклофена, диазепама и галоперидола на термические эффекты фенилэтиламина

I-ое введение, в/б	Препараты		Термический индекс Средние стандартные ошибки
	мг/кг	2-ое введение, п/к мг/кг	
1	2	3	4

ГИПОТЕРМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ФЭА

Вода	-	Вода	-	-0,8±0,3
Вода	-	ФЭА	25	-2,9±0,5...

Продолжение таблицы 3

I	2	3	4	5
Фенибут	50	Вода	-	-1,7 \pm 0,8
Фенибут	50	ФЭА	25	-1,1 \pm 0,5 ⁺
Баклофен	2,5	Вода	-	-1,5 \pm 0,5
Баклофен	2,5	ФЭА	25	-1,0 \pm 0,4 ⁺
Диазепам	1	Вода	-	-1,0 \pm 0,2
Диазепам	1	ФЭА	25	-1,8 \pm 0,3
Диазепам	2	Вода	-	-1,1 \pm 0,4
Диазепам	2	ФЭА	25	-1,9 \pm 0,3
Галоперидол	0,1	Вода	-	-0,3 \pm 0,2
Галоперидол	0,1	ФЭА	25	-0,9 \pm 0,2 ⁺

ГИПЕРТЕРМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ФЭА

Вода	-	Вода	-	+0,4 \pm 0,2
Вода	-	ФЭА	50	+3,5 \pm 0,6 ^{...}
Фенибут	25	Вода	-	+0,9 \pm 0,2
Фенибут	25	ФЭА	50	+2,6 \pm 0,3
Фенибут	50	Вода	-	-0,6 \pm 0,2
Фенибут	50	ФЭА	50	-0,6 \pm 0,4 ⁺⁺⁺
Баклофен	2,5	Вода	-	0
Баклофен	2,5	ФЭА	50	+0,6 \pm 0,7 ⁺⁺⁺
Диазепам	2	Вода	-	+0,1 \pm 0,2
Диазепам	2	ФЭА	50	+2,2 \pm 0,5
Диазепам	4	Вода	-	-1,2 \pm 0,3 ^{..}
Диазепам	4	ФЭА	50	+0,3 \pm 0,2 ⁺⁺
Галоперидол	0,1	Вода	-	-0,5 \pm 0,3
Галоперидол	0,1	ФЭА	50	-0,2 \pm 0,3 ⁺⁺⁺

Значение различий между группами - см. табл. I.

Тем самым ФБ и БАК предупреждают последующие эффекты ФЭА. Стимуляция локомоции, вызываемая ФЭА, опосредуется дофаминергическими /6, 7, 12/ и адренергическими /12/ системами. Поэтому, вероятно, антагонист дофамина, галоперидол, в наших опытах блокировал только возбуждающий эффект ФЭА (табл. I/, что подтверждает данные литературы /7/. По-видимому, оба термических эффекта ФЭА, гипо- и гипертермический, опосредуются дофаминергической системой, поскольку галоперидол уменьшал оба эффекта.

Вызванные ФЭА судороги оказались единственным эффектом,

которому противодействовали и ФБ, и диазепам, — два транквилизатора разных групп. Интересно, что галоперидол даже в высоких дозах 0,5 и 1 мг/кг, которые намного превышают его дозы, блокирующие эффекты агонистов дофаминовых рецепторов, не влиял на ФЭА-судороги. Из того, что именно транквилизаторы уменьшают ФЭА-судороги, возникает вопрос, не имеют ли эти судороги общие биохимические звенья с тревогой, и не вскрывает ли тест ФЭА-судорог какой-то еще не известный нейрохимический эффект транквилизаторов, общий у бензодиазепинов и производных ГАМК.

БАК оказался качественно одинаковым с ФБ по противодействию всем эффектам ФЭА, в том числе и судорожному, где активен диазепам. По многим другим нейрохимическим и поведенческим эффектам на животных ФБ и БАК сходны /1/. Не могут ли быть эти сходства основой для предположения, что и БАК может оказывать у больных транквилизирующее действие? В литературе мы не нашли данных о том, испытывали ли БАК в качестве транквилизатора и замечали ли его транквилизирующее действие у больных, которым его назначили как релаксант. Есть одно сообщение /9/, что добавление БАК к нейролептикам в течение нескольких дней давало улучшение симптомов у больных шизофренией, прежде всего аутизма, затем бреда и галлюцинаций. Мы не нашли в литературе подтверждения или опровержения этого наблюдения. Наши данные о том, что БАК противодействовал, как и галоперидол, возбуждающему эффекту ФЭА (табл. 1), имеющему дофаминергическую природу /7/, говорит в пользу того, что вопрос о возможной эффективности БАК при шизофрении заслуживает внимания. Логично заключить, что и ФБ на основании данных этой работы заслуживает испытания у больных шизофренией. Обнаруженное в этой работе сходство ФБ и БАК как с диазепамом, так и с галоперидолом, наводит на мысль о том, что ФБ и БАК могут иметь отношение к механизмам и психотической, а не только невротической, тревоги. Эта мысль требует клинической проверки.

Выводы

1. Транквилизатор фенибут и мышечный релаксант баклофен (п-хлор-фенибут) уменьшали все исследованные эффекты фенилэтиламина у мышей: торможение и возбуждение ориентировочной докомотии, судороги, гипо- и гипертермию.
2. Диазепам предупреждал только судороги. Галоперидол про-

тивнодействовал возбуждению локомоции и термическим эффектам.

3. Сходство антифенилэтиламиновых эффектов фенибуты, баклофена, диазепама и галоперидола говорит о целесообразности испытания как баклофена в качестве транквилизатора, так и фенибуты и баклофена при шизофрении.

Литература

1. Алликметс Л.Х., Жарковский А.М., Ряго Л.К. Психотропное действие производных гамма-аминомасляной кислоты. - В кн.: Целенаправленный поиск новых нейротропных препаратов. - Рига: Зинатне, 1983, стр. 69.
2. Андреева Н.И. Влияние пиразидола на эффекты серотонина и фенилэтиламина. - Бюлл. exper. биол., 1982, т. 94, № 2, стр. 64.
3. Генес В.С. Таблицы достоверных различий между группами наблюдений по качественным показателям. - М.: Медицина, 1964.
4. Лапин И.П. Вероятное участие фенилакиламинов в седативном эффекте фенибуты. - В сб.: Всесоюзный симпозиум "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты". Тарту, 1983, с. 78.
5. Beckmann H., Reynolds G.P., Sandler M., Waldmeier P., Lauber J., Riederer P., Gattaz W.F. Phenylethylamine and phenylacetic acid in CSF of schizophrenics and healthy controls. - Arch. Psychiat. Nervenkr., 1982, Bd. 232, S. 463.
6. Boulton A. Some aspects of basic psychopharmacology: the trace amines. - In: Progress in Neuropsychopharmacology and Biological. - Psychiatry, 1982, vol. 6, N 4-6, p. 563.
7. Dourish C.T. A pharmacological analysis of the hyperactivity syndrome induced by α -phenylethylamine in the mouse. - Brit. J. Pharmacol., 1982, vol. 77, p. 129.
8. Fisher E. Recent studies on the role of metabolism of biogenic amines in mental diseases. - In: Biological mechanisms of schizophrenia and schizophrenia-like psychoses/Ed. Mitsuda H., Fukuda T. Tokyo: Igaku Shoin Ltd., 1974, p. 170.

9. Frederiksen P.K. Baclofen in the treatment of schizophrenia. - Lancet, 1975, vol. 1, N 7908, p. 702.
10. Hauger R.L., Skolnick P., Paul S.M. Specific ^3H -phenylethylamine binding sites in rat brain. - Europ. J. Pharmacol., 1982, vol. 83, p. 147.
11. Jagiello-Wojtowicz E. Central action of phenylethylamine in rats. - Pol. J. Pharmacol. Pharm., 1981, vol. 33, p. 59.
12. Jagiello-Wojtowicz E. Comparison of central actions of intraventricularly administered octopamine, phenylethylamine and adrenaline in rats. - Pol. J. Pharmacol. Pharm., 1983, vol. 35, p. 59.
13. Mantegazza P., Riva M. Amphetamine-like activity of phenylethylamine after a monoamine oxidase inhibitor in vivo. - J. Pharm. Pharmacol., 1963, vol. 15, p. 472.
14. Sandler M., Reynolds G.P. Does phenylethylamine cause schizophrenia? - Lancet, 1976, vol. 1, p. 70.
15. Vanecek J., Krebs V., Scheer E., Bieleke T. A note on an apparatus for intracerebral injections in conscious mice. - J. Amer. Pharmaceut. Ass., 1960, vol. 49, p. 178.

PHENIBUT AND BACLOFEN AS ANTAGONISTS OF
 β -PHENYLETHYLAMINE

I. P. Lapin

Bekhterev Psychoneurological Research Institute,
Leningrad

S u m m a r y

Derivatives of GABA and PEA - tranquillizer Phenibut (β -phenyl-GABA) and muscle relaxant Baclofen (p-chloro-phenibut, lioresal) diminished all studied effects of PEA in mice, namely the inhibition and stimulation of the exploratory locomotion, clonic seizures (after i.c.v. administration of PEA), hypo- and hyperthermia. Diazepam antagonized only PEA-induced seizures and haloperidol attenuated the stimulation of locomotion and thermic effects of PEA. Data obtained suggest that a clinical testing of Phenibut and Baclofen in schizophrenic patients and of Baclofen as a tranquillizer is desirable. Antagonism with PEA-induced seizures is discussed as a probable test for antianxiety action of tranquillizers.

СООТНОШЕНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОГО И НООТРОПНОГО ЭФФЕКТОВ В СПЕКТРЕ ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ "ШУНТА ГАМК"

Р.У. Островская, С.С. Трофимов

Институт фармакологии АМН СССР, Москва

Одной из основных трудностей выявления веществ, обладающих ноотропным эффектом, является отсутствие у них активности по стандартным тестам нейротропного скрининга. Следствием этого послужил тот факт, что главный представитель соединений этого типа, пирацетам, первоначально был расценен как неактивное соединение. Лишь позднее клиницисты, исследовавшие его как средство для лечения вестибулярного кистагма при посткоммоционном синдроме, случайно обнаружили улучшение динамики восстановления мнестических функций под влиянием препарата /18/. Последующее детальное экспериментальное изучение пирацетама выявило его способность повышать скорость оборота АТФ, РНК, аминокислот /5, 15, 17/, увеличивая таким образом энергетический потенциал клетки. Вопрос о том, возможно ли прогнозирование ноотропной активности с помощью относительно простых скрининговых тестов, и каков их минимальный набор, остается до сих пор открытым. По мнению Джурджина /19/, для оценки вещества как ноотропа достаточно наличия у него антигипоксического эффекта. Исходя из этого, он объединяет в группу ноотропов такие разнообразные по химической структуре соединения как пирацетам, дифенилгидантоин, центрафеноксин, энцефабол, винкамин, оротат. Представляет интерес выяснить, действительно ли антигипоксическое действие является необходимым и достаточным тестом для суждения о ноотропном эффекте. Объектом наших исследований был избран пирацетам, ряд производных "шунта ГАМК" и некоторые вещества, вмешивающиеся в течение реакций "шунта ГАМК". В отличие от пирацетама, который условно можно рассматривать как циклический аналог ГАМК, производные линейной ГАМК в качестве соединения с ноотропным эффектом никогда ранее не исследовались, хотя об их антигипоксической активности сообщалось неоднократно /8, 23/. В конкретную задачу настоящего исследования входило: 1) сравнение оксибутирата (литиевой и натриевой соли), фенибута, бакло-

фена, ГАМК и ее цетилового эфира (ЦЭГАМК), депакина, дифенилгидантоина (ДФГ) с эталонным соединением, пираретамам, на однотопных моделях гипоксического состояния; 2) выявление возможного антиамнестического действия этих соединений; 3) решение вопроса об избирательности указанных эффектов для каждого из соединений.

Методика

Исследовано влияние вышеперечисленных соединений на выживаемость мышей в условиях гипоксической нормобарической гипоксии и на динамику биоэлектрической активности мозга и сердца крыс в условиях аноксии.

В экспериментах с нормобарической гипоксией исследовали длительность жизни мышей в гермокамере с начальным содержанием кислорода 8 об%. Опыты проведены на 800 животных. Пираретам в дозах 200, 300, 600 и 1000 мг/кг и ЦЭГАМК в дозах 10, 15 и 25 мг/кг вводили за 60 мин., натрия оксидутират - в дозах 50, 75 и 100 мг/кг, депакин - в дозах 50-400 мг/кг, ДФГ - в дозах 40 и 60 мг/кг и баклофен - в дозах 5 и 10 мг/кг за 30 мин. до помещения мыши в гермокамеру.

В экспериментах с аноксической гипоксией у обездвиженных дитилином крыс, подключенных к аппарату искусственного дыхания (АИД), регистрировали динамику изменений электрокортикограммы (монополярное отведение) и ЭКГ при повторных выключениях АИД длительностью 90, 120, 150, 210, 240 секунд с 10-минутными интервалами. Измеряли латентный период исчезновения ЭЭГ после остановки АИД, появления первых постгипоксических колебаний ЭЭГ, превышающих по амплитуде 10 мкВ, время до первой задержки сердечных сокращений. Исследуемые соединения вводили в пороговой дозе за такой отрезок времени, чтобы I-я аноксия совпала с максимумом их антигипоксической активности по тесту нормобарической гипоксии: изотонический раствор натрия хлорида (контрольная группа) и все вещества кроме пираретама и ЦЭГАМК, вводимых за 60 мин. до первой аноксии, вводили за 30 минут до нее. Каждая экспериментальная группа состояла из 8 крыс, контрольная - из 12, всего в данной серии использовано 52 животных.

Влияние исследуемых соединений на процессы высшей нервной деятельности изучали на модифицированной модели однократного обучения крыс (условнорефлекторному пассивному изобеганию - УРПИ), нарушаемого амнезирующим воздействием /14/.

Выбор данной методики связан как с простотой и скоростью выработки УРПИ, так и со свойством ноотропных средств не только положительно влиять на обучение и память, но и повышать сопротивляемость организма повреждающим, в том числе и амнезирующим воздействиям. В экспериментах использовали двухсекционную камеру с освещенным и затемненным, изначально предпочитаемым, отсеками. В затемненном отсеке животному наносили неустранимое электроболевое раздражение. Сохранность памятного следа проверяли через 24 часа и оценивали по разности во времени пребывания крысы в затемненном отделении до и через сутки после обучения (показатель Δt). Для получения ретроградной амнезии сразу после обучения крысе транскорнеально наносили электросудорожный шок (ЭСШ) и вводили одно из изучаемых соединений или изотонический раствор натрия хлорида (контрольная группа). Вещества вводили в дозах, пороговых для антигипоксического эффекта по тесту нормобарической гипоксии; в части экспериментов с обучением применяли также дозы вдвое меньше и вдвое больше пороговой. Эксперименты выполнены на 250 животных. Амнезирующее действие ЭСШ проявлялось в том, что животное через 24 часа после выработки УРПИ не боялось заходить в "опасное" затемненное отделение; показатель Δt снижался. Антиамнестическое действие изучаемых веществ отражалось в возрастании Δt .

Для оценки избирательности ноотропного действия соединений определяли ЭД₅₀ нарушения мышечной координации крыс на горизонтальной проволоке. С помощью прибора Optovarimax определяли двигательную активность крыс через сутки после введения веществ в антиамнестических дозах.

Все вещества вводили внутривенно.

Результаты исследований

Все изученные вещества увеличивали длительность жизни животных в гермокамере, причем из сравнения зависимости "доза-эффект" вытекает, что исследованные производные гамма-оксимасляной (ГОМК) и гамма-аминомасляной кислот, а также депакин и ДФГ, превосходят по активности пирацетам. Так, натрия оксипутират в пороговой дозе 50 мг/кг увеличивает длительность жизни мышей на 50 %, в дозе на 50 % выше пороговой - на 90 %, при удвоении пороговой дозы - на 130 %, при утроении - на 260 %. Баклофен в пороговой дозе 5 мг/кг увеличивает длительность жизни на 110 %, при удвоении дозы - на 160 %. Резко нарастает антигипоксический эффект у фени-

Таблица I

Антигипоксическая активность соединений по тесту аноксической гипоксии

Соединение	1-ая аноксия (90 сек.)					2-ая аноксия (120 сек.)				3-ая аноксия (150 сек.)				4-ая аноксия (180 сек.)				5-ая аноксия (210 сек.)		
	L ₁	L ₂	L ₃	В	%	L ₁	L ₂	L ₃	%	L ₁	L ₂	L ₃	%	L ₁	L ₂	L ₃	%	L ₁	L ₂	
Натрия хлорид	59,3 +4,5	18,4 +3,3	17,8 +5,8	0	92,3	59,0 +3,3	44,8 +16,6	19,4 +6,9	69,2	60,3 +2,2	88,9 +19,8	21,2 +7,8	53,8	46,7 +2,4	333,5	12,1 +1,7	15,4			
Ирацетам	74,0* +4,1	12,0 +3,8	12,0 +0,7	50	100	72,4** +3,1	31,6 +16,6	11,5 +4,1	87,5	73,1*** +1,7	114,7 +29,3	14,5 +2,8	75,0	66,2** +4,0		20,5 +3,8	12,5			
Натрия оксидбутират	82,8*** +3,4	13,0 +1,4	24,8 +8,6	25	100	81,9*** +1,8	20,8 +2,2	30,0 +10,5	100	83,1*** +3,3	46,6 +5,3	28,3 +11,0	87,5	77,9*** +7,0	212,3	43,1 +16,0	87,5	12,5		
Лития оксидбутират	68,5* +8,3	12,3 +2,0	12,8 +2,3	25	100	66,9 +5,4	49,6 +22,4	16,9 +4,7	100	60,1 +2,9	77,4 +21,9	16,1 +5,1	100	58,3 +7,3	325,0	23,4 +5,0	25,0	12,5		
ЦЭГАМК	75,2* +3,4	12,3 +1,7	13,4 +1,4	0	100	68,2* +2,6	31,2 +3,6	18,2 +2,8	100	63,4 +5,4	52,0 +9,6	19,8 +3,7	87,5	62,1* +3,9		37,1 +11,6	12,5			
Венибут	73,5* +4,5	10,4 +1,2	11,4 +1,7	0	100	67,3 +3,5	27,0 +5,5	10,6* +0,9	100	61,8 +0,9	94,7 +3,1	10,8 +5,2	75,0	56,7 +4,6		14,5 +3,8	12,5			

L₁ - латентный период исчезновения ЭЭГ после включения АИД (в секундах)

L₂ - латентный период появления первых колебаний ЭЭГ после включения АИД (в секундах)

L₃ - латентный период первой задержки сердечных сокращений (в секундах)

В - количество животных (в процентах), у которых отсутствовала полная депрессия биоэлектрической активности мозга

% - количество животных (в процентах), у которых после включения АИД восстановилась исходная частота сокращений сердца

* - P < 0,05, ** - P < 0,01, *** - P < 0,001 по критерию Стьюдента (при сравнении с контрольной группой)

бута и ЦЭГАМК (рис. 1). Депакин в пороговой дозе (100 мг/кг) увеличивает длительность жизни на 30 %, при удвоении дозы - на 100 %, при увеличении дозы в 4 раза - на 300 %. Дифенилгидантоин в пороговой дозе (40 мг/кг) увеличивает длительность жизни на 35 %, а при повышении ее на 50 % - уже на 100 %. Пирацетам, в отличие от перечисленных веществ, не проявляет такого выраженного нарастания эффекта при увеличении дозы: если в пороговой дозе (200 мг/кг) он увеличивает длительность жизни в гермокамере на 25 %, то при увеличении дозы в 2 и 3 раза - лишь на 40 % и 70 %.

Как следует из таблицы, все вещества, исследованные на модели анаксической гипоксии, увеличивали время сохранения ЭЭГ после прекращения поступления воздуха во время I-ой аноксии; у части животных после введения пирацетама или солей ГОМК полная депрессия биоэлектрической активности коры мозга вовсе не развивалась; если в контрольной группе у некоторых животных уже после I-го включения АИД исходная ЭКГ не восстанавливалась и крысы гибли, то при введении любого из перечисленных веществ устойчивость сердца к гипоксии увеличивалась. Особо следует отметить антигипоксический эффект натрия оксипутирата, при введении которого латентный период исчезновения ЭЭГ при всех последовательных выключениях АИД значительно превышал этот показатель для других соединений; а число переносимых аноксий увеличивалось до 5-ти, в ряде опытов - до 6-ти.

Если судить о показателе широты антигипоксического эффекта по соотношению 50 % смертельной дозы и дозы, в которой препарат увеличивает на 50 % длительность жизни мышей в гермокамере, то для натрия оксипутирата этот показатель составляет 74, тогда как для пирацетама он равен 13,5, для ЦЭГАМК - 18,5, а для фенибута - всего 3,5.

Изучение влияния перечисленных препаратов на степень сохранения памятного следа проводилось в экспериментах на крысах, подвергавшихся однократному электроболевному раздражению. Как показали контрольные эксперименты, этого достаточно для выработки УРПИ, т.е. избегания затемненного отсека, обычно предпочитаемого крысами; через 24 часа после обучения крысы проводили в затемненном отсеке значительно меньше времени, меньше, чем при первой экспозиции, или вовсе не заходили в него. ЭСШ вызывал ретроградную амнезию, выразившуюся в том, что животные по-прежнему предпочитали затемненный "опасный" отсек (рис. 2). Следует отметить, что ле-

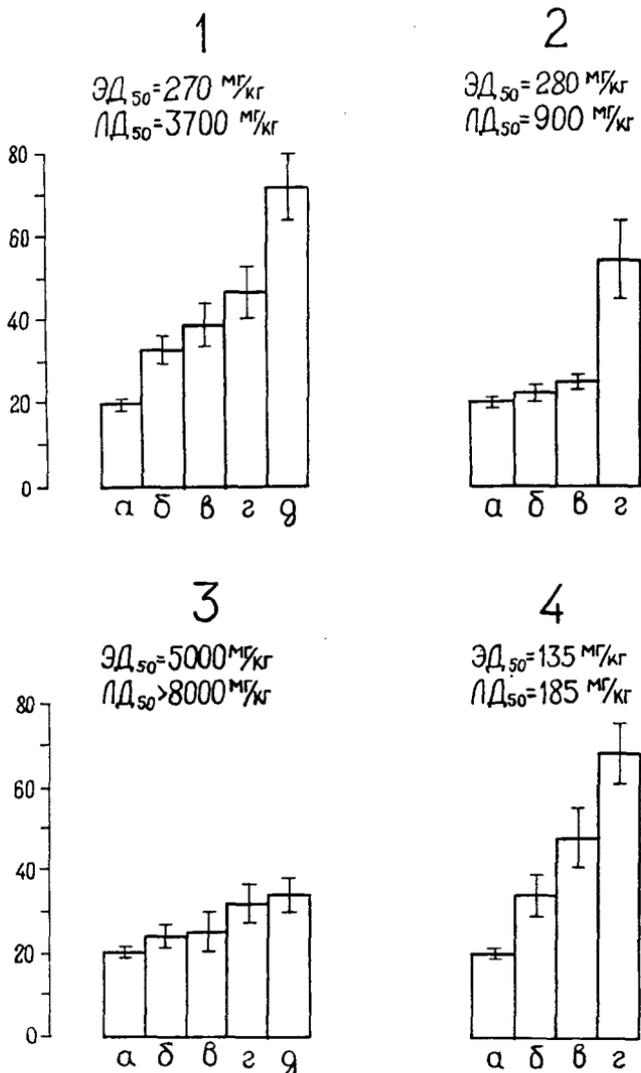


Рис. 1. Сравнительная активность некоторых производных "пунта ГАМК" и пирacetama по влиянию на длительность жизни мышей в гермокамере (в минутах).

1: а) - контрольная группа; б, в, г, д - длительность жизни мышей, которым за 30 минут до помещения в гермокамеру вводили натрия оксибутират в дозах 50 мг/кг (б), 75 мг/кг (в), 100 мг/кг (г) и 150 мг/кг (д). 2: а - контроль; б, в, г - 30 мин. после фенибута (50, 75 и 100 мг/кг соответственно). 3: а - контроль; б, в, г, д - 60 мин. после 200, 300, 600 и 1000 мг/кг пирacetama соответственно. 4: а - контроль; б, в, г - 30 мин. после ЦЭГАМК (10, 15 и 25 мг/кг соответственно). Цифры вверху: ЭД₅₀ по тесту подтягивания на горизонтальной проволоке (координация движений) и ЛД₅₀ для соответствующего препарата.

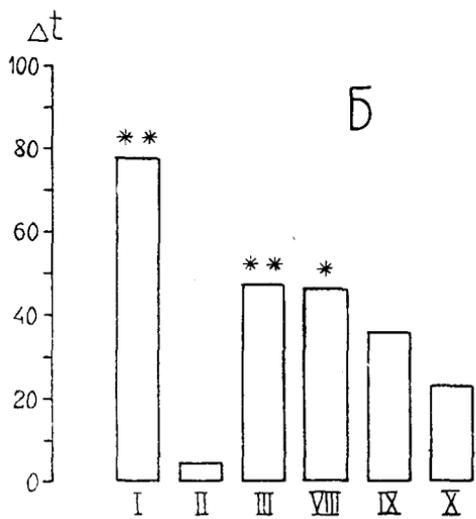
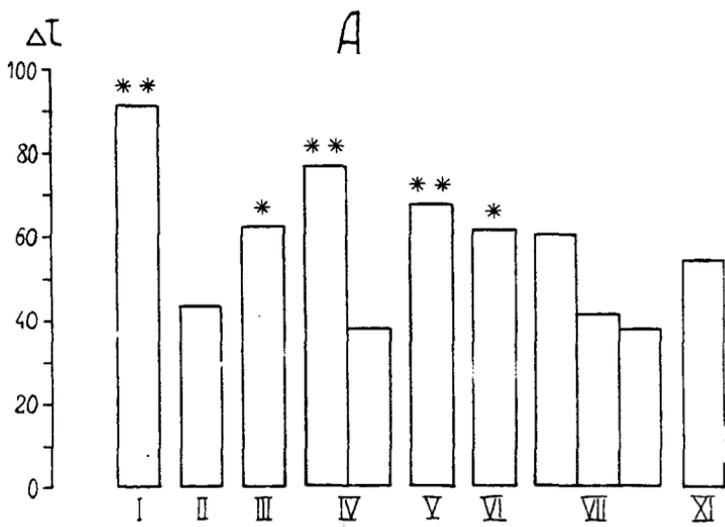


Рис. 2. Сравнительная активность производных "шунта ГАМК" и пирацетама по тесту УР.И. Данные, полученные в зимний (А) и летний (Б) периоды. Δt - разница во времени пребывания животного в затемненном отсеке камеры до обучения и через 24 часа при проверке сохранения УР.И:

I - после обучения, II - XI - после обучения, нанесения ЭСШ и введения изучаемых соединений:
 II - изотонический раствор натрия хлорида, III - пирацетам (200 мг/кг), IV - натрия оксипутират (50 и 200 мг/кг), V - лития оксипутират (44 мг/кг), VI ЦЭГАМК (10 мг/кг), VII - депакин (50, 100 и 200 мг/кг), VIII - фемибут (100 мг/кг), IX - баклофен (5 мг/кг), X - ДЭГ (60 мг/кг), XI - ГАМК (150 мг/кг). Статистическая значимость различий между группами оценивалась по методу Уилкоксона-Манна-Уитни.

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

том способность к выработке УРПИ исходно ниже, а чувствительность к амнезирующему действию ЭСШ выше, чем зимой, что видно из сравнения данных, приведенных на рис. 2а и 2б.

Пирацетам, независимо от сезонных различий, снижал выраженность ретроградной амнезии. Натрия и лития оксibuтират ЦЭГАМК и фенибут также ослабляли амнезирующий эффект, ЭСШ. По выраженности антиамнезического действия эти соединения не уступали пирацетаму или несколько превосходили его. При введении баклофена, ДДГ и депакина (в малых дозах) отмечена лишь статистически незначимая тенденция к увеличению Δt .

Обсуждение результатов

Приведенные данные свидетельствуют прежде всего о том, что все изученные производные ГОМК и ГАМК, так же как вещества, замедляющие их деактивацию, обладают выраженной антигипоксической активностью, существенно превышающей таковую пирацетама. Механизм антигипоксического действия изучаемых нами соединений неоднороден. Что касается антигипоксических свойств солей оксibuтирата, показано, что важная роль в их реализации принадлежит созданию дополнительного фонда окисленной НАД в ходе восстановления янтарного полуальдегида, в свою очередь образующегося при профилактическом введении оксibuтирата в аэробных условиях. Сдвиг в соотношении НАД/НАДН в сторону уменьшения количества восстановленных эквивалентов предупреждает накопление избыточного лактата /3, II/. Натрия оксibuтират предотвращает также характерные для гипоксии нарушения азотистого обмена: накопления свободного аммиака, аммиака, креатинина /4/. Нейротропная активность депакина до недавнего времени связывалась большинством исследователей с угнетением α -кетоглутарат-ГАМК-трансаминазы /20/. В работе Ван дер Лаана /22/ показано, что ферментом, проявляющим к депакину значительно большую чувствительность, чем ГАМК-Т, является дегидрогеназа янтарного полуальдегида (ДГЯП). К_i составляет 22,9 и 0,5 мМ соответственно. Поскольку угнетение ДГЯП ведет к замедлению темпов окисления ГОМК и янтарного полуальдегида, можно полагать, что основу антигипоксического действия депакина, как и другого ингибитора ДГЯП, дифенилгидантоина /9/, составляют те же механизмы, которые были выявлены нами ранее для оксibuтирата и полуальдегида янтарной кислоты.

Менее ясен вопрос о механизме антигипоксического эффекта фенибута и баклофена. Ранее нами была описана антигипок-

сическая активность мусцимола /10/, являющегося агонистом ГАМК-рецепторов типа А и В. В какой степени стимуляция ГАМК рецепторов (обоих типов мусцимолом или типа В фенибутом и баклофеном) может сопровождаться повышением устойчивости к гипоксии - судить в настоящее время трудно, тем более, что, как подчеркивается в работе Ряго и соавт. /13/, избирательность действия известных агонистов ГАМК на рецепторы разных типов является относительной.

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что изученные производные ГОМК и ГАМК обладают также способностью уменьшать амнестический эффект ЭСШ. Для того, чтобы это действие указанных соединений можно было считать доказательством их влияния на процессы фиксации памятного следа, необходимо исключить другие причины этого эффекта, которые могли бы изменять поведение животного в условиях применяемой модели. Прежде всего, поскольку судороги, вызванные ЭСШ, сопровождаются нарушением дыхания, можно было бы допустить, что уменьшение амнезирующего эффекта ЭСШ связано только с антигипоксической активностью исследованных соединений, а не с их прямым воздействием на процессы памяти. Однако антиамнестический эффект отсутствует у таких активных антигипоксантов как бензодиазепиновые транквилизаторы /21/, а у депакина, ДФГ и баклофена он слабо выражен. На этом же основании причиной антиамнестического действия указанных веществ нельзя считать их противосудорожный эффект, тем более что все перечисленные вещества мы вводили после окончания судорожного приступа, вызванного электрошоком.

Исследованные вещества в антиамнестических дозах через сутки после введения, т.е. к моменту проверки сохранения УРПИ, не изменяли двигательной активности крыс по сравнению с контролем, поэтому ее снижение также не может быть причиной того, что крысы, помещаемые в светлое отделение камеры, не переходят в затемненный отсек, что трактуется как сохранность УРПИ.

П.В. Буровым и соавторами /2/ показано, что в зависимости от использованной модели доза, в которой натрия оксибутират проявляет транквилизирующие свойства, колеблется от 3,7 мг/кг до 90 мг/кг. В условиях применяемой нами модели антиамнестическое и транквилизирующее действия соединений проявляются прямо противоположным образом: первое - уменьшением времени пребывания крысы в затемненном отделении при проверке сохранения УРПИ, второе - его увеличением. В дозе

50 мг/кг натрия оксibuтират снижает выраженность ретроградной амнезии и животное на следующие сутки после обучения не заходит в опасный затемненный отсек, а в дозе 200 мг/кг, несмотря на снижение двигательной активности, - заходит, вследствие анксиолитического действия препарата.

Приведенный анализ позволяет считать преимущественное пребывание животных в светлом отсеке под влиянием производных ГАМК и метаболитов "шунта ГАМК" доказательством их способности ослаблять эффекты ЭСШ на процессы фиксации памятного следа. Можно предполагать связь этих эффектов с активацией белкового синтеза. В пользу этого говорит способность ГАМК повышать активность транспортной РНК-синтетазы /15/, натрия оксibuтирата - увеличивать скорость включения лейцина в белки мозга /7/. В этом отношении изученные нами соединения проявляют сходство с пирацетамом, который стимулирует синтез РНК и белков /5, 15/. Между тем, известно, что повышение энергетического потенциала организма, в том числе за счет активации макромолекулярных механизмов, может иметь значение и для адаптации к гипоксическим воздействиям. Одновременное наличие антиамнестического и антигипоксического эффектов у ряда исследованных соединений не является случайным. Патологические состояния нервной системы, которые являются объектом воздействия пирацетама в клинике, имеют в качестве одного из важнейших патогенетических моментов ту или иную форму гипоксического поражения мозга. Пирацетам применяют при реанимации больных с травматическими поражениями мозга. Значение кислородной недостаточности в патогенезе травмы мозга, сопровождающейся нарушением мозгового кровообращения и общей гемодинамики, возможным угнетением дыхательного центра, затруднением легочной вентиляции, не вызывает сомнений. Совершенно очевидна роль гипоксического фактора в развитии острого нарушения кровообращения мозга при инсультах и хронического - при атеросклеротических поражениях мозговых сосудов. Гипоксический фактор играет важную роль и в поражениях головного мозга при алкогольной коме с характерным для нее угнетением функции внешнего дыхания, нарушением функций миокарда, накоплением, подавлением тканевых окислительных ферментов.

Полученные данные и приведенные рассуждения позволяют сделать заключение, что производные линейной формы ГАМК, так же как соли ГОМК, обладают сочетанием антигипоксических и антиамнестических свойств. Они проявляются в дозах, лишенных депримирующего эффекта, о чем можно судить на основании срав-

нения ЭД₅₀ по тесту нарушения мышечной координации на горизонтальной проволоке (рис. I) с дозами, в которых соединения проявляли антигипоксическое и антиамнестическое действие. Это позволяет сделать заключение о наличии у изученных производных "шунта ГАМК" в определенном диапазоне доз совокупности свойств, определяющих ноотропную активность. Имеются первые указания о наличии ноотропного компонента в действии транквилизатора фенибута при невротических расстройствах /6/. Полученные нами данные позволяют ставить вопрос о целесообразности использования натрия оксипутирата в малых дозах в терапии больных с начальными фазами психоорганического синдрома, травмой мозга и другими состояниями "церебральной недостаточности", для лечения которых до сих пор применялся только пирацетам.

Касаясь поставленной выше проблемы о роли антигипоксического действия в выявлении потенциально ноотропной активности веществ, можно заключить, что этот эффект является важным прогностическим признаком на первых этапах скрининга. Однако выявления его недостаточно для заключения о истинном ноотропном эффекте, который, судя по самому определению понятия, подразумевает улучшение мнестических функций. В наших экспериментах такие активные антигипоксанты как ДФГ и баклофен проявили лишь слабо выраженные антиамнестические свойства; к тому же их антиамнестический эффект обнаруживался в дозах, близких к депримирующим. Поэтому отнесение ДФГ в работе Джурджа /19/ к классу ноотропов только на основании его антигипоксических свойств нам представляется недостаточно обоснованным. Целесообразность выделения класса ноотропов в настоящее время дискуссионна, по-видимому, правильнее говорить о наличии у соединений, относящихся к различным фармакологическим группам, общих свойств, определяющих ноотропную активность.

Литература

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психических больных. - М.: Медицина, 1981.
2. Буров Ю.В., Салимов Р.М., Сперанская Н.П. О транквилизирующих свойствах оксипутирата натрия. - Бюлл. экпер. биол., 1976, № 2, стр. 186-188.

3. Зубовская А.М., Островская Р.У., Цыбина Н.М. К механизму защитного влияния янтарного полуальдегида и его производных при гипоксии. - Бюлл. exper. биол., 1974, № 7, стр. 62-65.
4. Зубовская А.М., Островская Р.У., Цыбина Н.М., Сафронова М.И. Влияние янтарного полуальдегида на некоторые стороны азотистого обмена ткани мозга при гипоксии. - Бюлл. exper. биол., 1976, № 5, стр. 539-541.
5. Кленикова В.А., Глуценко Т.С., Тунева С., Тенчева Ц. Влияние пирамидина на метаболизм белков в нейронах и глиоцитах некоторых отделов головного мозга крысы. - Физиол. ж. СССР, 1982, т. 68, № 1, стр. 9-12.
6. Мехилане Л.С., Васар В.Э., Васар Х.Р. Уточнение спектра клинического действия фенибута. - В сб.: Всесоюзный симпозиум "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты". Тарту, 1983, стр. 95-97.
7. Мирзоян С.А., Татевосян А.Т., Геворкян Г.А. Влияние гамма-аминомасляной и гаммаоксимасляной кислот на скорость включения ^{14}C -лейцина в белки слизистой оболочки желудка и гипоталамуса. - Бюлл. exper. биол., 1980, № 9, стр. 299-300.
8. Осипова С.В., Ускова Н.В., Хаунина Р.А. Влияние гамма-аминомасляной кислоты и ее производных на устойчивость животных к гипоксии. - Бюлл. exper. биол., 1968, № 1, стр. 72-76.
9. Островская Р.У. К механизму антигипоксического эффекта депакина. - Бюлл. exper. биол., 1982, № 2, стр. 42-44.
10. Островская Р.У. Различия в механизме антигипоксического действия агонистов бензодиазепиновых рецепторов и мусцимола. - Бюлл. exper. биол., в печати.
11. Островская Р.У., Островский В.Ю., Геселевич Е.Л. Влияние оксибутирата натрия на содержание молочной и пировиноградной кислот в условиях гипоксии. - Бюлл. exper. биол., 1969, № 1, стр. 36-38.
12. Островская Р.У., Цыбина Н.М., Протопопова Т.В., Сколдинов А.П. Некоторые данные о получении и нейротропной активности полуальдегида янтарной кислоты. - Хим.-фарм. ж., 1969, № 12, стр. 21-26.
13. Ряго Л.К., Нурк А.М., Сарв Х.А. Рецепторы ГАМК, нечувствительные к бикаукулину: - В сб.: Всесоюзный симпозиум "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты". Тарту, 1983, стр. 126-127.

14. Трофимов С.С. Антиамнестические свойства пирацетама и его производных. - Рукопись депонирована в ВИНИТИ, 1983, № 5454-83.
15. Тунева С., Тенчева Ц., Тютюлкова Н., Николова М. Пирамем. Влияние его на включение меченых предшественников в РНК и общий белок головного мозга в опытах *in vitro*. - Мед.-биол. информация, 1980, № 6, стр. 8-II.
16. Baxter C.F. Effect of GABA on protein metabolism in the nervous system. - GABA in nervous system function /Ed. Roberts E., Chase T.N., Tower D.B. N.Y.: Raven Press, 1976, p. 89-102.
17. Gobert J.G. Piracetam: pharmacokinetics and biochemistry. - Simp. "Nootropil". Praha-Bratislava, 1977, p. 29-51.
18. Giurgea C. How to deal with an unusual pharmacological pattern: the nootropic case. - In: Medicinal chemistry. Proc. 5th Intern. Symp. Med. Chem. Amsterdam-Oxford-N.Y., 1977, vol. 5, p. 195-203.
19. Giurgea C., Mouravieff-Lesuisse F. Central hypoxia models and correlations with aging brain. - Neuropharmacology/Ed. Deniker P., Thomas A.R. Proc. 10 Congr. Coll. int. Neuro-Psychopharm. Pergamon Press, 1978, p. 1623-1631.
20. Simler S., Ciesielski L., Maitre M., Randraianarisoa H., Mandel P. Effect of sodium n-dipropylacetate on audiogenic seizures and brain γ -aminobutyric acid level. - Biochem. Pharmacol., 1973, vol. 22, p. 1701-1708.
21. Soubrie P., Simon P., Boissier J.R. An amnesic effect of benzodiazepines in rats? - *Experientia*, 1976, 32/2, p. 359-360.
22. Van der Laan J.W., de Boer Th., Bruinvels J. Di-n-propylacetate and GABA degradation. Preferential inhibition of succinic semialdehyde dehydrogenase and indirect inhibition of GABA-transaminase. - *J. Neurochem.*, 1979, vol. 32, p. 1769-1780.
23. Zakusov V.V., Ostrovskaya R.U. The influence of sodium hydroxybutyrate on the resistance of animals to hypoxia. - In: 4th Conf. hungar. pro ther. et invest. in pharmacologia. Budapest, 1968, p. 519-521.

CORRELATION OF ANTIHYPOXIC AND NOOTROPIC EFFECTS
IN THE ACTION OF GABA-SHUNT DERIVATIVES

R.U. Ostrovskaya, S.S. Trofimov
Institute of Pharmacology, Moscow

S u m m a r y

In order to reveal possible nootropic properties of "GABA-shunt" derivatives the correlation of their antihypoxic (on models of normobaric and hypobaric hypoxia) and anti-amnesic (on the model of one trial learning of passive avoidance with electroconvulsive shock as the amnesic factor) effects were investigated. Though all the drugs under study (sodium and lithium hydroxybutyrate, fenibut, baclofen, GABA cetyl ether /CEGABA/, diphenylhydantoin, calcium valproate, piracetam) had antihypoxic action, the coexistence of antihypoxic and anti-amnesic properties was revealed only in sodium and lithium hydroxybutyrate, fenibut, CEGABA and piracetam.

These data show that together with piracetam, a series of linear GABA derivatives possess the nootropic activity: this effect is rather selective, especially in sodium hydroxybutyrate. Antihypoxic effect is a necessary condition though not sufficient enough to classify as a compound with nootropic activity.

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ СЕРТОНИН₂-РЕЦЕПТОРОВ,
ПЛОТНОСТЬЮ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ
И РЕАКЦИЕЙ СТРАХА У КРЫС

Э.Э. Васар, Л.К. Ряго, М.О. Майметс

Институт общей и молекулярной патологии ТГУ

Апоморфиновая агрессивность относится по своим этологическим показателям к оборонительным формам поведения. Известно, что оборонительная агрессивность отражает активную реакцию страха у крыс. Нашими предыдущими исследованиями выявлено /1, 2/, что развитие апоморфиновой агрессивности под влиянием длительного введения апоморфина имеет прямую связь с сенсibilизацией крыс к встряхиваниям головой, вызванным квипазином. Показано, что встряхивания головой, вызванные галлюциногенными серотониномиметиками, являются отражением чувствительности серотонин₂-рецепторов /12/. По нашим наблюдениям /1, 2/, существует четкая корреляция между антиагрессивным действием диазепама в модели апоморфиновой агрессивности и изменением чувствительности серотонин₂-рецепторов. Диазепам оказывает антиагрессивное действие только у крыс, у которых он значительно потенцирует сенсibilизирующее влияние апоморфина к поведенческому эффекту квипазина, стимулятора серотонин₂-рецепторов.

Разными авторами установлено, что чувствительность отдельных крыс к встряхиваниям головой, вызываемым галлюциногенными серотониномиметиками, в значительной степени отличается, причем индивидуальную реакцию крыс характеризует заметная стабильность в разных вариантах опытов /11, 13/. Этот факт свидетельствует о том, что феномен квипазиновых встряхиваний головой может служить хорошей моделью для селектирования крыс. Для проверки этой рабочей гипотезы и была поставлена задача выявить зависимость между чувствительностью серотонин₂-рецепторов и реакцией страха у крыс.

Методы исследования

Все опыты были проведены на крысах-самцах линии Вистар, весом 250-300 г. На первом этапе проводили селектирование жи-

вотных. Для этого всем крысам вводили квивазин (1 мг/кг) и в течение 30 мин. после введения квивазина подсчитывали число встряхиваний головой. Для дальнейшего исследования выбирались только животные, у которых число встряхиваний головой в течение 30 мин. находилось в следующих пределах: 0-3 (слабореагирующие), 16-25 (умереннореагирующие) и больше 36 (сильнореагирующие). У части крыс из всех групп (по 8 животных из каждой группы) по методике Earley и Leonard /8/ определяли содержание серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в лимбических структурах, стриатуме и фронтальной коре. Одна часть крыс (10 животных из каждой группы) подверглась исследованиям плотности и аффинности бензодиазепиновых рецепторов в мозжечке и гиппокампе. Для этого центрифугировались гомогенаты, полученные из вышеназванных структур, 6 раз при 30 000 $\times g$. В опытах связывания использовали фиксированную концентрацию меченного лиганда 3H -флунитразепама 0,625 нМ; изменились только концентрации немеченного флунитразепама в пределах от 0,5 до 50 нМ. Инкубацию мембран проводили при двух разных режимах при 0° в течение 1 часа и при 37° в течение 15 минут. Последний способ инкубирования был выбран, учитывая данные, что мозжечковый подтип бензодиазепиновых рецепторов (тип I) является менее стойким к термическим воздействиям. Связывание прекращали быстрой фильтрацией через фильтры ПФ/В фирмы "Whatman". Радиоактивность фильтров определяли в сцинтилляторе Брея с помощью счетчика бета-частиц "Ультро-Бета I210".

Остальные животные были использованы для поведенческих исследований, причем начали от методики "открытого поля", затем исследовали реакцию крыс в опыте задержки страха и лишь потом определяли развитие апоморфиновой агрессивности у этих же крыс. Для исследования ориентировочно-исследовательской активности крысу поставили в центр "открытого поля" (с размерами 100x100x40 см) и в течение 5 мин. определяли общую двигательную активность по числу импульсов (по 5 фотоэлектрическим каналам) и число вставаний на задние лапы. Опыт "задержки страха" проводили по методике Archer и соавт. /4/. В первый день дверь между двумя камерами челночной клетки была закрыта. В одной части камеры крысы подвергались электроболевым раздражениям (8 электрических ударов с напряжением 45 В и интервалом между ударами 45 секунд). Спустя 24 час. после электроболевого раздражения животных опять помещали в камеру, где они получили электроболевыe раздражения. Однако в

этот раз дверь между камерами была открыта и животные не получили электрических ударов. В течение 10 минут наблюдали за поведением животных, регистрировали латентные периоды начала движения по камере и перехода из одной камеры в другую. Для вызывания апоморфиновой агрессивности использовали N-пропилнорепоморфин (НПА), который вводили в дозе 50 мкг/кг подкожно два раза в день в течение 10 дней. Интенсивность апоморфиновой агрессивности определяли на 10-й день длительного введения по методике Алликметс и соавт [3]. Все данные подверглись статистической обработке с использованием t -теста Стьюдента.

Результаты исследования

Биохимические исследования выявили значительные различия в содержании серотонина и его главного метаболита 5-ОИУК в структурах переднего мозга (табл. 1) у селектированных крыс. У сильнореагирующих животных содержание 5-ОИУК было выше во всех исследованных структурах, что свидетельствует о повышенном метаболизме серотонина у этих крыс. Слабо- и умереннореагирующие животные отличались только по содержанию 5-ОИУК в стриатуме, т.е. различия метаболизма серотонина в стриатуме отражают различную чувствительность к встряхиваниям головой, вызванным кvipазинoм. Ориентировочно-исследовательская активность была также несколько сильнее у сильнореагирующих на кvipазин животных (табл. 2). В опыте "задержки страха" уже на первый день при электроболевоm раздражении наблюдались значительные различия между группами (табл. 2). Слабореагирующие на кvipазин животные бурно реагировали на электроболевые раздражения, в то время как у сильнореагирующих на кvipазин животных отсутствовали эмоциональные реакции. Спустя 24 часа после электроболевоm раздражения больше чем у половины животных из группы слабореагирующих наблюдалась полная иммобилизация в течение 10 минут при вторичном помещении в камеру электроболевоm раздражения. Умереннореагирующие на кvipазин животные только незначительно отличались от слабореагирующих, в то время как у сильнореагирующих все показатели были достоверно ниже. Существенная апоморфиновая агрессивность развивалась только у слабореагирующих на кvipазин животных, у остальных наблюдались лишь незначительные тенденции агрессивного поведения (табл. 2). В опытах связывания плотность бензодиазепиновых рецепторов у слабореагирующих животных была выше при инкубировании мембран при 0° С (табл. 3) как в гип-

Таблица I

Содержание серотонина и его главного метаболита 5-ОИУК (в мкг на г ткани мозга)
в структурах переднего мозга у селектированных крыс

Группы	Среднее число встряхиваний головы	Стриатум		Лимбическая система		Фронтальная кора	
		Серотонин	5-ОИУК	Серотонин	5-ОИУК	Серотонин	5-ОИУК
Слабореа- гирующие	1±0,3	0,38±0,03	0,34±0,02	0,60±0,05	0,30±0,03	0,24±0,02	0,34±0,02
Умеренно- реагирующие	23±2,4 ^x	0,41±0,03	0,56±0,04 ^x	0,60±0,04	0,32±0,02	0,20±0,02	0,34±0,02
Сильнореа- гирующие	49±3,0 ^{xx}	0,50±0,04 ^x	0,62±0,05 ^x	0,64±0,05	0,47±0,04 ^x	0,26±0,02	0,39±0,03

x - $p < 0,05$; xx - $p < 0,01$ по сравнению со слабореагирующими.

Таблица 2

Показатели ориентировочно-исследовательской активности, опыта "задержки страха" и апоморфиновой агрессивности у селектированных крыс

Группы	Ориентировочно-исследовательская активность				Опыт "задержки страха"			Апоморфиновая агрессивность
	Число импульсов (5 минут)		Число вставаний (5 минут)		Латентные периоды (в сек.)		Полная иммобилизация %	Интенсивность в баллах на 10-й день длительного введения
	Начало движения	Переход в другую ка- меру						
Слабореагирующие	23±5,2	7-52	4,5±1,3	0-27	301±40	350±44	55	3,8±0,18
Умеренно-реагирующие	28±4,1	11-70	5,8±2,1	0-19	255±42	292±38	31	0,6±0,32 ^{xx}
Сильнореагирующие	30±4,0	9-63	7,2±1,5	0-23	110±35 ^x	188±30 ^x	19 ^x	0,2±0,12 ^{xx}

x - $p < 0,05$; xx - $p < 0,01$ по сравнению со слабореагирующими;

7-52 - пределы показателей ориентировочно-исследовательской активности.

Таблица 3

Плотность и аффинность бензодиазепиновых рецепторов у селектированных крыс

	Г и п п о к а м п				М о з ж е ч о к			
	0° С	60 мин.	37° С	15 мин.	0° С	60 мин.	37° С	15 мин.
	K _Д	C _{В макс}	K _Д	C _{В макс}	K _Д	C _{В макс}	K _Д	C _{В макс}
А								
Слабореа- гирующие	2,2 _{±0,2}	777 _{±30}	3,9 _{±0,5}	182 _{±20}	2,9 _{±0,3}	466 _{±26}	5,1 _{±0,4}	72 _{±8}
Сильно- реаги- рующие	2,5 _{±0,3}	690 _{±32}	2,5 _{±0,4} ^х	102 _{±13} ^х	2,5 _{±0,2}	360 _{±22} ^х	6,7 _{±0,4} ^х	37 _{±5} ^х

х - $p < 0,05$ по сравнению со слабореагирующими;

А - показатели связывания умереннореагирующих животных существенно не отличались от показателей сильнореагирующих крыс;

K_Д - констант диссоциации (нМ);

C_{В макс} - плотность рецепторов в фмолях/на мг белка.

покампе, так и в мозжечке. При этом аффинность рецепторов существенно не отличалась. Однако инкубация мембран при 37° С выявила значительные различия между слабо- и сильнореагирующими на квиазин животными. Хотя при таком инкубировании значительно понижается плотность бензодиазепиновых рецепторов, наблюдается почти двухкратное различие в пользу слабореагирующих крыс. Изменялись также константы диссоциации этих рецепторов, в мозжечке аффинность выше у слабореагирующих, в то время как в гиппокампе флунизепам связывается лучше у сильнореагирующих крыс (табл. 3).

Обсуждение результатов

Полученные данные свидетельствуют о том, что выбранный нами способ селектирования крыс способствует выявлению генетически обусловленных поведенческих и биохимических различий между животными. Встряхивания головой, вызванные квиазином, стимулятором серотонин₂-рецепторов, положительно коррелируют с интенсивностью метаболизма серотонина в стриатуме, т.е. чувствительность серотонин₂-рецепторов зависит от скорости метаболизма серотонина (табл. 4). Пассивная реакция страха -

Таблица 4

Зависимость между чувствительностью серотонин₂-рецепторов, скоростью кругооборота серотонина, плотностью бензодиазепиновых рецепторов и реакцией страха у крыс самцов

Чувствительность серотонин ₂ -рецепторов	СКОРОСТЬ КРУГООБОРОТА СЕРОТОНИНА	ПЛОТНОСТЬ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ	ВЫРАЖЕННОСТЬ РЕАКЦИИ СТРАХА
НИЗКАЯ	УСИЛЕНИЕ ↓	↓	ОСЛАБЛЕНИЕ ↓
УМЕРЕННАЯ			
ВЫСОКАЯ			

полжение иммобилизации в опыте "задержки страха" - зависит от метаболизма серотонина в лимбических структурах. Активная реакция страха в виде апоморфиновой агрессивности связана с метаболизмом серотонина в обоих исследованных кодкорковых регионах мозга. Спонтанная агрессивность развивается при длительном введении апоморфина только у крыс, у которых наблю-

дается низкая скорость кругооборота серотонина как в лимбических структурах, так и в стриатуме. Этот факт согласуется с данными других авторов /6/, что у агрессивных крыс наблюдается заметно пониженный кругооборот серотонина по сравнению с неагрессивными животными. Полученные результаты свидетельствуют, что выраженность реакций страха отрицательно коррелирует с метаболизмом серотонина в подкорковых регионах мозга. Интенсивность ориентировочно-исследовательской активности значительно меньше коррелирует с чувствительностью серотонин₂-рецепторов и скоростью кругооборота серотонина.

Плотность бензодиазепиновых рецепторов, как и выраженность реакций страха, отрицательно коррелирует с метаболизмом серотонина (чувствительностью серотонин₂-рецепторов) (табл. 4). У слабореагирующих крыс плотность бензодиазепиновых рецепторов была выше по сравнению с сильнореагирующими, причем аффинность рецепторов существенно не отличалась. Однако при инкубировании мембран при 37°C связывание ³H-флуניתразепама понижалось, и различия между группами стали более очевидными. По существующим представлениям, в мозге имеется два подтипа бензодиазепиновых рецепторов, причем их отличает разная чувствительность к температуре /9/. Бензодиазепин₁-рецепторы (мозжечковый тип) являются термостойкими /7/. По нашим исследованиям, слабореагирующих крыс отличает высокая плотность бензодиазепиновых рецепторов, стойких к температуре. Полагают, что бензодиазепин₂-рецепторы (гиппокампальный подтип) имеют значение в седативном действии транквилизаторов бензодиазепинового ряда /7/. По наблюдениям Nestoros и соавт. /10/, антипсихотическое действие диазепама в высоких дозах у больных шизофренией, резистентных к нейролептикам, обусловлено именно его седативным действием. Учитывая эти мнения, можно полагать, что настоящее исследование является своего рода экспериментальным доказательством гипотезы Beckmann и Naas /5/, согласно которой высокие дозы диазепама оказывают антипсихотическое действие у больных шизофренией, мало чувствительных к галлюциногенным серотониниметикам.

Итак, проведенный нейрофармакологический анализ на селективированных крысах свидетельствует об отрицательной корреляции между метаболизмом серотонина (чувствительностью серотонин₂-рецепторов) и выраженностью реакции страха (табл. 4). Однако плотность бензодиазепиновых рецепторов имеет прямую связь с проявлениями страха у крыс. Можно также полагать, что генетически обусловленные факторы, причиняющие снижен-

ный метаболизм серотонина и пониженную чувствительность серотонин₂-рецепторов, находятся и в основе повышенной плотности бензодиазепиновых рецепторов.

Литература

1. Васар Э.Э. Фармакологический анализ нейромедиаторных механизмов апоморфиновой и кионидиновой агрессивности. Автореф. дис. канд. мед. наук. Тарту, 1983. - 20 с.
2. Васар Э.Э., Ряго Л.К., Алликметс Л.Х. О роли бензодиазепиновых рецепторов в регуляции агрессивного поведения. - Ж. высш. нервной деят., 1983, т. 33, № 5, с. 864-869.
3. Allikmets L.H., Stanley M., Gershon S. The effect of lithium on chronic haloperidol enhanced apomorphine aggression in rats. - Life Sci., 1979, vol. p. 165-170.
4. Archer T., Ögren S.O., Ross S.B. Serotonin involvement in aversive conditioning: reversal of the fear retention deficit by long-term p-chloroamphetamine but not p-chlorophenylalanine. - Neurosci. Lett., 1982, vol. 34, p. 75-82.
5. Beckmann H., Haas S. High dose diazepam in schizophrenia. - Psychopharmacol., 1980, vol. 71, p. 79-82.
6. Daruna J.H., Kent E.W. Comparison of regional serotonin levels and turnover in the brain of naturally high and low aggressive rats. - Brain Res., 1976, vol. 101, p. 489-501.
7. Dubnick B., Lippa A.S., Klepner C.A., Coupet J., Greenblatt E.N., Beer B. The separation of ³H-benzodiazepin binding sites in brain and of benzodiazepine pharmacological properties. - Pharmacol. Biochem. and Behav., 1983, vol. 18, p. 311-318.
8. Earley C.I., Leonard B.E. Isolation and assay of noradrenaline, dopamine, 5-hydroxytryptamine and several metabolites from brain tissue using disposable Bio-Rad columns packed with Sephadex G-10. - J. Pharmacol. Methods, 1978, vol. 1, p. 67-79.
9. Lippa A.S., Klepner C.A., Benson D.I., Critchett D., Sano M.S., Beer B. The role of GABA in mediating the anticonvulsant properties of benzodiazepine. - Brain Res. Bull., 1980, vol. 5, p. 855-861.

10. Nesteros J.N., Nair N.P.V., Pulman J.R., Schwartz G., Bloom D., High doses of diazepam improve neuroleptic-resistant chronic schizophrenic patients. - *Psychopharmacol*, 1983, vol. 81, p. 42-47.
11. Niemegeers C.I.E., Colpaert F.C., Leysen J.E., Awouters F., Janssen P.A.J. Mescaline-induced head-twitches in the rat: an in vivo method to evaluate serotonin S₂ antagonists. - *Drug Dev. Res.*, 1983, vol. 3, p. 123-135.
12. Peroutka S.J., Lebowitz R.M., Snyder S.H. Two distinct central serotonin receptors with different physiological functions. - *Science*, 1981, vol. 216, p. 827-829.
13. Vetulani J., Bednarczyk P., Reichenberg K., Rokosz A. Head-twitches induced by LSD and quipazine, similarities and differences. - *Neuropharmacol*, 1980, vol. 19, p. 155-158.

CORRELATION BETWEEN SENSITIVITY OF SEROTONIN₂-RECEPTORS,
DENSITY OF BENZODIAZEPINE RECEPTORS AND FEAR REACTION
IN RAT

E. Vasar, M. Maimets, L. Rägo
Tartu University

S u m m a r y

The male Wistar rats were selected according to their headtwitches' response to Quipazine (1.0 mg/kg), an agonist of serotonin₂-receptors, administration into three groups - weak, moderate and high responders. A clear-cut correlation between the turnover of serotonin and the sensitivity of serotonin₂-receptors was found. In animals with accelerated serotonin turnover the sensitivity of serotonin₂-receptors was also significantly higher. The immobilization reaction in fear-retention test was the most obvious in the group of rats with low sensitivity of serotonin₂-receptors. However, the density of benzodiazepine receptors was higher in fear-susceptible rats. It appears that fear reaction in rats correlates inversely with serotonin₂-receptors' sensitivity and positively with benzodiazepine receptors' density.

АДАПТАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГАМК-ЭРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ ПОСЛЕ
ОТМЕНЫ ХРОНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГАЛОПЕРИДОЛА

А.М. Нурк, М.О. Майметс, Л.К. Ряго, Э.Э. Васар

Кафедра фармакологии и Институт общей и
молекулярной патологии ТГУ

Морфологическая и функциональная связь между дофаминергическими и ГАМК-ергическими нейронами в nigrostriatной системе четко установлена /4, 17/. Поэтому весьма логично предполагать, что нейролептики, действие которых по существующим представлениям реализуется через блокаду дофаминовых (ДА) рецепторов /18/, влияют и на ГАМК-ергические процессы головного мозга.

Установлено, что длительное введение нейролептиков лабораторным животным повышает время кругооборота ГАМК /14/, и наблюдаются изменения в аккумуляции ГАМК во многих ДА-ергических структурах после применения нейролептиков /15/. Имеются также данные, что в повышении активности фермента тирозингидроксилазы, вызванном введением нейролептиков, участвует и ГАМК /10/. Многие агонисты рецепторов ГАМК потенцируют, а антагонисты угнетают каталепсию, вызванную нейролептиками /21/.

Известно, что к многим эффектам нейролептиков (каталепсия, угнетение моторики, повышение кругооборота дофамина) при их длительном применении развивается толерантность /1/, однако она не развивается к их антипсихотическому действию /16/, даже, наоборот, терапевтическая активность нейролептиков появляется лишь спустя несколько недель после начала применения препарата /19/. У животных после отмены длительного введения нейролептиков наблюдается гиперчувствительность дофаминовых /1/, серотониновых /3/ и ГАМК рецепторов /5/. В основе изменения чувствительности рецепторов лежат многие расстройства экстрапирамидных моторных функций, как нейролептический паркинсонизм и поздние дискинезии.

Все эти данные свидетельствуют о необходимости перестройки активности многих нейромедиаторных систем для проявления как терапевтического, так и побочных эффектов нейролептиков, а не только дофаминергической.

В данном сообщении приводятся данные о том, как изменяются эффекты агонистов рецепторов ГАМК мусцимола и баклофена после хронического введения галоперидола и какие сдвиги наблюдаются в то же время в различных популяциях рецепторов ГАМК.

Методы исследования

Опыты проводились на белых беспородных мышах-самцах весом 20-30 г. Части животных в течение 14 дней вводили внутривенно галоперидол в дозе 0,25 мг/кг 2 раза в сутки, а животные, получавшие физиологический раствор в том же объеме, служили контрольными. Спустя 72 часа после отмены галоперидола одной части животных вводили мусцимол в дозах 0,5, 0,75 и 1,0 мг/кг, а другой - (+)баклофен в дозах 1,25, 2,5 и 5 мг/кг и спустя 30 минут после введения препаратов определяли двигательную активность. Активность определялась в отдельных камерах актометра, автоматически регистрирующего движение животного.

Другую часть животных декапитировали, выделяли на холоде мозг и замораживали. Срезы стритума гомогенизировали в 10 объемах 0,32 М раствора сахарозы (тефлоно-стеклянный гомогенизатор) и центрифугировали при 1000 г 10 минут. Надосадочную жидкость центрифугировали снова при 20 000 г. Полученный осадок трижды промывали 50 мМ буфером ТРИС-НСI (рН = 7,4 при 25° С), центрифугировали при 48 000 г в течение 30 минут и оставляли на холоде (-25° С) на ночь. Эту процедуру повторяли два раза. 9 раз промытые мембраны ресуспендировали в таком объеме буфера ТРИС-НСI, чтобы конечное содержание ткани составляло 1,5-2 мг/мл (0,2-0,2 мг белка/мл). Эту суспензию использовали для определения связывания ^3H -мусцимола и ^3H -ГАМК с мембранной фракцией ткани мозга. Концентрация ^3H -мусцимола (удельная активность 19 Ки/ммоль) составляла 5 нМ, концентрация немеченого мусцимола была от 2,5 нМ до 1 мкМ, обе добавляли к инкубационной среде в объеме 0,1 мл. Суспензию мембран (0,8 мл) инкубировали при 0°С 10 минут и сразу центрифугировали при 11 000 оборотов 10 минут. Специфическое связывание ^3H -мусцимола выражали как разницу между общим (тотальным) и неспецифическим связыванием (в присутствии немеченого мусцимола), в фентомолях/мг белка.

^3H -ГАМК использовали для изучения изменений в рецепторах типа ГАМК_B. Для этого к суспензии добавляли ионы Ca^{2+} в

концентрации 2,5 и (+)бикукуллина - 50 мкМ. Инкубация проводилась при 20°C 10 минут, связанный ^3H -ГАМК выделяли также при помощи центрифугирования при 11 000 г 10 минут. Полученные данные обрабатывались статистически с помощью т-теста Стьюдента и проводили анализ Скотчарда.

Результаты и их обсуждение

Отмена двухнедельного введения галоперидола вызвала резкое изменение в эффекте мусцимола на двигательную активность мышей (табл. I). Если у контрольных животных все исследуемые дозы мусцимола подавляли моторику, то после отмены галоперидола его эффект оказался противоположным: двигательная активность животных повышалась. Причем более выраженное повышение наблюдалось при дозе 0,75 мг/кг. Депримирующее действие баклофена на моторику сохранялось и после отмены нейролептика (табл. I).

Таблица I

Действие мусцимола и баклофена на двигательную активность мышей спустя 72 часа после отмены 14-дневного введения галоперидола

Вещество, доза мг/кг	Число импульсов I-15 мин.	%	Число импульсов 15-30 мин.	%
Контроль: физ. раствор	185 ± 10	100	102 ± 10	100
+ Мусцимол 1,0 мг/кг	91 ± 18 ^a	49	41 ± 8 ^a	40
0,75	135 ± 11 ^a	73	80 ± 6 ^b	78
0,5	194 ± 12	105	105 ± 12	103
+ баклофен 5,0 мг/кг	128 ± 12 ^a	69	37 ± 7 ^a	36
2,5	122 ± 9 ^a	66	80 ± 6 ^b	78
Галоперидол				
+ баклофен 2,5 мг/кг	130 ± 11 ^a	70	78 ± 9 ^b	76
+ мусцимол 1,0 мг/кг	220 ± 12 ^{b,б}	199	180 ± 12 ^{a,б}	176
0,75	363 ± 37 ^{b,б}	196	259 ± 24 ^{b,б}	254

a - $p < 0,01$ по сравнению с контролем,

b - $p < 0,05$ по сравнению с контролем,

б - $p < 0,01$ по сравнению с действием мусцимола в контрольной группе.

Результаты опытов связывания, однако, показывали, что плотность рецепторов, связывающих с ^3H -мусцимолем (ГАМК_A),

значительно уменьшалась, но сродство мусцимола к рецептору (константа диссоциации) существенно не изменялась (табл. 2).

Таблица 2

Связывание ^3H -мусцимола с мембранами срезов стриатума спустя 72 часа после отмены 14-дневного введения галоперидола у мышей

Вещество	Максимальное связывание - фмоль/мг белка	%	Константа диссоциации (K_D) нмоль
Контроль: физ. р-р.	420 ± 21	100	$6,21 \pm 0,19$
Галоперидол 0,25 мг/кг	275 ± 18^x	68,8	$6,72 \pm 0,28$

x - $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

Число рецепторов типа ГАМК_B, специфическим лигандом которых является баклофен /12/, не изменялось (табл. 3), что находится в полном соответствии с поведенческим эффектом баклофена.

Таблица 3

Связывание ^3H -ГАМК с мембранами срезов стриатума в присутствии ионов кальция спустя 72 часа после отмены галоперидола

Группа	фмоль/мг белка
Контроль: физ. раствор	$24,0 \pm 2,1$
Галоперидол 0,25 мг/кг	$26,1 \pm 3,2$

Таким образом, отмена хронического введения галоперидола дифференциально изменяла эффект двух агонистов рецепторов ГАМК мусцимола и баклофена, причем изменения в плотности разных типов рецепторов ГАМК были также разные.

Известно, что ГАМК-ергические нейроны или интернейроны, контролирующие высвобождение дофамина в nigrostriatной системе, располагаются как на уровне тела нейронов в черной субстанции, так и на пресинаптическом уровне в стриатуме /13/, причем оба они, как полагают, являются тормозящими на высвобождение дофамина. Возможно, что уменьшение числа этих рецепторов при длительном введении галоперидола приводит к уг-

нетению тормозного эффекта ГАМК на рилиз дофамина, а также, как показывают результаты наших опытов, к уменьшению эффекта агониста рецепторов ГАМК мусцимола на двигательную активность. Другими авторами получены аналогичные данные имидазод-уксусной кислотой /8/. Однако этим трудно объяснить усиление моторики, наблюдаемое после хронического введения галоперидола. Поэтому можно предположить существование двух различных, по характеру антагонистических, рецепторов ГАМК, из которых одни оказывают стимулирующее, другие - ингибирующее действие на высвобождение дофамина. Гипочувствительность ингибирующих рецепторов приводит к более выраженной ("чистой") стимуляции, проявляющейся в повышении моторики после введения мусцимола. Возможно, что с этим эффектом связано и повышение связывания ГАМК в черной субстанции, наблюдаемое после отмены хронического применения нейролептиков /9/.

Имеются данные, что рецепторы ГАМК_B в стриатуме находятся также на пресинаптических волокнах дофаминергических нейронов /2/ и что они участвуют в регуляции высвобождения дофамина. Однако в наших опытах в этой популяции рецепторов ГАМК никаких изменений не установлено. Хотя мусцимол активен на обоих типах рецепторов /20/, адаптационные изменения, наблюдаемые после отмены хронического введения галоперидола, связаны, по всей вероятности, только с рецепторами ГАМК_A. Адаптационные изменения рецепторов ГАМК_A после хронического применения нейролептиков найдены и в черной субстанции /9, 5/, но вопрос о том, какие из них являются основными и каково их значение в терапевтическом эффекте нейролептиков, остается до конца не выясненным. По гипотезе некоторых авторов /8/, изменения в ГАМК-ергической системе могут лежать в основе антипсихотического действия нейролептиков, но данные о том, что агонисты ГАМК ухудшают экстрапирамидную симптоматику в эксперименте /13, 21/ и сами вызывают гиперчувствительность дофаминовых рецепторов, делают это сомнительным. Кроме того, результаты об эффективности баклофена при лечении психических состояний весьма противоречивые /7, 11/. Поэтому роль ГАМК-ергической системы, а особенно роль разных субпопуляций рецепторов ГАМК, в механизме действия нейролептиков требует дальнейших исследований.

Литература

1. Алликметс Л.Х., Жарковский А.М. Изменения чувствительности моноаминергических нейромедиаторных систем при длительном введении нейролептиков. - В кн.: VIII съезд Всесоюзного физиологического общества им. И.П. Павлова. Алма-Ата, 1979. - Л.: Наука, стр. 275.
2. Алликметс Л.Х., Ряго Л.К., Нурк А.М. Характеристика Ca^{2+} зависимых рецепторов ГАМК. - В сб.: Девятая Всесоюзная конференция по биохимии нервной системы. Ереван, 1983, стр. 175.
3. Жарковский А.М., Ряго Л.К., Арро А.Г. Изменения чувствительности дофаминовых и серотониновых рецепторов после хронического введения хлорпромазина. - Ж. высш. нервной деят., 1980, т. 30, № I, стр. 165-168.
4. Cools A.R., Jaspers R., Kolasiewicz W., Sontag K.-H., Wolfarth S. Substantia Nigra as a station that not only transmits, but also transforms, incoming signals for its behavioural expression: striatal dopamine and GABA-mediated response of pars reticulata neurons. - Behav. Brain Res., 1983, vol. 7, p. 39-49.
5. Coward D.M. Nigral actions of GABA agonists are enhanced by chronic fluphenazine and differentiated by concomitant flurazepam. - Psychopharmacol., 1982, vol. 76, p. 294-298.
6. Ferkany J.W., Strong R., Enna S.J. Dopamine receptor supersensitivity in the corpus striatum following chronic elevation of brain γ -aminobutyric acid. - J. Neurochem., 1980, vol. 34, p. 247-249.
7. Frederiksen P.K. Baclofen in the treatment of schizophrenia. - Lancet, 1975, vol. 1, p. 702-703.
8. Freed W.J., Gillin I.C., Wyatt R.J. Anomalous behavioral response to imidazolacetic acid, a GABA agonist, in animals treated chronically with haloperidol. - Biol. Psychiat., 1980, vol. 15, p. 21-35.
9. Gale K. Chronic blockade of dopamine receptors by antischizophrenic drugs enhances GABA binding in substantia nigra. - Nature, 1980, vol. 283, p. 559-570.
10. Gale K., Costa E., Toffano G., Hong J.-S., Guidotti A. Evidence for a role of nigral γ -aminobutyric acid and substance P in haloperidol-induced activation of

- striatal tyrosine hydroxylase. - *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1978, vol. 206, p. 29-37.
11. Gulmann N.C., Bahr B., Andersen B., Eliassen H.M.M. A double-blind trial of baclofen against placebo in the treatment of schizophrenia. - *Acta Psychiat. Scand.*, 1976, vol. 54, p. 287-296.
 12. Hill D.R., Bowery N.G. ^3H -baclofen and ^3H -GABA bind to bicuculline-insensitive GABA_B sites in rat brain. - *Nature*, 1981, vol. 290, p. 149-152.
 13. Lloyd K.G., Worms P., Scatton B., Zinkovic B., Bartholini G. The influence of GABA on dopamine neuron activity. - In: *Presynaptic receptors. Proc. Satell. Symp. 7th Int. Congr. Pharmacol. Paris, 1978*, p. 207-212.
 14. Maggi A., Cattabeni F., Bruno F., Racagni G. Haloperidol and clozapine: specificity of action on GABA in the nigrostriatal system. - *Brain Res.*, 1977, vol. 133, p. 382-385.
 15. Mao C.C., Cheney D.L., Marco E., Revuelta A., Costa E. Turnover times of gamma-aminobutyric acid and acetylcholine in nucleus caudatus, nucleus accumbens, globus pallidus and substantia nigra: effects of repeated administration of haloperidol. - *Brain Res.*, 1977, vol. 132, p. 375-379.
 16. Scatton B., Garret C., Julou L. Effects of neuroleptics on dopamine metabolism in the nigrostriatal, mesolimbic and mesocortical dopaminergic systems. New approaches in the research of antipsychotic drugs. - In: *Proc. of V Int. Symp. of Med. Chemistry. Paris, 1976*, p. 189-194.
 17. Scheel-Krüger J., Magelund G., Ollanas M., Arnt J., Christensen A.V. GABA - an important moderator and mediator of dopamine dependent behaviours. - *Advances Biosci.*, 1981, vol. 33, p. 31-41.
 18. Snyder S.H. The dopamine hypothesis of schizophrenia: Focus on the dopamine receptor. - *Amer. J. Psychiat.*, 1976, vol. 133, p. 197-202.
 19. Spohn H.E., Lacowrsiere R.B., Thompson K., Coyne L. Phenothiazine effects on psychological and psychophysiological dysfunction in chronic schizophrenics. - *Arch. Gen. Psychiat.*, 1977, vol. 34, p. 633.

20. Rāgo L.K., Zarkovsky A.M. Bicuculline insensitive effects of baclofen. - Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1983, vol. 322, p. 166-169.
21. Worms P., Willigens M.T., Lloyd K.G. GABA involvement in neuroleptic-induced catalepsy. - J. Pharm. Pharmacol., 1978, vol. 30, p. 716-718.

ADAPTIVE CHANGES IN GABA-ERGIC SYSTEM
AFTER CHRONIC HALOPERIDOL ADMINISTRATION

A.L. Nurk, M.O. Maimets, L.K. Rāgo, E.E. Vasar
Tartu University

S u m m a r y

The effect of two GABA agonists, muscimol (0.5-1 mg/kg) and baclofen (2.5-5 mg/kg) on motor activity in mice after the cessation of chronic administration of haloperidol (2.5 mg/kg, twice daily during two weeks) was studied. The motor depressant effect of muscimol in control animals was inverted to stimulation after chronic haloperidol administration whereas the action of baclofen remained unchanged. In parallel experiments specific binding of ^3H -muscimol to mouse forebrain membranes had decreased significantly after chronic haloperidol administration, revealing the changes in GABA_A-receptor subpopulation, whereas binding of ^3H -GABA to GABA_B receptor subpopulation did not change. The significance of the changes in the mechanism of action of neuroleptics is discussed.

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И РАДИОРЕЦЕПТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПИРАЦЕТАМА

Т.Д. Гарибова, В.В. Рожанец, И.Х. Рахманкулова,
К.Э. Воронин, Н. Цонева-Тютюлкова, Д. Стефанова,
С.Э. Тимофеева, А.В. Вальдман

Институт фармакологии АМН СССР
НИХФИ, НРБ, София

Пирацетам - циклическое производное ГАМК, широко применяется в клинической и амбулаторной практике при лечении психоорганических нарушений различного генеза: сосудистых, травматических, сенильных, токсических.

Многочисленными экспериментальными исследованиями, проведенными на различных видах животных, показано, что пирацетам облегчает процесс обучения, повышает устойчивость мозга к гипоксии и различным токсическим воздействиям, оказывает антиамнестический эффект /3, 4, 5, 6, 9, 13, 16/.

Целью настоящей работы является проведение анализа влияния пирацетама на эмоциональные реакции животных при различных стрессорирующих ситуациях и выявление возможной корреляционной зависимости между поведенческими показателями и аффинностью пирацетама к специфическим рецепторам мозга крыс.

Методы исследования

Опыты проведены на белых беспородных крысах-самцах массой 130-210 г и белых беспородных мышках-самцах массой 18-22 г. Для изучения эмоциотропного действия пирацетама (Геддеон Рихтер, ВНР) были использованы методика конфликтной ситуации /2/ и методика стресс-провоцирующих стимулов /10/. Конфликтная ситуация создавалась у крыс путем столкновения двух мотиваций - питьевой и оборонительной. Предварительно у животного вырабатывали ситуационный питьевой рефлекс, и затем в момент взятия воды крыса получала болевое раздражение (удар током). В результате создавалась ситуация, при которой животное не могло удовлетворить доминирующую питьевую потребность, и возникал "конфликт" двух мотиваций, что выражалось в появлении беспокойства, эмоционального напряжения, неадекватности реагирования на тест-стимулы, нарушении функционирования сердечно-сосудистой системы и дыхания.

Эмоциональные реакции оценивались по методу, предложенному Brady и Nauta /10/, в нашей модификации. При исследовании регистрировались реакции крыс на 4 вида стресс-воздействий. Каждая реакция в зависимости от степени выраженности оценивалась по четырехбалльной системе по следующим критериям: 1. Реакция на захват рукой на плоской хорошо освещенной поверхности; 2. Мышечное напряжение при захвате рукой; 3. Реакция на приближение пинцета; 4. Реакция на толчок пинцетом; 5. На протяжении всего исследования регистрировались дефекация и писк. Вся процедура выполнялась для каждой крысы отдельно. Учитывалась сумма баллов по всем тест-воздействиям для каждого животного.

Для оценки антиамнестического действия пирacetама у мышей вырабатывали условную реакцию пассивного избегания с последующим применением электрошока в качестве амнестического фактора по модифицированной методике Я. Буреша и О. Бурешовой /11/. В течение двух минут регистрировали время пребывания мыши в светлом и темном отсеках. Затем в темном отсеке животное получало однократный удар током (0,4 мА) через электродный пол (обучение). Для получения амнезии использовали максимальный электросудорожный припадок (проведение максимального электрошока, 50 гц, 0,2 сек. через корнеальные электроды). Проведение электрошока непосредственно после обучения вызывало стирание памятного следа. Тест на воспроизведение осуществляли через 24 часа после обучения. В этот период контрольные животные забывали обучение и предпочитали находиться в темной части камеры. Для оценки антигипоксического эффекта пирacetама использовали модель острой гипобарической гипоксии в барокамере при подъеме со скоростью 50 м/сек. до "площадки" II тыс.м. и модель гипоксии с киперкапнией в гермообъеме (регистрировали продолжительность жизни мышей в герметически закупоренных банках объемом 200 мл).

Для оценки влияния пирacetама на скорость обучения использовалась методика условного оборонительного рефлекса активного двустороннего избегания в камере шаттл-бокс фирмы "Ugo Basile" (Италия). Кроме того, изучали ориентировочно-исследовательское поведение животных в открытом поле; антиагрессивное действие - по количеству "драк" пары животных при супрамаксимальном раздражении через электродный пол; противосудорожное действие - по предупреждению судорог, вызванных стрихнином и максимальным электрошоком, нарушение координации движений - по тесту вращающегося стержня /2/.

Таблица I

Влияние пираретама на различные фармакологические показатели

Вид действия (методики)	Вид животных	Доза в мг/кг, внутривенно	Наблюдаемый эффект
Обучение активному избеганию (однократное обучение в шаттл-боксе)	мыши	400	нет эффекта
	крысы	300	нет эффекта
Антиамнестический эффект (электрошоковая амнезия рефлекса пассивного избегания)	мыши	300	Восстановление обученного на 50 %
Антигипоксическое действие:			
а) гипоксия с гиперкапнией в гермообъеме	мыши	300	Увеличение продолжительности жизни в I,3 раза
б) гипобарическая гипоксия	мыши	300	Увеличение продолжительности жизни в I,6 раза
Противосудорожное действие:			
антагонизм со стрихнином	мыши	600	эффект у 33 %
предупреждение максимального электрошока	мыши	300	эффект у 10 %
Антиагрессивное действие	крысы	300	нет эффекта
	мыши	400	нет эффекта

Продолжение таблицы I

I	2	3	4
Нарушение координации движений	крысы	2000	нет эффекта
	мыши	600	нет эффекта
Седативный эффект (открытое поле)	мыши	300-	
		600	нет эффекта

Статистическую обработку результатов проводили с вычислением средних арифметических с доверительными интервалами при $P = 0,05$ /1/.

Аффинность пирацетама (Пирамем, Фармахим, НРБ) к альфа- и бета-адреноимипраминовым и дофаминовым D_2 -рецепторам изучали по известным методикам без существенных модификаций /7, 8, 12, 15, 17, 18/. Вытеснение 3H -дигидроальprenолола (2 нМ) и альфа₁-антагониста WB 4101 (0,6 нМ) проводили с помощью 10 мкМ фентоламина. При изучении S_2 серотониновых рецепторов 3H -спиперон (1 нМ) вытесняли 1 мкМ серотонина или немеченного спиперона; эти же концентрации использовали для вытеснения 3H -серотонина. 3H -флунитразепам (1 нМ) вытесняли 5 мкМ диазепамом, 3H -имипрамин - 10 мкМ имипрамина. При изучении дофаминовых D_2 рецепторов стриатума 3H -спиперон (0,2 нМ) вытесняли 10 мкМ апоморфина. Использовали 3H -соединения фирмы Amersham (Англия) и стекловолокнистые фильтры GF/B и GF/C фирмы Whatman (Англия). Радиоактивность с фильтров экстрагировали 5 мл сцинтиллятора Брэя в течение суток. Подсчет радиоактивности проводили с помощью счетчика Kontron SL 4000 (Франция). Так как целью исследования являлась проверка пирацетама в качестве возможного конкурентного ингибитора данных рецепторов, все меченые лиганды были использованы в концентрациях, близких к соответствующим константам диссоциации. Концентрация самого пирацетама 10^{-5} М была выбрана, исходя из средней клинической дозы. Выделение синаптических мембран целого мозга крыс и мембран гомогената фронтальной коры и стриатума проводили по описанным методикам /15, 17/. Суспензии мембран в соответствующих инкубационных средах использовали для рецепторных исследований в день выделения.

Таблица 2

Изучение действия пирacetамa на некоторые рецепторы головного мозга крысы

Специфическое связывание ³ H-лигандов в присутствии 10 ⁻⁵ M пирacetамa, % от контроля	Область головного мозга, изучаемый рецептор						
	Целый мозг		Бензодиазе- пиновые	Имипрамино- вые	Фронтальная кора		Стриатум
	Альфа ₁ -АР	Бета-АР			Серотониновые C ₁	C ₂	Дофаминовые D ₂
	107	98	112	101	97	94	92
	<u>+8</u>	<u>+4</u>	<u>+10</u>	<u>+9</u>	<u>+6</u>	<u>+8</u>	<u>+10</u>

В таблице приведены значения $\bar{M} \pm m$ по результатам двух независимых экспериментов.

Результаты исследования

Изучение влияния пираретама на поведение крыс в условиях конфликтной ситуации выявило его оригинальное эмоциотропное действие. Показано, что подобно бензодиазепиновым транквилизаторам под влиянием пираретама (300 мг/кг) наблюдается активизация поведения в конфликтной ситуации: увеличивается число подходов к поилке (в 2 раза) и число попыток взятия воды (в 1,5 раза), несмотря на получение при этом болевых раздражений. По этому проявлению действия пираретам значительно уступает бензодиазепинам: более чем на 2 порядка по абсолютной активности ($ЭД_{50}$) и в 10-20 раз по глубине эффекта (числу взятий воды). Действие пираретама в конфликтной ситуации качественно отличается от эффекта бензодиазепинов, поскольку под его влиянием не исчезают, а даже несколько усиливаются эмоциональные реакции на провоцирующие тест-стимулы; у отдельных животных сохраняется аффективная вокализация, остаются нарушенными вегетативные реакции на конфликт со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия) и дыхания. Полученные данные свидетельствуют о существенном качественном различии эмоциотропного действия пираретама и бензодиазепинов в условиях конфликтной ситуации. Об отсутствии седативных проявлений пираретама при оценке его анксиолитической активности свидетельствуют также данные File и Hyde /14/.

При изучении влияния пираретама на эмоциональную реактивность животных по шкале Brady-Nauta /10/ также были выявлены эмоциотропные эффекты. Установлено, что пираретам в дозе 300 мг/кг повышал уровень эмоциональной реактивности животных по всем проявлениям (рис. 1). Усиливалась реакция животных на приближение пинцета - опытные крысы в отличие от контрольных, лишь слегка отступающих назад, осуществляли активный уклон или побег. Реакция на толчок пинцетом была еще более выраженной - бегство с принятием угрожающей позы. Пираретам усиливал у крыс также дефекацию и мочеиспускание. В среднем эмоциональная реактивность животных под влиянием препарата возрастала в 1,6 раза. При этом пираретам в этой дозе не влиял на пороги вызванной электроболевым раздражением агрессивности крыс. Прямо противоположное действие на эмоциональную сферу оказывают транквилизаторы бензодиазепинового ряда, в частности, феназепам. После его однократного введения крысам в дозе 0,5 мг/кг почти полностью устраняются все эмоциональные реакции.

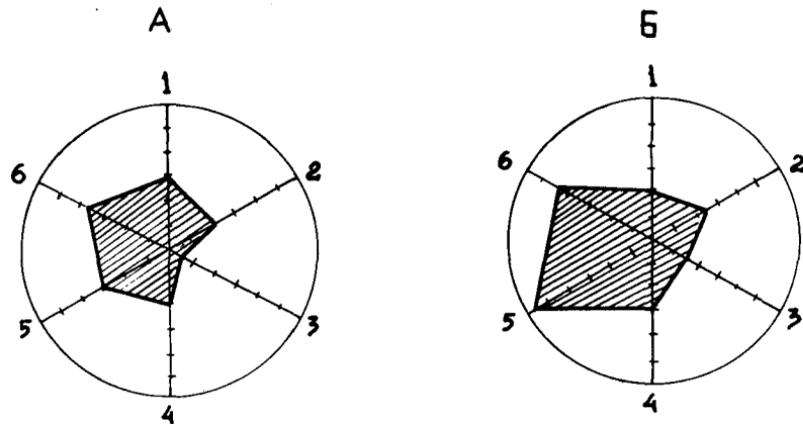


Рис. 1. Эмоциотропный спектр пирacetама у крыс (по шкале Brady и Nauta).

1. Реакция на захват рукой; 2. мышечное напряжение при захвате рукой; 3. реакция на приближение пинцета; 4. реакция на толчок пинцетом; 5. дефеция; 6. писк в баллах по шестибальной системе.

A - контроль; B - пирacetам 300 мг/кг внутривершинно.

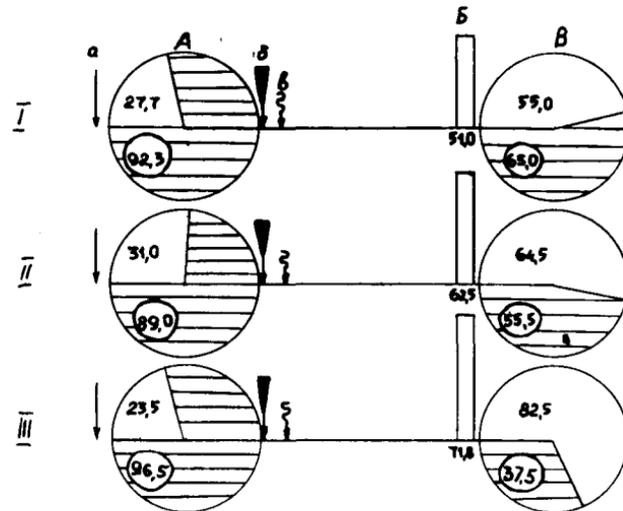


Рис. 2. Антиамнестическое действие пиррацетам у мышей.

A - ориентировочный рефлекс; Б - латентный период (в сек.); В - воспроизведение;
 I - контроль; II пиррацетам 200 мг/кг; III - пиррацетам 300 мг/кг; а - введение
 препарата; б - обучение; в - максимальный электрошок.
 Светлый сектор диаграмм - время, проведенное животными в светлом отсеке экспери-
 ментальной камеры (в сек.); заштрихованный сектор - время, проведенное в темном
 отсеке экспериментальной камеры (в сек.).

Пирацетам повышает устойчивость мозга мышей к гипоксии. Так, при его использовании в дозе 300 мг/кг продолжительность жизни мышей в условиях модели гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме увеличивалась в 1,3 раза, а при гипобарической гипоксии - 2,6 раза (табл. I).

В этой же дозе пирацетам предупреждает развитие амнезии у мышей. Если в контрольной группе после максимального электрошока отмечалось забывание обученного, и при воспроизведении ситуации мыши проводили большую часть времени в темном отсеке камеры (где они раньше подвергались электроболевому раздражению), то на фоне пирацетама животные предпочитали оставаться в светлом отсеке (рис. 2). Эти данные свидетельствуют о способности пирацетама предупреждать развитие ретроградной амнезии. Такие же данные были получены ранее в опытах на крысах /3, 5/.

Показано также, что пирацетам, как правило, не обладает эффектами, специфичными для классических психотропных препаратов: практически не оказывает депримирующего действия в условиях модели открытого поля и не изменяет скорость выработки условного рефлекса активного избегания в условиях методики шаттл-бокс при однократном обучении, лишь в незначительной степени предотвращает судороги, вызванные стрихнином и максимальным электрошоком, не обладает антиагрессивными и миорелаксантами эффектами (табл. I). Эти результаты, полученные в опытах на мышцах, полностью согласуются с исследованиями, имеющимися в литературе /3, 4, 5/.

В связи с выявлением у пирацетама эмоциотропных эффектов представлялось целесообразным изучение аффинности пирацетама к различным рецепторам в ЦНС. Как следует из данных, приведенных в табл. 2, в концентрации 10^{-5} М пирацетам не проявляет свойств конкурентного ингибитора специфического связывания использованных ^3H -лигандов. Другими словами, этот препарат не обладает аффинностью к альфа- и бета-адренорецепторам, к серотониновым рецепторам обоих типов, к дофаминовым, имипраминовым и бензодиазепиновым рецепторам головного мозга крысы.

Полученные данные позволяют сделать заключение, что влияние пирацетама на поведение животных реализуется без обязательного участия данных рецепторов.

Выводы

1. Выявлена эмоциотропная активность пираретама в условиях эмоционального стресса у животных.
2. Поведенческая активность пираретама, по-видимому, не определяется взаимодействием с бензодиазепиновыми, имипраминовыми, серотониновыми обоих типов, дофаминовыми, альфа₁- и бета-адреналиновыми рецепторами.

Литература

1. Беленький М.Д. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Рига, 1959, стр. 37-43.
2. Воронина Т.А., Вихляев Ю.И., Неробкова Л.Н. и др. Феназепам. - Киев: Наукова думка, 1982, стр. 145.
3. Гиургеа К. Дифференциальное экспериментальное определение ноотропных лекарств. - В кн.: Клиническое значение препарата ноотропил. М., 1976, стр. 9-20.
4. Машковский М.Д., Рощина Л.Ф., Полежаева А.И. и др. Фармакологические особенности пираретама. - Хим.-фарм. ж., 1977, II, № 8, стр. 132-138.
5. Машковский М.Д. Ноотропы - новый класс психотропных препаратов. - В кн.: Достижения современной нейрофармакологии. Л., 1982, стр. 107-111.
6. Островская Р.У., Молодавкин Г.М., Трофимов С.С. и др. Нейрофармакологические свойства производных пираретама. - Бюлл. exper. биол., 1982, 94, № 12, стр. 62-65.
7. Рожанец В.В., Русанов Д.Ю., Данчев Н.Д., Вальдман А.В. Влияние хронического применения антидепрессантов на состояние бензодиазепиновых рецепторов головного мозга мыши. - Бюлл. exper. биол., 1983, 7, стр. 46-48.
8. Рожанец В.В., Русанов Д.Ю., Тарасова Е.В., Вальдман А.В. Влияние хронического введения антидепрессантов на связывание ³H-имипрамина с синаптическими мембранами головного мозга мыши. - Бюлл. exper. биол., 1983, 12, стр. 89-90.
9. Селиванова А.Т., Маркова А.Е., Мутовкина Л.Г., Потапенко Е.Г. Разнонаправленные изменения интегративной деятельности мозга при воздействии пираретама и этимизола. - Ж. высш. нервной деят., 1983, 33, № 1, стр. 157-159.

10. Brady J.V., Nauta W.J.H. Subcortical mechanisms in emotional behavioral affective changes following septal forebrain lesions in the albino rat. - J. comp. physiol. psychol., 1953, vol. 46, N 3, p. 339-341.
11. Bures J. and Buresova O. Cortical spreading depression as a memory disturbing factor. - J. comp. physiol. psychol. 1963, vol. 56, p. 268-272.
12. Bylund D.B., Snyder S.H. Beta adrenergic receptor binding in membrane preparation from mammalian brain. - Molecular Pharmacol., 1976, N 12, p. 568-580.
13. Dimov S., Moyanova S., Nikolov R., Nikolova M. Neurophysiological analysis of piracetam effects on the memory processes. - Behav. Brain Res., 1982, vol. 5, N 1, p. 98-99.
14. File Sandra E., Hyde J.R. Piracetam - a non-sedative anxiolytic drug? - Brit. J. Pharm., 1978, vol. 62, N 3, p. 425-426.
15. Nelson D.L., Herber A. et al. Characteristics of central 5-HT receptors and their adaptive changes following intracerebral 5,7-dihydroxytryptamine administration in the rat. - Molecul. Pharm., 1978, vol. 14, p. 983-995.
16. Nicolov R., Nicolova M. Protective effect of piracetam against PGF₂-impaired cerebral resistance to hypoxia. - Meth. and Find. Exp. and Clin. Pharmacol., 1982, vol. 4, N 6, p. 397-402.
17. Rosenfeld M.M., Dvorhin B. et al. Different affinities of molindone metoclopramide and domperidol for classes of ³H-spiroperidol binding sites in rat striatum. - Evidence for pharmacologically distinct classes of receptors, 1982.
18. Spyra., Pirke K.-M. Binding of ³H-clonidine and ³H WB 4101 to the pre- and post-synaptic α -adrenoreceptors of the basal hypothalamus of the starved male rats. - Brain Res., 1982, vol. 245, p. 179-182.

BEHAVIOURAL AND RADIORECEPTOR INVESTIGATIONS OF PIRACETAM

T.L. Garibova, V.V. Rozhanetz, I.Kh. Rakhmankulova,
K.E. Voronin, N. Tzoneva-Tjutjunkova, D. Stepanova,
S.E. Timofeeva, A.V. Valdman
Institute of Pharmacology Moscow

S u m m a r y

In experiments on mice and rats the spectrum of piracetam pharmacological activity and its affinity to different receptors in CNS was investigated. Emotiotropic activity of the drug was revealed in conditions of emotional stress.

Probably behavioural activity of pyracetam is not determined by the interaction with benzodiazepine, imipramine, serotonine of both types, dopamine, α_1 and β -adrenaline receptors.

ВЛИЯНИЕ ФЕНИБУТА НА ПТОЗ, ВЫЗЫВАЕМЫЙ НЕЙРОТРОПНЫМИ
СРЕДСТВАМИ, И НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЕГО ДЕЙСТВИЯ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВВЕДЕНИИ

Р.А. Хаунина

Лаборатория психофармакологии Ленинградского НИ психо-
неврологического института им. В.М. Бехтерева

При наблюдении за животными (мыши, крысы, кошки), получившими фенибут, обращали на себя внимание широко раскрытые глазные щели, которые не уменьшались даже в состоянии глубокого угнетения и снижения мышечного тонуса. В связи с этим мы исследовали влияние фенибута на блефароптоз, вызываемый введением нейролептиков и дибенамина.

Птоз вызывали в/б введением резерпина (рауседил 2,5 мг/кг), аминазина (5 мг/кг) и дибенамина (80 мг/кг) до или после в/б введения фенибута (100-200 мг/кг). Выраженность птоза оценивали в баллах по Rubin et al. /6/ : 0 - отсутствие птоза, I - веко закрывает глазное яблоко на 1/4, 2 - глазное яблоко закрыто наполовину, 3 - на 3/4 (едва видна щель), 4 - полное закрытие глазной щели.

Фенибут отчетливо противодействовал способности всех этих веществ вызывать птоз, как при введении до, так и на фоне уже развившегося эффекта (рис. 1, 2 и 3). Антагонизм с веществами, снижающими симпатический тонус, в том числе с таким избирательным α -адреноблокатором как дибенамин, позволяет предположить вмешательство фенибута в симпатическую регуляцию мышц глаза.

В плане этих наблюдений находятся данные И.С. Морозова /3/, который отметил под влиянием фенибута в части опытов облегчение проведения импульсов через шейный симпатический ганглий, и Davies a. Watkins /5/, установивших сходство в действии бета-фенил-ГАМК лиоресала и норадреналина на кортикальные нейроны.

Следует отметить, что по другим показателям (двигательная активность, температура тела, влияние на действие снотворных, агрессивность, каталепсия) мы не наблюдали антагониз-

ма в действии фенибута и нейролептиков, напротив, некоторые эффекты последних фенибут даже усиливал /4/.

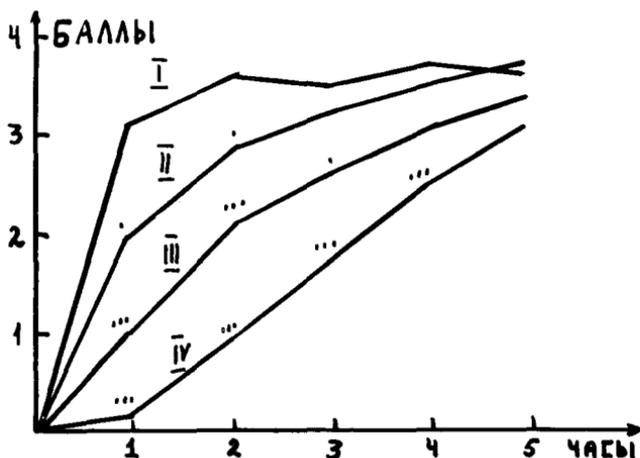


Рис. 1. Влияние фенибута на птоз, вызванный резерпином у крыс. По оси ординат - птоз в баллах, по оси абсцисс - время после в/б введения резерпина в дозе 2,5 мг/кг. Фенибут вводили за 30 мин. до резерпина в дозах 100, 150 и 200 мг/кг (II, III и IV). I - контроль. Группы по 10 крыс.
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

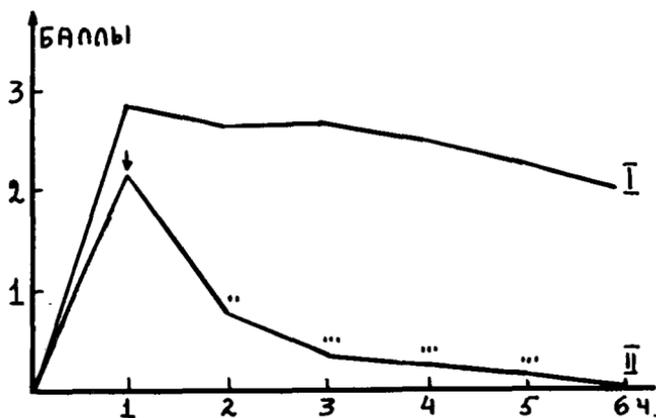


Рис. 2. Влияние фенибута на птоз, вызванный аминазином у мышей. По оси ординат - птоз в баллах, по оси абсцисс - время после в/б введения аминазина в дозе 5 мг/кг. ↓ - фенибут в/б в дозе 200 мг/кг. Группы по 10 мышей.
** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

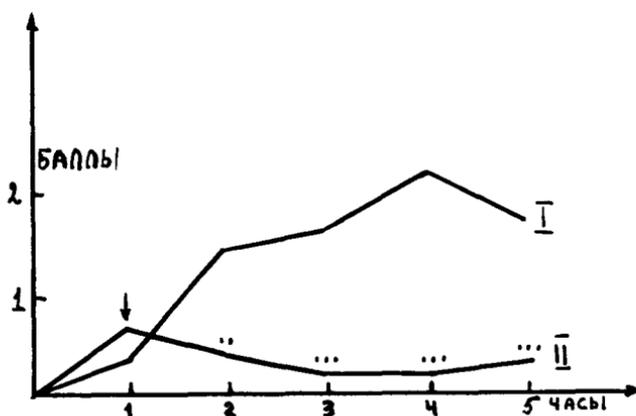


Рис. 3. Влияние фенибута на птоз, вызванный дибенамином у мышей. По оси ординат - птоз в баллах, по оси абсцисс - время после в/б введения дибенамина в дозе 30 мг/кг. ↓ - фенибут в дозе 200 мг/кг в/б. Группы по 10 мышей. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Хорошо известно, что эффект многих лекарственных веществ изменяется при длительном применении. В связи с этим была исследована активность фенибута при хроническом введении.

Фенибут в дозах 100 и 200 мг/кг вводили в/б в течение 10 и 30 дней ежедневно один раз в сутки.

Влияние фенибута на наркотический эффект гексенала (60 мг/кг в/б) исследовали в дозе 100 мг/кг. Эта доза фенибута является пороговой по потенцированию действия гексенала.

Через 5 дней ежедневного введения способность фенибута усиливать наркотический эффект гексенала не изменилась, а на 10-й день введения значительно уменьшилась (табл. I). Вызываемое фенибутом укорочение латентного периода действия гексенала не изменилось и на 10-й день введения.

Таблица I
Изменение действия гексенала при хроническом введении фенибута

Длительность введения фенибута	Латентный период мин.	Боковое положение мин.
1	2	3
Контроль	4,7±0,22	44,0±7,1
I день	2,9±0,18***	71,0±6,0**

Продолжение таблицы I

I	2	3
5 день	3,1±0,23***	69,3±7,9*
10 день	3,1±0,16***	59,7±11,7

Примечание: Фенибут (100 мг/кг, в/б) вводили один раз в сутки. Гексенал (60 мг/кг, в/б) вводился через 30 мин. после фенибута. Группы по 14 мышей.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по отношению к контролю.

При хроническом введении уменьшалось также и гипотермическое действие фенибута. Особенно значительно эффект снизился в первые 10 дней, даже при введении такой большой дозы как 200 мг/кг (рис. 4). Однако в дальнейшем эффект хотя и ослабевал, но все же сохранилось достоверное различие между опытной и контрольной группами. Снижение температуры на 2° , которое наблюдалось на 20-25-й день хронического введения 200 мг/кг фенибута, при однократном введении вызывала доза в 75-100 мг/кг.

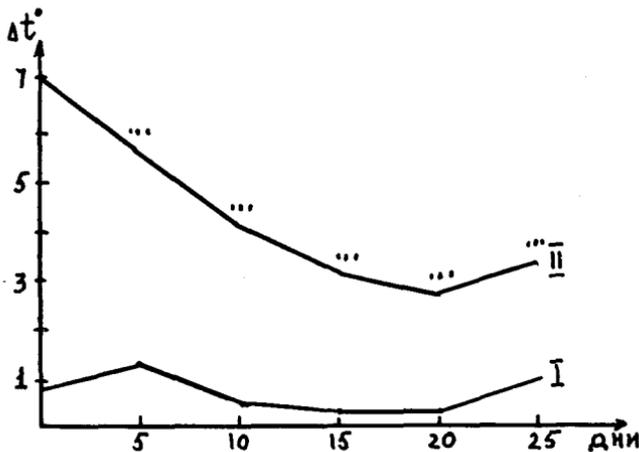


Рис. 4. Гипотермический эффект фенибута у мышей при длительном применении.

I - контроль, II - фенибут. Фенибут в дозе 200 мг/кг в/б вводили ежедневно раз в сутки. Измерение температуры - через 30 мин. после введения. Группы по 10 мышей.

*** $p < 0,001$ между I и II.

Полученные экспериментальные данные о снижении активности фенибута при длительном применении коррелируют с клиническими наблюдениями /1/.

Одной из причин ослабления действия фенибута при хроническом введении может быть увеличение скорости его инактивации. Как было показано М.Н. Масловой /2/, гомогенаты печени связывают более 80 % фенибута. Является ли это причиной снижения активности фенибута при длительном применении или в основе его лежат центральные механизмы, предстоит еще исследовать экспериментально. Исключить последнее мы не можем, так как в наших предварительных опытах гипотермический эффект фенибута снижался и при его внутривенном введении.

Выводы

- 1) Фенибут уменьшает птоз, вызываемый резерпином, аминазином и дибенамином.
- 2) При хроническом введении фенибута уменьшается его гипотермический эффект и способность потенцировать действие гексенала.

Литература

1. Банщиков В.М., Березин Ф.Б. Применение производных гамма-аминомасляной кислоты в психиатрической практике. - Невропатол. и психиатрия, 1966, № 5, стр. 763-767.
2. Маслова М.Н., Хаунина Р.А. Распределение бета-фенил-гамма-аминомасляной кислоты (фенигамы) в организме и некоторые показатели ее центрального действия. - Булл. экспер. биол., 1965, № 8, стр. 65-69.
3. Морозов И.С. Влияние нейроактивных аминокислот и их производных на механизмы сосудистой регуляции. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1975.
4. Хаунина Р.А. Влияние фенибута (фенигамы) на эффекты нейролептиков. - Труды/Ленингр. научно-исслед. психоневрол. ин-т им. В.М. Бехтерева. Л., 1969, т. 52, стр. 374-381.

5. Davies J., Watkins. The action of beta-phenyl-GABA derivatives on neurones of the cat cerebral cortex. - Brain Res., 1974, vol. 70, p. 501-505.
6. Rubin B., Malone M.H., Waugh M.H., Burke I.C. Bioassay of rauwolfia roots and alkaloids. - J. Pharmacol.Exper. ther., 1957, vol. 120, p. 125-136.

INFLUENCE OF PHENIBUT ON PTOSIS
ELICITED BY NEUROTROPIC DRUGS
AND SOME INDICES OF ITS ACTION
IN CHRONIC ADMINISTRATION

R.A. Khaunina

Bekhterev Psychoneurological Research Institute,
Leningrad

S u m m a r y

In experiments on mice and rats the ability of phenibut (100-200 mg/kg i.v.) to diminish or suppress the ptosis induced by i.p. injection of reserpine (2.5 mg/kg), chlorpromazine (5 mg/kg) and dibenamine (80 mg/kg) was established.

Phenibut did not change other effects of neuroleptics, moreover, in some cases it even intensified them (Khaunina, 1969).

In chronic experiments phenibut was injected once a day in doses of 100 and 200 mg/kg i.p. during 10 and 30 days.

After the ten days of chronic injections the diminuation of action of phenibut on the body temperature and its ability potentiate narcotic action of hexobarbital (60 mg/kg i.p.) was established.

These experiments correlate with the results of clinical trials (Banshikov, Beresin, 1966) where tolerance to some effects of phenibut was found.

БИОПЕРИОДИЧЕСКИЕ КОЛЕБАНИЯ АНТИГИПОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ НЕКОТОРЫХ
ГАМК-БЕРГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

М.Я. Оттер

Кафедра фармакологии ТГУ

ГАМК и ее аналоги обладают широким спектром физиологической активности. В целях лечения заболеваний центральной нервной системы они используются с 1960-х годов /1/.

Исследованиями последних лет показана важная роль гипоксического компонента в патогенезе ряда органических поражений нервной системы, при которых отмечен отчетливый лечебный эффект ноотропных веществ.

Все физиологические и биохимические процессы человека и животных подлежат ритмическим изменениям, как суточным, так и сезонным. Биоритмы описаны в высших мозговых функциях эмоциональности, агрессивности, способности учиться, памяти, устойчивости к гипоксии и т.д. /2, 3, 4, 2/. Сформулировано представление во "времени наименьшего сопротивления" организма. Биосистема в один данный момент времени в 24-часовой суточной шкале не реагирует на определенную дозу лекарственного препарата, но в другой момент времени действие той же дозы препарата максимальное. Это выражается качественно в изменениях хронотолерантности организма или биопериодическим изменением чувствительности рецепторов к лекарству.

Если время проведения опытов в течение суток остается неизменным, то становятся видимыми хронотолерантные изменения в течение года. Так, показаны сезонные различия противогипоксического действия медикаментов /4/.

В литературе приведены данные, что метаболизм самой ГАМК имеет суточные ритмы /2/. Дневные активные часы характеризуются подавлением новообразования ГАМК, а ночные - активацией ее синтеза, т.к. активность α -глутамат-карбоксилазы выше с 4 до 8 часов и имеет минимум в 10 часов, а активность ГАМК-трансаминазы у крыс резко понижена с 8 до 10 /2/. Образующийся по реакции ГАМК-трансаминазы полуальдегид сукцината вступает в цикл трикарбоновых кислот через ятарную кислоту.

Указанный путь является шунтовым механизмом вовлечения углеродного скелета глутаминовой кислоты в окислительный процесс.

Целью настоящей работы было изучение фармакологической активности ряда производных ГАМК в условиях гипоксии и на поведенческие эффекты на подопытных животных в разные времена суток и года. Делается попытка выяснить некоторые хронофармакологические аспекты действия структурных аналогов и дериватов гамма-аминомасляной кислоты.

Материал и методика

Опыты проводили на 275 белых крысах-самцах (весом 220-250 г) и 600 белых мышах обоих полов (весом 22-25 г).

Для проведения настоящей работы подопытные животные содержались в стандартных условиях вивария ($T = 20 \pm 2^{\circ} \text{C}$, режим - свет : темнота 12:12 час., с 7.00 по 19.00, стандартное питание). Опыты проводились 4 раза в сутки (6.00; 12.00; 18.00 и 24.00). Во время темного периода опыты проводились при темно-красном свете. Препараты вводили внутривентриально за 60 минут до проведения поведенческих тестов и определения гипоксической гипоксии. Для опытов было использовано 7 веществ: алифатные соли гамма-аминомасляной кислоты; вещества с фенольным радикалом (фенибут, толибут и баклофен) и циклические лактамы ГАМК (пирацетам и фепирон). Баклофен изучали в дозе 7,5 мг/кг, пирацетам - в дозе 100 и 1600 мг/кг, остальные препараты - в дозе 100 мг/кг. Контрольным группам животных вводилась дистиллированная вода в том же объеме.

Противогипоксические свойства веществ изучали на модели гипоксической гипоксии на белых мышах, помещая их поодиночке в герметически закрытый сосуд емкостью 80 см³ без поглощения CO₂. Защитный эффект препаратов в условиях гипоксии оценили по продолжительности жизни животных в секундах.

Параллельно изучали изменения в ориентировочно-двигательной активности в актометре и эмоциональные реакции по порогам писка и агрессивности, вызванные электроболевым раздражением (переменным током от 5 до 55 вольт).

Результаты и их обсуждение

В наших опытах на белых крысах выявилось, что ориентировочная реакция и моторная активность интактных животных в течение темного периода (24.00 и 6.00) выше, в течение светового периода (12.00 и 18.00) - ниже (табл. I). Величины порогов электроболевого раздражения (эмоциональность) живот-

Таблица I

Суточные колебания ориентировочно-двигательной активности контрольных животных и их эмоциональных реакций, вызванных электроболевым раздражением. Приведены средние величины и их стандартные ошибки для групп из 8-10 животных. Достоверные различия от суточной средней при $P \leq 0,05$ отмечено - х

Поведенческие эффекты	Число	Ч а с ы				Суточн. средн.	
		6.00	12.00	18.00	24.00		
Ориентировочная реакция (число секторов)	15 ноября	152 ± 21 ^х	69 ± 6	58 ± 4	101 ± 18	95 ± 8	
	28 февраля	144 ± 8	62 ± 22	102 ± 24	171 ± 9	120 ± 12	
	11 апреля	172 ± 12	97 ± 14	115 ± 13	144 ± 14	132 ± 10	
Количество вставаний	15 ноября	17 ± 2 ^х	8 ± 1	3 ± 0,5 ^х	11 ± 3	10 ± 1	
	28 февраля	8 ± 0,5	5 ± 2	5 ± 0,9	12 ± 2	8 ± 1	
	11 апреля	6 ± 0,8	8 ± 2	9 ± 1	13 ± 0,3	9 ± 0,7	
Порог эмоцио- нальных реакций в опытах	Порог бо- левой реакции	15 ноября	10 ± 2	13 ± 1	10 ± 2	8 ± 1	10 ± 1
		28 февраля	9 ± 1	15 ± 6	22 ± 0,9 ^х	13 ± 2	15 ± 2
	Порог во- кализации	15 ноября	18 ± 3	25 ± 1	23 ± 2	10 ± 0 ^х	19 ± 2
		28 февраля	21 ± 0,9 ^х	32 ± 1	36 ± 2 ^х	25 ± 0,8	29 ± 1
	Порог агрессии	15 ноября	30 ± 2	45 ± 0 ^х	37 ± 1	25 ± 2 ^х	34 ± 2
		28 февраля	36 ± 2	55 ± 4 ^х	45 ± 2	36 ± 4	43 ± 3

ных показывают такой же фазный характер: низкие пороги внимания, вокализации и агрессивности крыс во время темного периода чередуются с высокими порогами в течение светового периода. В данных отдельных месяцев имеются вариации в абсолютных показаниях, определенных в один и тот же час суток, но фазы изменения всех изучаемых параметров сохраняются во всех случаях. В течение года моторная активность у интактных грызунов значительно повышена в весенние месяцы.

Отдельные ГАМК-ергические препараты оказывают неоднаправленное действие на ориентировочную реакцию и моторику животных в разные часы суток.

Таблица 2

Влияние производных ГАМК на ориентировочно-двигательную реактивность. Приведены средние величины в % + или - от контроля в соответствующий час для групп из 6-11 крыс

Препарат	Месяц	Ориентировочная реакция (число секторов)				Количество вставаний			
		6.00	12.00	18.00	24.00	6.00	12.00	18.00	24.00
833833									
Фенибут 100 мг/кг	но-ябрь	-66	-70	-63	-49	-100	-98	-89	-67
	апрель	-80	-21	-84	-62	-100	-76	-100	-60
Ирацетам 1600 мг/кг	но-ябрь	-12	+73	+7	-24	-40	+15	+30	+12
	апрель	-68	-3	-26	+99	-53	-17	-30	+164
Фепирон 100 мг/кг	но-ябрь	-64	-60	-62	-1	-82	-75	-65	-80
Кальция оксидутират 100 мг/кг	но-ябрь	-10	+0,6	-23	+2	-55	-60	0	+5

Фенибут и фепирон оказывают существенное угнетающее действие на двигательную активность крыс в актометре в период всех исследуемых часов суток.

Ирацетам спустя 60 минут после однократного введения оказывает угнетающее действие в темном периоде только в 6.00, в остальные часы он оказывает непостоянное повышающее действие. Кальция оксидутират уменьшает исследовательскую активность крыс, не влияя на прохождение сектров.

В нашем опыте изучаемые препараты существенно не изменяют эмоциональность крыс. Фенибут и фепирон имеют тенденцию повышать пороги внимания, вокализации и драки, пирацетам, наоборот, обладает тенденцией понижать.

Резистентность мышей к гипоксической гипоксии определялась в разные сезоны года. Из таблицы 3 видно, что резистентность контрольных мышей к гипоксической гипоксии варьирует в течение суток.

Таблица 3

Суточные колебания продолжительности жизни интактных мышей в условиях гипоксической гипоксии. Приведены средние величины в % от контроля в соответствующий час для групп из 10-12 животных

Число	Ч а с ы				Продолжительность жизни (в секундах) Суточное среднее
	6.00	12.00	18.00	24.00	
25 октября	87	112	103	98	722 ± 40
20 февраля	88	108	105	99	569 ± 32
5 мая	95	111	99	95	762 ± 54

Во всех опытах резистентность мышей ниже во время темнового периода (в 6.00 и 24.00) и выше во время светового периода (в 12.00 и 18.00).

Все препараты ГАМК в изучаемых нами дозах во все часы суток вызывают повышение резистентности мышей к гипоксической гипоксии. Их действие является самым сильным в конце темнового периода - в 06-07 час. Сильнее протектировали толибут и баклофен.

Таким образом выяснилось, что моторная активность и резистентность изменяются в противоположной фазе, т.е. высокой моторной активности соответствует низкая резистентность к гипоксической гипоксии и, наоборот.

В течение года моторная активность у интактных грызунов повышена в весенние месяцы. Этому соответствует понижение антигипоксического действия исследованных препаратов.

В настоящее время предполагают, что алифатические производные, в отличие от циклических аналогов ГАМК, участвуют в реакции шунта ГАМК. Шунт ГАМК как один из обходных путей

Таблица 4

Антигипоксическое действие производных ГАМК в условиях гипоксической гипоксии. Приведены данные в % по сравнению с контрольными группами в тот же час

Препарат	Месяц	Ч а с ы			
		6.00	12.00	18.00	24.00
Фенибут 100 мг/кг	октябрь	+108	+116	+90	+25
	май	+73	+57	+46	+66
Толибут 100 мг/кг	февраль	+204	+169	+203	+107
	май	+128	+120	+73	+208
Баклофен 7,5 мг/кг	февраль	+192	+198	+159	+151
	май	+132	+68	+44	+113
Фепирон 100 мг/кг	февраль	+150	+103	+16	+28
	май	+84	+77	+50	+81
Натрий ок- сипутират 200 мг/кг	ноябрь	+190	+178	+160	+127
	май	+86	+92	+141	+149
Кальций ок- сипутират 100 мг/кг	октябрь	+55	+11	+26	+72
	май	+20	+17	+11	+12
Пирацетам 1600 мг/кг	февраль	-1	-8	-6	+8
	май	+2	+28	+6	+7
	ноябрь	+11	0	+3	+14

цикла Кребса, находящийся на стыке углеводного белкового и липидного обменов, может принимать участие в адаптации к гипоксии. Показано, что метаболиты шунта ГАМК, а также их производные, особенно ГАМК, обладают антигипоксическим эффектом. Считают, что основу составляет их способность снижать соотношение НАДХ/НАД, лактат/пируват, повышать эффективность окислительного фосфорилирования, улучшать условия связывания аммиака, предотвращать накопление аланина /5, 6/.

Циклические аналоги ГАМК повышают устойчивость животных к гипоксии, по-видимому, за счет повышения энергетического потенциала организма (увеличение скорости оборота АТФ, РНА и других макромолекулярных соединений) /6, 7/. Так как повышение энергетического потенциала требует времени, то в

острых опытах повышение устойчивости животных к гипоксии может быть незначительным, и эффект развивается сильнее в темном периоде, когда основные обменные процессы грызунов сильнее и активность ферментных систем, в том числе и шунта ГАМК, выше /2/. В этом случае нет жесткой связи между антигипоксическим действием веществ и двигательной активностью животных.

По другим положениям, препараты с фенильными радикалами после проникновения через ГЕБ в нейронах превращаются в ГАМК. Лактоновые дериваты ГАМК лишены способности этого превращения. Они меньше влияют на гипоксию при однократном введении, особенно в часы покоя животных, когда ферментные системы грызунов малоактивны /2/.

Известен факт, что сама ГАМК может сильно изменять суточные ритмы токсичности судорожных средств /9/. Авторы связывали это обстоятельство с эндогенными ритмами дофамина и норадреналина. Именно в те часы, когда уровень дофамина и норадреналина в мозге интактных животных понижен, ГАМК понижала летальность мышей, протектировала сильнее. Похожая картина вырисовывалась и в настоящих опытах.

Выводы

1. Моторная активность и резистентность к гипоксии интактных грызунов варьируется в противоположной фазе как в течение суток, так и года.
2. Действие производных ГАМК на названные параметры имеет биопериодические колебания в зависимости от химического строения их молекулы.
3. В зависимости от времени суток и года препараты ГАМК, содержащие фенильную группу, повышали резистентность мышей гипоксической гипоксии и понижали их моторику. У линейных аналогов и лактамов ГАМК нет четкой противоположной корреляции в изменениях антигипоксической активности и моторной активности, вызванных ими.

Литература

1. Алликметс Л.Х., Мехилане Л.С., Нурманд Л.Б., Жарковский А.М., Оттер М.Я., Ряго Л.К., Васар Э.Э. Фармакология новых ГАМК-ергических веществ. - В кн.: Мед. фак. - здравоохранение. Тарту, 1980, стр. 220-221.

2. Бигалов Ф.И., Векслер Я.И. Суточные ритмы активности ферментов метаболизма гамма-аминомасляной кислоты. - В сб.: Хронобиология и хронопатология. М., 1981, стр.46.
3. Биологические ритмы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у животных и человека в норме и при патологии. /Под ред. Романова Ю.А., Таболина В.А. М., 1978.
4. Гичев Ю.П. Сезонные различия противогипоксического действия персульфата натрия у мышей. - В кн.: Хронобиология и хронопатология. М., 1981 стр. 72.
5. Закусов В.В., Островская Р.У., Сколдинов В.П. Система шунта ГАМК и вещества с антигипоксической активностью. - В сб.: Всесоюзный симпозиум "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты". Тарту, 1983, стр. 54-55
6. Машковский М.Д., Полежаева А.И., Роцина Л.Ф. Некоторые особенности фармакологического действия пирацетама. - Фармакол. и токсикол., 1977, т. 40, № 6, стр. 676-683
7. Роцина Л.Ф., Островская Р.У. Влияние пирацетама на устойчивость организма к гипоксии. - Фармакол. и токсикол., 1981, № 2, стр. 210-213.
8. Чотаев Ж.А., Ханаева М.Т. Влияние натрия оксibuтирата на окислительное фосфорилирование ферментов пентозного цикла миокарда при высокогорной гипоксии. - Фармакол. и токсикол., 1981, № 2, стр. 159-162.
9. Walker A., Owasoyo O. The influence of serotonin, GABA and DL-dopa on the circadian rhythm in the toxicity of picrotoxin, pentylenetetrazol and phenobarbital in mice. - Internat. J. Chronobiol. 1974, vol. 2, p. 125-130.

BIOPERIODIC VARIATIONS OF ANTIHYPOXIC EFFICIENCY AND
BEHAVIOURAL EFFECTS OF GABA-ERGIC DRUGS

M. Otter
Tartu University

S u m m a r y

There are time-dependent variations of motility, emotionality and resistance to anoxemic treatment in rodents. Certain parallels exist between the daily and seasonal variations of locomotor activity and antihypoxic resistance in mice. The antihypoxic efficiency of GABA-ergic drugs has bioperiodic variations. GABA derivatives with phenyl-group have higher antihypoxic efficiency than the lactar ones. It can be concluded that the efficiency of GABA analogues is connected to the time of administration and their chemical structure.

КЛИНИЧЕСКИЕ И КОРТИКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НООТРОПНЫХ СРЕДСТВ У БОЛЬНЫХ С ОРГАНИЧЕСКИМ СЛАБОУМИЕМ

Ю.М. Саарма, М.М. Саарма

Кафедра психиатрии ТГУ

В последние годы для лечения психически больных все чаще применяются ноотропические средства, которые повышают интенсивность энергетического обмена в нервной системе /1,5,6/. Эти препараты устраняют психическую инертность, гипобулию, общую заторможенность, астению, истощаемость и вялость, повышают психическую и физическую активность, улучшают кортикальные функции, в том числе и память /1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9/. Целью настоящей работы было сравнительное изучение влияния нескольких ноотропных средств (глутаминовая кислота, аминалон, пирацетам) на клиническое состояние и кортикальные функции больных с органическим слабоумием.

Общая характеристика больных приведена в таблице I. Плацебо применяли у 25 больных, из них - 21 женщина и 4 мужчины. Средний возраст исследованного контингента - 75 лет. Из них у 10 было старческое слабоумие, у 15 больных - атеросклеротическое слабоумие. По Тартуской общей шкале средняя оценка состояния больных до начала применения плацебо была 1,3, по шкале АМП - 26,2 балла. Больные принимали плацебо в течение 3 недель.

Глутаминовую кислоту принимало 24 больных, из них - 15 женщин и 9 мужчин. Возраст больных в среднем - 66 лет. 5 больных болело старческим, 12 - атеросклеротическим и 7 - травматическим слабоумием. По Тартуской общей шкале средняя оценка исходного состояния больных - 1,2, по шкале АМП - 28,2 балла. Больные принимали глутаминовую кислоту в дозах 1,5-2 г в сутки внутрь в течение 3 недель.

Лечение аминалоном проводилось у 17 больных, из них - 7 женщин и 10 мужчин. Средний возраст больных - 62 года. С диагнозом "старческое слабоумие" было 2 больных, с атеросклеротическим слабоумием - 11 и с травматическим слабоумием - 4 больных. Средняя оценка исходного состояния по Тартуской об-

щей шкале была 1,7, по шкале АМП - 29,6 балла. Лечение аминалоном проводилось в течение 6 недель, суточная доза препарата, как правило, - 1,5 г внутрь.

Группа больных, леченных пираретамом, состояла из 27 больных, из них - 14 женщин. Средний возраст больных - 49 лет. У 1 больного - старческое слабоумие, у 10 - атеросклеротическое слабоумие, у 6 - травматическое слабоумие и у 8 больных - другие формы слабоумия. Средняя оценка исходного состояния по Тартуской общей шкале была 1,9, по шкале АПМ - 34,4 балла. Лечение пираретамом проводилось в течение 6 недель, стандартная суточная доза была 2,0 г внутрь.

Наряду с наблюдением за динамикой клинического состояния исследованных больных проводили экспериментальные исследования до лечения и в конце курсового применения препаратов. Применяли составленный на кафедре психиатрии комплекс методики, при помощи которого изучали интеллект и различные функции памяти больных. В комплекс методики включались: ассоциативные пары слов (7 показателей), опыт с запоминанием (5 показателей), тест долгосрочной памяти (основывается на простых школьных знаниях - 4 показателя), тест оперативной памяти (7 показателей), тест со сложением по Крепелину (4 показателя) и тест интеллекта (сравнение и осмысление конкретных и абстрактных понятий, оговорки и пословицы - 12 показателей). В итоге в комплекс исследований входит 6 различных методов, общее количество показателей - 39, характеризующее состояние возбудительного процесса и внутреннего торможения, а также равновесия нервных процессов в различных функциях памяти и мышления.

Таблица 1

Характеристика исследованных больных

Показатель	Средство			
	Плацебо	Глутамино- вая кислота	Амина- лон	Пираце- там
I	2	3	4	5
Женщины	21	15	7	14
Мужчины	4	9	10	13
Всего:	25	24	17	27
Средний возраст	75	55	52	49

Продолжение таблицы I

I	2	3	4	5
<u>Диагноз:</u>				
старческое слабоумие	10	5	2	1
атеросклеротическое слабоумие	15	12	11	10
травматическое слабоумие	-	7	4	6
другие формы	-	-	-	8
<u>Оценка исходного состояния по шкалам:</u>				
Тартуской общей	1,3	1,2	1,7	1,9
АМП	25,2	28,2	29,6	34,4

Таблица 2

Характеристика клинического эффекта
исследованных препаратов

Эффект от курса	Средство							
	Плацебо		Глутамино- вая кислота		Амина- лон		Пираце- там	
		%		%		%		%
Заметное улучшение	-	-	2	8	4	24	12	44
Умеренное улучшение	2	8	11	46	4	24	5	19
Без изменения	10	40	10	42	8	47	10	37
Ухудшение состояния	13	52	1	4	1	5	-	-
	25	100	24	100	17	100	27	100

Клиническая эффективность применения средств приведена в таблице 2. В ходе применения плацебо лишь у 2 больных наблюдалось умеренное улучшение клинического состояния, у 10 больных никакой динамики не выявилось, а у более половины больных (13 лиц) отмечалось ухудшение состояния. Ухудшение выражалось в первую очередь в углублении дисфории и тревожности, в недовольствии своим общим состоянием, в ухудшении контакта с окружающими лицами, а также и в понижении оперативности памяти. В ходе применения плацебо ухудшились показатели, характеризующие точность освоения нового материала в

первую очередь функций оперативной памяти. Скорость и объем освоения нового материала и воспроизведения ранее приобретенных знаний не изменились.

В ходе лечения глутаминовой кислотой заметного улучшения удалось достичь у 2 и умеренного улучшения у 11 больных. Состояние не изменялось у 10, его ухудшение обнаружилось только у 1 больного. Клинически улучшение заключалось в ускорении мышления и повышении оперативности памяти. Экспериментальные данные указывают на повышение скорости воспроизведения ранее приобретенных знаний и на уменьшение ошибок при этом.

В ходе лечения аминалоном заметное улучшение наблюдалось у 4 и умеренное также у 4 больных. У 8 больных изменения в состоянии отсутствовали и у 1 больного отмечалось ухудшение. Улучшение выражалось в субъективном облегчении мышления, в улучшении воспроизведения прежних знаний и приобретения новых. По сравнению с данными пилцбо-группы можно выделить, что аминалон улучшает точность освоения нового материала, причем скорость и объем в интеллекте и исследованных функциях памяти не изменяются.

В группе больных, леченных пирацетамом, заметное улучшение наблюдалось у 12, умеренное – у 5 больных. Изменения в состоянии отсутствовали у 10 больных. Больные чувствовали облегчение мышления, улучшение контакта с окружающими и повышение оперативности памяти. Отмечалось ускорение функций памяти в первую очередь в тесте оперирования прежними знаниями, несколько повышался объем освоения нового материала. Точность воспроизведения приобретенного материала не изменялась или даже несколько ухудшилась (в тесте оперативной памяти).

Из исследованных препаратов наименьший клинический эффект оказала глутаминовая кислота, наилучший – пирацетам. На основе нашего материала можно сделать заключение, что при глубокой деменции от применения ноотропных средств нельзя ожидать особого улучшения в интеллекте и функциях памяти. Ноотропные препараты целесообразно включить в систему лечения при более легких формах деменции. Они дают хороший клинический эффект также в таких случаях, когда у больных обнаруживается понижение психического энергетического потенциала, наблюдаемое при различных расстройствах психики.

Литература

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. М., 1981.
2. Андреев Н.А., Мелзобс М.Я., Донников Б.И., Скутеллис А.П., Эренштейн М.Л. Эффективность фенибута и пираретама при лечении невротических синдромов у больных гипертонической болезнью. - В сб.: Всесоюзный симпозиум "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты". Тарту, 1983, стр. 10-12.
3. Донников Б.И., Андреев Н.А., Мелзобс М.Я., Микажан В.Д. Эффективность трифтазина и пираретама при лечении ипохондрического синдрома у больных гипертонической болезнью. - В сб.: Всесоюзный симпозиум "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты". Тарту, 1983, стр. 46-47.
4. Лосев С.С., Катков В.Ф., Виноградов В.М. Психофармакологический профиль анксиолитической активности пираретама и фенибута. - В сб.: Всесоюзный симпозиум "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты". Тарту, 1983, стр. 86-87.
5. Мехедова А.Я. Сравнительная оценка эффектов пираретама и аминалона при экспериментальных неврозах у собак. - В сб.: Всесоюзный симпозиум "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты". Тарту, 1983, стр. 94.
6. Нисс А.И. Сравнительная характеристика психотропной активности некоторых производных ГАМК нейрометаболического ряда. - В сб.: Всесоюзный симпозиум "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты". Тарту, 1983, стр. 106-108.
7. Саарма М.М., Саарма Ю.М. Клинические и кортикодинамические эффекты аминалона у больных с органическим слабоумием. - В сб.: Всесоюзный симпозиум "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты". Тарту, 1983, стр. 123-129.
8. Саарма Ю.М., Саарма М.М. Клинические и кортикодинамические эффекты пираретама у больных с органическим слабоумием. - В сб.: Всесоюзный симпозиум "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты". Тарту, 1983, стр. 130-131.
9. Цауне М.К., Озола М.А., Андрезина Р.А., Купча В.А. Результаты пираретама (ноотропила) и фенибута при лечении

затяжных депрессий. - В сб.: Всесоюзный симпозиум
"Фармакология производных гамма-аминомасляной кисло-
ты". Тарту, 1983, стр. 149-150.

CLINICAL AND CORTICODYNAMIC EFFECTS OF NOOTROPIC
DRUGS ON DEMENTED PATIENTS .

J.M. Saarma, M.M. Saarma
Tartu University

S u m m a r y

Investigations were carried out on 93 demented patients with placebo, glutamid acid, aminalone and nootropil. From investigated remedies nootropil had the highest effectiveness, glutamid acid the lowest. In patients with heavy forms of dementia nootropic drugs do not improve intellectual and memory functions. Treatment with nootropic drugs may be included in complex therapy of patients with easy and middle dementia. Nootropic drugs are also highly effective in cases with reduced psychic energetic potency.

СПЕКТР КЛИНИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФЕНИБУТА

Л.С. Мехилане, В.Э. Васар

Кафедра психиатрии, Институт общей и молекулярной патологии ТГУ

По первоначальным данным клинического изучения фенибута было заключено, что препарат является транквилизатором, оказывает транквилизирующее действие, уменьшает напряженность, тревогу и страх /9, 10, 11/. В клинической практике фенибут как транквилизатор широкого применения не нашел. Более того, в последние годы, когда в медицине имеется достаточное количество высокоэффективных транквилизирующих средств, интерес к фенибуту заново возрос. Однако как по данным экспериментальных исследований, так и клиническому опыту, о фенибуте однозначных заключений нет /2, 7, 8/.

Противоречивость в транквилизирующем эффекте фенибута выявляется и в первоначальных клинических исследованиях. Так, по обобщающим результатам лечения более 900 больных Т.Я.Хвилициким /11/ выявлено, что полное устранение нарушений или значительное улучшение у больных неврозами и других психически больных достигнуто от 48,7 - 61,1 %, а у больных с органическим поражением мозга (после инсультов, травм головного и спинного мозга и др.) - в 91,3 % случаев. Известно, что эффективность транквилизаторов бензодиазепинового ряда на данном контингенте больных скорее противоположная.

В связи с этим мы поставили перед собой задачу уточнить спектр клинического действия фенибута и вместе с тем показания для его применения при лечении больных неврозами и соматогенными неврозоподобными состояниями.

Основным методом оценки эффективности фенибута являлось клиническое наблюдение за динамикой состояния больных неврозами и неврозоподобными расстройствами соматогенной природы (табл. I). Клиническое состояние больных оценивалось при помощи клинических шкал (Тартуская общая шкала, Тартуская шкала неврозов, карта фармкомитета, шкала АМП). Помимо психоневрологического исследования проводилось тщательное соматическое обследование больных, исследование некоторых

кортикальных функций, клинических и биохимических анализов крови и мочи и т.д.

Исследованный контингент состоял из 125 больных неврозами и 96 больных соматогенными неврозами (табл. I).

Таблица I

Характеристика исследованного контингента больных

Показатели	Препарат	Фенибут	Диазепам	Пирацетам	Плацебо	Всего
мужчин		38	26	16	11	91
женщин		57	42	18	13	130
Возраст						
до 20 лет		9	8	2	2	21
21 - 30 лет		24	14	8	12	58
31 - 40		34	24	10	4	72
41 - 50		18	12	6	6	42
51 - 60		10	10	8	-	28
Неврозы						
из них:		59	38	16	12	125
астенический синдром		24	12	6	4	46
ипохондрический синдром		27	16	5	4	52
депрессивный синдром		8	10	5	4	27
Соматогенные неврозы						
из них:		36	30	18	12	96
астенический синдром		19	8	10	4	41
ипохондрический синдром		10	12	4	4	30
депрессивный синдром		7	10	4	4	25
Всего больных:		95	68	34	24	221

Изучение эффективности фенибута производилось в сравнении с диазепамом, пирацетамом и плацебо в условиях двойного слепого метода (100 больных) и прямого изучения (121 больной) при пероральном применении всех исследуемых препаратов.

Для сравнительного исследования эффективности фенибута было составлено 5 разных лечебных схем, которые применялись больными методом свободного выбора согласно их поступления в отделение неврозов. В первом 10-дневном этапе больной по-

Таблица 2

Общая терапевтическая эффективность фенибута, диазепама, пирацетама и плацебо при лечении больных неврозами и невроидами (по шкале фармкомитета)

Препарат	п	Оценка по шкале фармкомитета			Сдвиг	АБ	ББ	АВ
		До лечения	3-й день	В конце курса				
		$\bar{M} \pm m$	$\bar{M} \pm m$	$\bar{M} \pm m$				
	А	Б	В					
Фенибут	95	22,0 \pm 0,6	15,1 \pm 0,8 ^{xxx}	12,7 \pm 0,9 ^{xxx}	9,3	7,19	2,10	8,99
Фенибут+диазепам	21	26 \pm 1,4	15,4 \pm 1,4 ^{xxx}	10,7 \pm 1,9 ^{xxx}	15,6	5,53	2,23	6,04
Диазепам	68	23,3 \pm 1,8	13,2 \pm 1,8 ^{xxx}	11,6 \pm 1,9 ^{xxx}	11,7	3,96	0,61	4,5
Пирацетам	34	18,2 \pm 2,2	17,7 \pm 2,3	10,5 \pm 1,8 ^{xx}	7,7	0,16	2,47	2,71
Плацебо	24	23,3 \pm 1,7	20,6 \pm 2,2	23,1 \pm 2,8	0,2	0,77	-0,81	0,05

Примечание: о - $p < 0,1$; х - $p < 0,05$; хх - $p < 0,02$; ххх - $p < 0,01$.

Таблица 3

Терапевтическая эффективность диазепама, ноотропина
и фенибута по шкале фармкомитета

Диагноз	п	Оценка по шкале фармкомитета			Сдвиг	АБ	БВ	АВ
		до лечения	3-й день	в конце курса				
		$\bar{M} \pm m$	$\bar{M} \pm m$	$\bar{M} \pm m$				
А	Б	В						
<u>Диазепам:</u>								
невроты	38	22,4 \pm 1,5	11,2 \pm 1,4 ^{xxx}	9,1 \pm 1,3 ^{xxx}	13,3	4,6 ^{xxx}	0,95	6,75 ^{xxx}
соматогенные невроты	36	23,7 \pm 3,3	16,1 \pm 3,4 ^x	15,3 \pm 4,1	9,4	1,82 ^x	0,15	1,79 ^x
<u>пираретам:</u>								
невроты	16	17,5 \pm 4,1	14,8 \pm 3,9	11,2 \pm 2,5	7,7	0,16	2,47	2,71 ^{xxx}
соматогенные невроты	18	18,8 \pm 2,4	16,3 \pm 3,1	11,5 \pm 2,5 ^x	7,3	0,64	1,22	2,10 ^{xx}

Примечание: о - $p < 0,01$; х - $p < 0,05$; хх - $p < 0,02$; ххх - $p < 0,01$.

лучал один из нижеперечисленных препаратов: фенибут - 1,5 г, диазепам - 15 мг, пирацетам - 2,4 г, фенибут - 0,5 г и диазепам - 10 мг вместе или плацебо. В промежуточном периоде между I и II этапом больной получал в течение 5 дней плацебо. Во втором этапе лечение было продолжено одним из перечисленных препаратов в обратной последовательности. Таким образом были получены сравнительные данные, когда один и тот же больной получал фенибут и один из указанных контрольных препаратов.

При общей оценке терапевтической эффективности препаратов на всем контингенте исследуемых больных выявилось, что при применении фенибута и диазепама уже на 3-й день лечения наблюдается достоверное улучшение. При применении пирацетама достоверное улучшение состояния больных наступало значительно позже, после 10-14-дневного лечения. Положительный плацебо-эффект наблюдался лишь в первые дни лечения. Обычно уже к концу первой недели состояние больных при применении плацебо усугублялось.

Наиболее выраженный терапевтический сдвиг в конце лечебного курса наблюдался при совместном применении фенибута и диазепама.

При монокурсовом применении диазепама наибольшая эффективность была достигнута при лечении больных неврозами, у которых в клинической картине на первый план выступали тревога, страх, ипохондрия, вегетативная лабильность и другие симптомы аффективного и тревожного ряда. При преобладании астенических и адинамических черт эффективность диазепама была незначительной. У больных соматогенными неврозами явления астении при применении диазепама нередко усиливались.

Эффективность пирацетама проявилась практически в одинаковой степени у больных неврозами и неврозами с явлениями астено-адинамических симптомов (табл. 3).

Спектр действия фенибута значительно отличается от действия диазепама и пирацетама. Относительно симптомов тревожного ряда эффективность фенибута значительно уступала диазепаму. При этом характерно, что транквилизирующий эффект диазепама был тотальным, т.е. проявлялся практически во всех случаях тревоги и страха независимо от их нозологической принадлежности. У больных неврозами вместе с транквилизирующим действием диазепама наступали и явления седативного компонента - слабость, вялость, утомляемость, сонливость и др., которые можно считать в данном случае нежелательными явлениями. При применении фенибута транквилизирующий эффект наблюдался

не всегда. Отчетливое транквилизирующее действие отмечалось у больных неврозами и особенно тогда, когда вместе с внутренней напряженностью наблюдалась эмоциональная лабильность, слабодушие, слезливость и другие явления психической и физической астении. Можно заключить, что ведущим в спектре действия фенибута является не транквилизирующий, а активирующий компонент. У больных улучшались концентрация внимания, интеллектуально-мнестические способности, исчезли вялость, сонливость, усталость. Ночной сон становился более глубоким. Характерно, что подобные эффекты были достигнуты и после длительного применения пирacetамы. Диазепам, наоборот, вместе с постоянно сильно выраженным транквилизирующим действием причинял или усиливал астено-адинамические явления. Активация после приема диазепама наблюдалась лишь у больных с резко выраженным страхом и тревогой.

В исследованиях кортикальных функций больных неврозами выявилось достоверное улучшение индекса памяти, снижение индекса неадекватных повторений в опыте и снижение среднего времени репродукции в опыте с запоминанием. В наших ранних сообщениях /6/ отмечено ухудшение этих же показателей у здоровых лиц после однократного приема диазепама.

По вегетотропному действию диазепам, в сравнении с фенибутом и пирacetамом, также оказался более эффективным средством.

Переносимость препаратов в диапазоне использованных доз была хорошей. При применении использованных препаратов мы ни в одном случае не наблюдали резкого ухудшения состояния больных или выраженных побочных эффектов. Приведенные в таблице 6 нежелательные эффекты отмечались в единичных случаях. Кратковременный седативный эффект фенибута проявлялся при применении сравнительно высоких доз (2,0-3,0 г в сутки).

Исследованиями последних лет показана важная роль гипоксического компонента в патогенезе ряда психических расстройств психотического и непсихотического характера /1, 7/. Многими экспериментальными данными выявлено, что антигипоксический эффект является важным компонентом в ноотропном действии /7/. Можно предположить, что клиническая эффективность фенибута при органических заболеваниях ЦНС, при алкогольных психозах, в детской психиатрии имеет большую выраженность по сравнению с диазепамом в связи с его прямым участием в активации энергетического обмена мозга. Оптимизация эмоционального статуса и снижение уровня возбуждения ЦНС за счет

Таблица 4

Терапевтическая эффективность фенибута по шкале фармкомитета

Диагноз	п	Оценка по шкале фармкомитета			Сдвиг	АВ	ВВ	АВ
		до лечения	3-й день	В конце курса				
		$\bar{M} \pm m$	$\bar{M} \pm m$	$\bar{M} \pm m$				
А	Б	В						
Неврозы:	59	21,5 \pm 0,7	14,5 \pm 0,9 ^{xxx}	13,0 \pm 1,0 ^{xxx}	8,5	5,93	1,10	6,74
астенический синдром	24	21,4 \pm 1,2	12,0 \pm 1,2 ^{xxx}	8,0 \pm 1,2 ^{xxx}	13,4	5,60	2,45	7,92
ипохондрический синдром	27	21,3 \pm 1,3	16,1 \pm 1,4 ^{xx}	16,7 \pm 1,5 ^x	4,6	2,70	0,30	2,32
депрессивный синдром	8	23,3 \pm 1,2	17,6 \pm 2,3 ^{xx}	15 \pm 2,2 ^{xxx}	8,0	2,20	0,72	3,19
Соматогенные невроиды:	36	22,8 \pm 1,8	16,1 \pm 1,4 ^{xxx}	12,3 \pm 1,5 ^{xxx}	10,5	2,99	1,87	4,48
астенический синдром	19	18,4 \pm 1,3	17,7 \pm 1,6 ^{xxx}	7,3 \pm 1,5 ^{xxx}	11,2	3,00	2,01	5,69
ипохондрический синдром	10	29,6 \pm 2,3	21,4 \pm 2,1 ^{xx}	17,5 \pm 3,2	12,1	2,66	1,29	3,07
депрессивный синдром	7	24,7 \pm 1,2	20,7 \pm 2,4	14,0 \pm 3,2 ^{xxx}	10,7	1,51	1,69	3,15
Всего:	95	22,0 \pm 0,6	15,1 \pm 0,8 ^{xxx}	12,7 \pm 0,9 ^{xxx}	9,3	7,19	2,10	8,99

Примечание: о - $p < 0,1$; х - $p < 0,05$; хх - $p < 0,02$; ххх - $p < 0,01$

Таблица 5

Действие фенибута, диазепама и пирацетама на отдельные симптомы больных неврозами и невроидами

Симптомы	Фенибут		Диазепам		Пирацетам	
	Невро-зы	Неврои-ды	Невро-зы	Неврои-ды	Невро-зы	Неврои-ды
I	2	3	4	5	6	7
Тревога	+	++	+++	+++	-	-
Страх	±	+	+++	+++	-	-
Фобии	±	+	++	++	-	-
Сверхценные мысли страха	-	-	++	++	-	-
Навязчивые мысли	-	-	++	++	-	-
Эмоциональная лабильность	+	++	+++	+++	-	-
Раздражительность	+	++	+++	+++	±	±
Слезливость	+	++	+++	+++	±	±
Дисфория	+	++	+	++	-	-
Ипохондрия	±	+	+++	++	-	-
Депрессивные мысли	-	-	++	+	-	-
Депрессивное настроение	-	-	++	+	-	-
Слабодушие	+	++	+	+	+	±
Снижение психо-физического тонуса	+	++	-	-	+	+
Утомляемость	++	++	-	-	+	+
Нарушение концентрации внимания	++	++	-	-	+	
Затруднение запоминания	++	++	-	-	+	+
Снижение интеллектуальной активности	++	++	-	-	++	++
Усталость, вялость	++	++	-	-	+	+
Сонливость	+	+	-	-	+	+
Снижение волевой активности	+	+	-	-	+	+
Снижение ассоциативного мышления	++	++	-	-	++	++

Продолжение таблицы 5

I	2	3	4	5	6	7
Снижение сообразительности	++	++	-	-	++	++
Трудности засыпания	+	++	+++	+++	-	-
Снижение глубины ночного сна	+	++	+++	+++	±	±
Отсутствие бодрости после сна	++	+++	-	-	±	±
Вегетативная лабильность	+	++	+++	+++	-	-
Головокружение	+	++	++	++	-	-
Головные боли	++	++	±	-	±	±
Умеренная гипертония	+	+	++	++	-	-
Умеренная гипотония	+	+	-	-	-	-
Вегетативные пароксизмы	-	+	+++	+++	-	-

+++ значительное улучшение состояния или полное исчезновение симптома

++ умеренное улучшение

+ удовлетворительное улучшение

- отсутствие эффекта

Таблица 6

Возможные нежелательные эффекты при применении фенибута, диазепама и пирацетама

Симптомы	Фенибут	Диазепам	Пирацетам
I	2	3	4
Слабость, вялость	-	+	-
Повышение утомляемости	-	+	-
Снижение интеллектуальной активности	-	+	-
Нарушение концентрации внимания	-	+	-
Сонливость	-	+	-
Снижение памяти	-	+	-
Легкая эйфория	-	+	-
Спутанность	-	+	-

1	2	3	4
У пожилых - делириозные эпизоды	-	+	-
Выраженная физическая слабость	-	+	-
Снижение волевой активности	-	+	-
Миорелаксация	-	+	-
Снижение общего психо-физического тонуса	-	+	-
Отсутствие бодрости после сна	-	+	-
Седативное действие	+	+	-
Бессонница	-	-	-
Гипотония	-	+	-
Головокружение	+	-	+
Тошнота	+	-	+
Раздражительность	-	-	+
Гиперстимуляция моторики	-	-	+
Повышение сексуальной активности	-	-	+
Психическая зависимость	-	+	-

+ наличие признака

- отсутствие признака

транквилизирующего действия имеет, вероятно, второстепенное значение.

При ряде форм патологии (травматическое поражение мозга, психопатология пожилых больных, васкулярные расстройства, эпилепсия, детская психопатология органической природы и др.) с тревогой и страхом диазепам, несмотря на мощное транквилизирующее действие, может резко усложнить состояние до психотического уровня. И, наоборот, в этих случаях препараты антигипоксического действия могут проявлять выраженный транквилизирующий эффект.

На основе приведенных клинических исследований и литературных данных можно заключить, что показания к применению фенибута должны исходить из его ноотропного действия. Транквилизирующее действие фенибута является слабым и не постоянным.

В отличие от пирарцетама ноотропное действие фенибута проявляется в течение первых суток приема. По нашим данным, фенибут превышает и по выраженности ноотропную активность пирарцетама, это вероятно связано с наличием у фенибута одновременно ноотропного и транквилизирующего действия.

Кроме общих показаний для ноотропных препаратов фенибут следует считать средством выбора в условиях повышенного напряжения, усталости, острых астенизирующих факторов и других экстремальных условий, требующих оптимального эмоционального и интеллектуально-мнестического состояния и высокого уровня работоспособности.

Литература

1. Ковалев Г.В. Препараты ГАМК и ее аналогов в эксперименте и клинике. - В сб.: Фармакология и клиника гамма-аминомасляной кислоты и ее аналогов. Волгоград, 1974, стр. II-25.
2. Ковалева Е.Л. Сравнительная характеристика ноотропного действия фенибута и фепирона. - Фармакол. и токсикол., 1984, № I, стр. 20-23.
3. Лийвамяги Ю.А. Сравнительное изучение клинической эффективности фенибута и диазепама при неврозах детского возраста. - В сб.: Актуальные проблемы развития психиатрической и наркологической помощи в Эстонской ССР. Таллин, 1983, стр. 132-136.
4. Лийвамяги Ю.А., Мехилане Л.С. Опыт применения фенибута в детской психиатрии. - В сб.: Всесоюзный симпозиум "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты". Тарту, 1983, стр. 83-86.
5. Мехилане Л.С., Васар Х.Р. Уточнение спектра клинического действия фенибута. - В сб.: Всесоюзный симпозиум "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты". Тарту, 1983, стр. 95-98.
6. Мехилане Л.С., Саарма М.М., Полевой Л.Г. Действие фенибута на некоторые функции памяти здоровых лиц. - В сб.: Фенибут и замешанные гамма-аминомасляной кислоты и альфапирролидона. Черкассы, 1981, стр. 44-45.
7. Островская Р.У., Трофимов С.С. Ноотропные свойства производных гамма-аминомасляной кислоты. - Булл. экспер. биол., 1984, № 2, стр. 170-172

8. Ряго Л.К., Сарв Х.А., Алликметс Л.Х. Влияние многодневного введения фенибута и диазепама на рецепторы ГАМК и бензодиазепинов в мозге мышей. - Булл. exper. биол., 1983, № 12, стр. 49-50.
9. Хаунина Р.А. Фенибут - новый транквилизирующий и седативный препарат. Нов. лек. препараты. - Экспресс-информация ВНИИМИ, 1978, № 7, стр. 2-8.
10. Хаунина Р.А., Лапин И.П. Фенибут - новый транквилизатор. - Хим.-фарм. ж., 1975, № 12, стр. 125-127.
11. Хвиливицкий Т.Я. Итоги изучения и применения фенибута-нового отечественного транквилизатора. - В сб.: Фенибут и замешанные гамма-аминомасляной кислоты и альфа-пирролидана. Черкассы, 1981, стр. 102-103.

SPECTRUM OF CLINICAL EFFECT OF PHENIBUT

L. Mehilane, V. Vasar
Tartu University

S u m m a r y

The effectiveness of phenibut has been estimated in comparative clinical studies including 125 neurotics and 96 patients with somatic neuroid. The studies have been carried out in double-blind and in part in blind design comparing diazepam and pyrazepam with placebo. The results have been recorded by the general rating-scale of Tartu, the rating-scale of neuroses of Tartu, the rating-scale of AMP and by the card of pharmacological committee.

As a result of these studies it is obvious that phenibut has a weak tranquillizing effect. Its nootropic effect is stronger in comparison with pyracetam and appears more rapidly.

Diazepam with its high tranquillizing effect induces langour, tiredness, reduction of psychosomatic tonicity and the reduction of some brain functions. Phenibut with its tranquillizing effect removes tiredness, induces the ascent of psychosomatic tonicity; it has a general activating effect. It is necessary that we should prefer phenibut in the treatment of geriatric, somatic and children's psychic disorders. It appears that phenibut could be a selection drug for extreme situations of high emotional stress and exhaustion as it is necessary to guarantee high ability to work with optimum emotional and intellectual-mnestic conditions.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕНИБУТА В ЛЕЧЕНИИ ЗАИКАНИЯ И НЕВРОЗА НАВЯЗЧИВЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ

Ю.А. Лийвамяги

Кафедра психиатрии ТГУ

Невроз навязчивых состояний и заикание являются относительно распространенными в детском возрасте нарушениями. Невроз навязчивых состояний у детей школьного возраста и подростков обычно связан с длительно действующими психотравмирующими ситуациями, с конфликтом между желанием и чувством долга, с эмоциональным напряжением, обусловленным сознанием ответственности и т.п. Способствующим фактором является тревожно-мнительные черты характера ребенка /2/.

Расстройство речи в виде заикания чаще всего развивается в возрасте 2,5-5 лет. В последние годы выделяют два основных вида заикания: невротическое, развивающееся под влиянием психогенных факторов, и неврозоподобное, являющееся одним из симптомов раннего органического или соматогенного поражения головного мозга. Причинами возникновения заикания считают острые или длительно действующие психотравмирующие ситуации, а также врожденная или приобретенная функциональная недостаточность механизмов экспрессивной речи. При фиксации заикания в препубертатном или пубертатном возрасте развивается длительное невротическое состояние с астенией, логофобией, сомато-вегетативными нарушениями и субдепрессивным настроением /1/. Невроз навязчивых состояний и заикание имеют склонность к затяжному течению и весьма резистентны к лечению.

При лечении пограничных психопатологических нарушений в детском возрасте несомненный интерес представляет отечественный ГАМК-эргический препарат фенибут. Литературные данные свидетельствуют, что кроме умеренно выраженного транквилизирующего действия препарат имеет также сугипнотический эффект, потенцирует действие наркотических, снотворных, антиэпилептических и нейролептических средств. Фенибут в детской психиатрии оказался эффективным при лечении заикания, тиков, повышенного мышечного тонуса по пирамидному типу, вегетодистонии /3, 4/. Во многих случаях предпочтение фенибута транкви-

лизаторам бензодиазепинового ряда связано со способностью препарата улучшать психофизическую работоспособность и целенаправленность поведения у детей.

Задачей настоящего исследования является более детальное изучение влияния лечения фенибутом на клиническое состояние больных детей с неврозом навязчивых состояний и заиканием. С этой целью амбулаторно проводили лечение монокурсами 33 больных детей (у 13 - невроз навязчивых состояний, у 1 - вялотекущая шизофрения с навязчивым синдромом, у 19 - невротическое или неврозоподобное заикание). Общие сведения о контингенте больных и о характере влияния фенибута представлены в табл. 1. Психическое состояние больных оценивалось при помощи Тартуской общей клинической шкалы до и после окончания лечения. Благоприятным считали результаты лечения, если улучшение психического состояния больного оказалось не меньше 1 балла и общая оценка клинического состояния - не ниже 4 баллов. Для более подробного динамического исследования изменений в клиническом состоянии больных применялась выработанная нами шкала для оценки детской психопатологии, которая заполнялась до лечения и на 3, 10, 17 и 24 день лечения. По этой шкале интенсивность отдельных выявленных психопатологических симптомов оценивалась в баллах от 0 до 3 (табл. 2). Проводилось также тщательное соматическое и неврологическое обследование больных, анализы крови и мочи.

Как видно из табл. 1, результаты лечения у 63 % больных с заиканием и у 78 % больных с навязчивым синдромом оказались хорошими. Длительность заболевания у исследованных больных варьировала от 3 недель до 8 лет. Лечение фенибутом проводили от 10 до 56 дней в зависимости от состояния. Только у 3 больных с навязчивым синдромом (у 1 - вялотекущая шизофрения, у 2 - невротическое развитие личности) после 10-17-дневного безуспешного лечения пришлось применять психотропные средства.

Ведущим расстройством в психическом состоянии у больных с неврозом навязчивых состояний дошкольного и младшего школьного возраста явились навязчивые страхи и тикоидоподобные движения, в пубертатном возрасте - навязчивые мысли и более сложные двигательные акты. Клиническое состояние больных характеризовалось также наличием общевневротических симптомов: повышенной раздражительностью, плаксивостью, пониженным уровнем психической работоспособности, боязливостью,

Таблица I

Общая характеристика контингента больных и результатов
их лечения фенибутом

Диагноз	Заикание		Невроз. навязч. состояний	
	Благопр. р.	Неблагопр. р.	Благопр. р.	Неблагоприят. р.
Кол-во больных:	19		14	
неврозом	12		13	
неврозопод. с.	7		1	
Эффект лечения	Благопр. р.	Неблагопр. р.	Благопр. р.	Неблагоприят. р.
Пол (м/ж)	6/6	5/2	5/6	2/1
Возраст (лет)	9,8	9,6	11	9,7
Премор. изм. лич.	2	7	1	3
Ср. терапев. доза	0,8	0,8	0,9	1,0
Ср. длительн. лечения	25	28	26	12

Таблица 2

Результаты лечения фенибутом больных детей с синдромом заикания и синдромом навязчивых состояний

Число больных	Синдром заикания					t _{max}	p <	Синдром навязчивых состояний					t _{max}	p <
	19	19	19	17	11			14	14	14	9	8		
Средн. доза	0	0,5	0,6	0,6	0,6			0	0,3	0,9	1,0	0,9		
Дни лечения	псих.	3.	10.	17.	24.			псих.	3.	10.	17.	24.		
	сост.							сост.						
Контакт	0,5	0,5	0,4	0,3	0,4	0,9		0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,6	
Гиперестезия	0,1	0,1	0	0	0	0,8		0,2	0,1	0,1	0	0	0,6	
Иллюзии, сенестоп.	0	0	0	0	0	0		0,2	0,1	0,1	0,1	0	1,2	
Форм. наруш. мышл.	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4		0	0	0	0	0	0	
Навязчивость	0,5	0,5	0,4	0,3	0,3	1,0		1,9	1,6	1,4	0,8	0,5	4,5	0,01
Патол. фантаз.	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	
Плаксивость	1,2	0,8	0,6	0,4	0,4	2,8	0,01	0,8	0,4	0,1	0,1	0,1	2,3	0,05
Раздражительно.	1,6	1,5	1,1	1,1	1,2	2,1	0,05	1,2	1,0	0,6	0,2	0,2	3,0	0,01
Беспечность	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	
Эмоц. неадекв.	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	
Неусидчивость	0,6	0,6	0,4	0,5	0,4	0,6		0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,3	
Массивность	0,2	0,3	0,2	0,1	0,2	0,4		0,4	0,4	0,3	0,4	0,1	1,9	
Физич. усталость	0,2	0,1	0,1	0	0	1,1		0,4	0,4	0,3	0,1	0,1	1,1	
Псих. усталость	0,6	0,6	0,6	0,6	0,4	1,1		0,7	0,6	0,5	0,4	0,4	1,1	
Нарабулия	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3		0,4	0,3	0,1	0,2	0,2	0,6	
Наруш. внимания	0,7	0,8	0,6	0,6	0,4	1,0		0,1	0,3	0,2	0,2	0,2	0,6	
Боязливость	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4		1,1	0,8	0,7	0,6	0,6	1,2	
Наруш. аппетита	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2		0,1	0,2	0,1	0,2	0,2	0,6	
Наруш. сна	0,4	0,4	0,3	0,1	0,1	1,3		0,9	0,7	0,4	0,1	0	2,5	
Интелл. сниж.	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2		0	0	0	0	0	0	
Сомато-вегет. наруш.	0,5	0,5	0,4	0,2	0,4	1,2		1,3	0,9	0,6	0,3	0,2	2,9	0,01
Моносимпт. наруш.	2,4	2,2	1,7	1,5	1,4	3,6	0,01	1,0	1,0	0,6	0,6	0,4	1,6	

сомато-вегетативными расстройствами и нарушениями сна. Достоверные положительные сдвиги в клиническом состоянии в этой группе больных также наступали начиная с 10 дня лечения и выражались в уменьшении плаксивости и общем успокоением больных. К 17 дню лечения, наряду с уменьшением раздражительности, нарушений сна и сомато-вегетативных расстройств, заметно снижалась аффективная насыщенность навязчивых страхов, реже совершались навязчивые ритуалы. После курса лечения фенибутом у больных не отмечались явления гиперестезии, сенестопатии, парабулических расстройств, нарушений сна. Очень важно, что в ходе лечения имеется явная тенденция к улучшению активности больных.

Таким образом, в ходе лечения больных с навязчивыми состояниями выявились вначале транквилизирующее, зугипнотическое, регулирующее влияние на сомато-вегетативные функции и уменьшение навязчивых явлений свойства препарата. Активирующее действие фенибута у этого контингента больных проявлялось позже. У одного больного вялотекущей шизофренией с навязчивыми мыслями и ритуалами лечение только одним фенибутом не вызвало положительных сдвигов в клиническом состоянии, необходимым оказалось продолжать лечение с нейролептиком.

Состояние больных с заиканием до лечения (табл. 2) характеризовалось наличием отчетливых, т.н. моносимптомных расстройств (заикание, гипертенезы, тики), повышенной раздражительностью, обидчивостью и плаксивостью, умеренно выраженными явлениями снижения психической работоспособности и внимания, у старших школьников и в пубертатном возрасте — также логофобией. Под влиянием лечения первые достоверные сдвиги в клиническом состоянии больных отмечались к 10 дню лечения: наряду с общим успокоением уменьшались также заикание и киперкинезы. В ходе дальнейшего лечения эти благоприятные сдвиги в клиническом состоянии больных углублялись, т.е. выявлялись преимущественно транквилизирующие свойства препарата. Такие симптомы как контакт с больным, боязливость, неусидчивость, пассивность, психическая и физическая работоспособность и другие мало изменились под влиянием лечения.

Анализ результатов настоящего исследования свидетельствует, что в начальном этапе лечения (в течение первых 7-10 дней) доминирующим является транквилизирующее и зугипнотическое влияние препарата. При повышении суточной дозы до 1 г у части больных отмечалось кратковременно легкое седативное действие препарата.

Активирующий компонент действия фенибута у исследованного контингента больных проявился скромно. В то же время препарат имел отчетливое влияние на клинически выраженное основное расстройство: при заикании - на заикание и на другие моносимптомные нарушения, при неврозе навязчивых состояний - на навязчивые явления. При этом очень важен подбор индивидуально подходящей терапевтической дозы лечения. Все же симптомы, более тесно связанные с основными свойствами преморбидной личности или фиксированные в течение заболевания (характер контакта, болзливость, психическая и физическая работоспособность и др.), меньше подвергаются изменению под влиянием лечения.

Совокупность представленных данных дает возможность прогнозировать терапевтический эффект фенибута у больных детей с заиканием и навязчивым синдромом на основе исходного клинического состояния.

Литература

1. Ковалев В.В. Психиатрия детского возраста. М., 1979.
2. Ковалев В.В., Шевченко Ю.С. Невроз навязчивых состояний у детей и подростков (метод. рекомендации). Таллин, 1980.
3. Ковалев Г.В. Фармакология и клиника гамма-аминомасляной кислоты и ее аналогов. Волгоград, 1979, стр. II-25.
4. Хаунина Ф.А. Фенибут - новый транквилизирующий и седативный препарат. Новые лекарственные препараты. - Экспресс-информация ВНИИ МИ, 1978, № 7, стр. 2-8.

EFFICIENCY OF PHENIBUT IN THERAPY OF CHILDREN'S
STUTTERING AND COMPULSIVE DISORDERS

J. Liivamägi
Tartu University

S u m m a r y

33 children (3 to 14 years old) received ambulatory treatment. The duration of the treatment was 12-56 days. Their diurnal dosage ranges from 0.75 to 1.0 grams. The clinical condition of the outpatients was evaluated by a special rating-scale at the beginning of the treatment and on the 3rd, 10th, 17th and 24th days of treatment. It appears that tranquillizing and euhypnotic influences were prevalent at the beginning of the treatment; some patients experienced a sedative effect at a dose over 1.0 grams per day. 63 % of patients suffering from stuttering and 78 % of patients with compulsive disorders have considerably recovered. The symptoms that depended on the specific characteristics of a premorbid personality or prolonged and fixed badly responded to the treatment with phenibut.

ПРИМЕНЕНИЕ ФЕНИБУТА ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛИРИЯ

Р.А. Андресиня, М.К. Цаунэ, Л.С. Мехилане,
О.Л. Велмерс, А.Я. Паулицане

Кафедра психиатрии Рижского медицинского института,
кафедра психиатрии ТГУ

Накопленный за последние 10 лет клинический опыт лечения алкогольного делирия показывает, что терапия этих состояний должна быть комплексной, щадящей и дифференцированной, т.е. первоначальное увлечение нейролептиками постепенно сменялось сдержанным и осторожным отношением к ним. Выяснилось, что нейролептические препараты повышают проницаемость сосудистой стенки, что способствует быстрому возникновению отека головного мозга /1/. Вследствие угнетения нейролептиками адренергической системы мозга происходит прогрессирующее падение артериального давления, падение сосудистого тонуса, что также усугубляет дисциркуляторные расстройства в головном мозге /1, 2/. Оказалось, что фенотиазиновые нейролептики, отрицательно воздействуя на метаболизм паренхиматозных органов, углубляют сопровождающие делирий биохимические нарушения организма.

В результате этого в лечении алкогольного делирия все больше внимания уделяется применению дезинтоксикационных мероприятий, витаминотерапии, восстановлению водно-солевого баланса организма, а в качестве седативных средств — малым транквилизаторам.

Учитывая выявленные у фенибута транквилизирующие, антигипоксические /3, 4/ и ноотропные /5/ свойства, мы начали применять препарат при лечении алкогольного делирия. Целью настоящего исследования было проанализировать и обобщить накопленный нами опыт лечения фенибутом данной категории больных, проводя сравнение с результатами ранее примененных нами способов терапии алкогольного делирия.

Фенибут применялся на фоне общепринятой дезинтоксикационной терапии — внутривенного введения раствора глюкозы, ин-

сулина, больших доз витаминов группы "В", солей калия, натрия, магния, а также по необходимости - сердечно-сосудистых и диуретических средств. Фенибут вводился внутривенно 2-3 раза в сутки, капельно, в виде 2 %-го раствора по 50-100 мл (в среднем 3,0-6,0 г препарата в сутки). Сразу же после введения первой - второй дозы фенибута больные становились спокойными, сонливыми, исчезли яркие образные представления, зрительные иллюзии, галлюцинаторные расстройства, бредовая продукция. Фенибут вызывал не глубокий, наркотический сон, а спокойное, дремотное состояние, во время которого больные поворачивались, кашляли, просыпались и опять засыпали.

Наш опыт применения фенибута охватывает 35 больных с выраженным алкогольным делирием. Средний возраст пациентов - 38,5 лет (от 22 до 55). 19 больных страдали второй, 16 - третьей стадией хронического алкоголизма. По степени выраженности делириозной симптоматики больные распределились следующим образом: 6 больных имели вторую стадию алкогольного делирия, 23 - третью и 6 - четвертую. При определении стадий делирия руководствовались классификацией Л.В. Штеровой (1976). Как первую стадию делирия квалифицировали психотический абстинентный синдром с бессонницей, дисфорией, страхами, отдельными элементарными зрительными галлюцинациями и яркими образными представлениями. Находящимися во второй стадии алкогольного делирия считали больных, у которых было помрачение сознания с наплывом устрашающих зрительных и слуховых галлюцинаций, выраженный аффект страха и психомоторное возбуждение. Как третью стадию делирия определяли состояние, при котором отмечалось более глубокое помрачение сознания - оглушение, аментивные включения, элементы профессионального делирия, а иногда повышение температуры и эпилептиформные припадки. Четвертой стадией делирия считали состояния с глубоким помрачением сознания в виде мусситирующего делирия, или доходящие до сопора и комы; на этой стадии наблюдались и тяжелые соматоневрологические осложнения - нарастающая цереброваскулярная недостаточность, признаки начинающегося отека мозга и др. У 14 больных тяжелыми формами алкогольного делирия, леченных фенибутом, в момент поступления была обнаружена серьезная соматоневрологическая патология: выраженная алкогольная энцефалопатия, алкогольная эпилепсия, состояние после черепно-мозговых травм, пневмонии, обострение хронического панкреатита, расстройства сердечно-сосудистой деятельности.

Клиническое изучение фенибута проводилось с 15.05. по

30.06.83 г. и с 15.10 по 30.11.83 г.

Контрольная группа была составлена из числа всех больных алкогольным делирием, поступивших в психоневрологический стационар с мая по июнь 1982 г. и с октября по ноябрь 1982 г. Выбор контрольной группы строго соответствовал экспериментальной в отношении сезона - весна-осень, так как проведенное нами ранее изучение сезонных колебаний тяжести течения алкогольного делирия указывало на наибольшее количество смертельных форм в мае и июне.

Контрольная группа состояла из 93 больных в возрасте от 23 до 55 лет (средний возраст - 29 лет), из которых 51 больной страдал второй, а 42 больных - третьей стадией хронического алкоголизма. По степени тяжести алкогольного делирия больные контрольной группы распределились следующим образом: 9 больных страдали первой стадией алкогольного делирия, 29 - второй, 49 - третьей, а 6 больных - четвертой стадией делирия. У 35 больных в момент поступления в стационар была также обнаружена соматическая и неврологическая патология: алкогольная эпилепсия, признаки травматического поражения головного мозга, пневмония, алкогольная энцефалопатия, расстройства сердечно-сосудистой деятельности. Однако необходимо отметить, что среди больных, для лечения которых применялся фенибут, к моменту начала терапии тяжелые формы делирия встречались несколько чаще - 76 % больных имели третью стадию алкогольного делирия (в контрольной группе - 52,7 %).

Больные контрольной группы помимо дезинтоксикационных и симптоматических средств в качестве седативных и антипсихотических препаратов получали оксипутират натрия, седуксен, реланиум, эуноктин и другие транквилизаторы, а также малые дозы ролептики.

Таблица I

Распределение больных в зависимости от тяжести
алкогольного делирия

Стадии тяжести алкогольного делирия	Лечение с применением фенибута		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
I	-	-	9	9,7
II	6	12,0	29	31,2
III	23	76,0	49	52,7
IV	6	12,0	6	6,4
Всего:	35	100	93	100

При лечении с применением фенибута выход из делириозного состояния был постепенным. У большинства больных имело место хорошее, приподнятое, благодушное настроение. В ряде случаев после выхода из психоза в течение первых 3-4 дней, несмотря на отсутствие продуктивной психопатологической симптоматики, у больных не было критики к перенесенному психотическому состоянию. Критическое осмысление ситуации и адекватное отношение к перенесенному психозу восстанавливалось обычно после 3-5 дней.

Таблица 2

Продолжительность психотического периода при лечении фенибутом и в контрольной группе в зависимости от стадии тяжести алкогольного делирия

Стадии тяжести алкогольного делирия	Средняя продолжительность психотического периода в сутках	
	Лечение с применением фенибута	Контрольная группа
I	-	1,3
II	1,2	2,3
III	2,2	3,7
IV	4	4

Несмотря на то, что состав группы больных, леченных фенибутом, в клиническом отношении был более тяжелым, результаты лечения не уступали таковым в контрольной группе. Продолжительность психотического периода при лечении фенибутом у больных со второй и третьей стадией алкогольного делирия была короче (табл. 2); статистическая значимость различия соответствующих средних подтвердилась при применении критерия Стьюдента ($p < 0,05$).

У 3-х больных во время введения фенибута (2,0 г капельно, внутривенно) наблюдался припадок с потерей сознания, задержкой дыхания, длительными (3-4 мин.) тоническими судорогами. Один из этих больных уже в течение 5 последних лет страдал алкогольной эпилепсией, а двое остальных перенесли в прошлом повторные черепно-мозговые травмы. Судороги прекратились после внутривенного введения седуксена, лазикса, хлорида кальция. У других 2 больных во время введения фенибута (1,0 и 1,6 г соответственно) имели место икота, тошнота и рвота, которые прошли после прекращения введения препарата.

Преимущества действия фенибута по сравнению с нейролептиками и оксibuтиратом натрия заключаются в относительно легком психо- и соматотропном действии препарата. Фенибут не вызывает глубокого наркотического сна и миорелаксации, которые способствуют возникновению и нарастанию застойных явлений в легких, мочевыводящих путях и возникновению в них воспалительных процессов, осложняющих и утяжеляющих течение алкогольного делирия. Легкое транквилизирующее и антигипоксическое действие препарата на фоне интенсивной дезинтоксикационной, дегидратационной и симптоматической терапии обуславливает благоприятный выход даже при лечении тяжелых форм алкогольного делирия.

Полученные нами данные указывают на целесообразность применения фенибута совместно с диазепамом в комплексном лечении алкогольного делирия. При этом общая терапевтическая эффективность лечения значительно возрастает.

Литература

1. Штерева Л.В., Неженцев В.М. Клиника и лечение белой горячки. - В кн.: Клиника и лечение алкоголизма. Л., 1976, стр. 34-55.
2. Энтин Т.Н. Лечение алкоголизма и организация наркологической помощи. М., 1979, стр. 287.
3. Козловская М.М. Экспериментальное изучение особенностей транквилизирующего действия фенибута и вальпроата в сравнении с диазепамом. - В сб.: Всесоюзный симпозиум "Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты". Тарту, 1983, стр. 66.
4. Ковалев Т.В., Перекалин В.В. О расширении спектра клинического применения фенибута. Там же, стр. 60-61.
5. Аадасоо А.М., Лаас И.П., Мехилане Л.С. Сравнительное изучение эффективности фенибута в лечении больных алкоголизмом. - В кн.: Актуальные проблемы развития психиатрической и наркологической помощи в Эстонской ССР. Таллин, 1983, стр. 136-139.

APPLICATION OF PHENIBUT IN TREATMENT
OF ALCOHOLIC DELIRIUM

R. Andresinja, M. Tsaune, L. Mehilane,
O. Velmers, A. Paulitsane
Riga Medical Institute and Tartu University

S u m m a r y

In this paper the results of the use of phenibut have been generalized by the drip infusion method, administering 3-6 grams in a daily dose in the solution of 2 % to 35 severe patients with alcoholic delirium. In addition to traditional desintoxication and dehydration therapy, sodium oxybutyrate, diazepam, nitrazepam or neuroleptics were applied in a control group.

Better results of the patients receiving phenibut therapy and considerably less significant adverse effects of a drug in comparison with a control group may be connected to the lack of sedative, adrenoblocked and myorelaxant effects; at the same time antihypoxic, nootropic and moderate tranquillizing effects become apparent.

К ФАРМАКОКИНЕТИКЕ НЕКОТОРЫХ АНАЛОГОВ ГАМК

Л.Б. Нурманд

Кафедра фармакологии ТГУ

Литература по вопросу фармакокинетики производных ГАМК весьма скудна. В настоящем кратком обзоре приводится сравнение некоторых вопросов фармакокинетики в основном трех аналогов ГАМК - β -(*p*-хлорфенил) ГАМК (баклофена), натрия оксибутирата и 1-ацетамида-пирролидона-2 (пирацетама). Из этих соединений последний изучен наиболее основательно в фирменной лаборатории УСВ /17/.

Эти соединения применяются с разными клиническими показаниями - натрия оксибутират в основном как общеанестезирующее, снотворное, антигипоксическое и транквилизирующее средство, баклофен как антиспастическое и миорелаксирующее /11, 19/ и пирацетам как ноотропное средство /13/.

Хотя для определения содержания ГАМК и ее аналогов имеется множество методик, для фармакокинетических исследований чаще всего используются радиоизотопные методики с меткой ^{14}C . Эта метка в бета-положении считается в метаболическом отношении надежной для определения как самого соединения, так и его метаболитов /12/. Использовался также стабильный изотоп ^{18}O /8/.

Фармакокинетика любого лекарственного вещества определяется в основном тремя процессами - всасыванием, распределением и элиминацией. Последний охватывает биотрансформацию и выделение веществ.

В с а с ы в а н и е. Основной путь введения ГАМК (аминалон) и ее аналогов - пероральный, только натрия оксибутират используется главным образом парентерально. Всасывание аналогов ГАМК из желудочно-кишечного тракта происходит хорошо. У крысы, собаки и человека баклофен всасывается из кишечника быстро и полностью. Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 2 часа. Все же отмечается, что всасывание баклофена зависит от примененной дозы. Увеличение дозы пропорционально не повышает достигаемую в крови концентрацию, что указывает на уменьшение всасываемости

из кишечника крупных доз препарата /12/.

Пирацетам при приеме внутрь всасывается также быстро и полностью. При этом биодоступность препарата из раствора, капсул или таблеток практически равна 100 %. Пирацетам также хорошо всасывается при парентеральном (внутримышечном) введении /15/. Максимальная концентрация препарата в крови после введения внутрь наступает уже через 30-60 минут. В отличие от баклофена достигаемая максимальная концентрация пирацетама в крови пропорциональна дозе (у крыс - в диапазоне доз от 50 до 1000 мг/кг).

Р а с п р е д е л е н и е аналогов ГАМК в организме происходит более-менее равномерно, исключением является проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Ауторадиографические исследования распределения баклофена в организме мышей показали равномерное распределение препарата, за исключением нервной ткани, яичников и жировой ткани /12/. То же самое отмечается и относительно распределения пирацетама /18/. Максимальная концентрация пирацетама в крови сохраняется недолго, поскольку он быстро проникает в ткани /14, 15/.

Известно, что сама ГАМК плохо проникает через ГЭБ. Только после введения крупных доз (1000 мг/кг крысе в/бр) ее содержание в мозге повышается на 30 % /5/. После внутривенного или перорального введения больших доз ГАМК-¹⁴C у мышей наблюдали незначительное ее включение в ткань мозга. У крыс наибольшая радиоактивность наблюдалась в моче, значительное количество - в печени и полное отсутствие - в мозге. Предполагается все же /2/, что экзогенная ГАМК проникает в мозг, но вследствие ее быстрого выхода из него общее содержание ГАМК в мозге не изменяется. Повреждение ткани мозга улучшает проникновение ГАМК через ГЭБ /5/. По-видимому, в отношении ГАМК проявляется общая закономерность устройства ЦНС, заключающаяся в активном противодействии ГЭБ поступлению извне тех веществ, которые в процессе эволюции приобрели особенно важную биологическую роль в функции мозга - катехол- и индоламины, ацетилхолин и др. нейромедиаторы /6/.

Аналоги ГАМК проникают в мозг лучше. Известно, что эстерификация ГАМК исключает возможность образования внутренней соли, повышает липофильность соединений, уменьшает их полярность и приводит к улучшению прохождения этих соединений через гемато-энцефалический барьер, абсорбции и накоплению в мозге /9/.

Синтез бета-фенил-ГАМК (фенибута) был предпринят для со-

дания препарата с лучшим, по сравнению с ГАМК проникновением в мозг за счет фенильного радикала, способствующего растворимости в липидах /4, 7/. Фенибут почти не связывается с тканью мозга, печени и почек, быстро исчезает из крови. Наибольшая его концентрация обнаруживается в печени, почках и моче /3/. Натрия оксibuтират также легко проникает через гематоэнцефалический барьер и избирательно действует на центральную нервную систему /16/, о чем свидетельствует и его широкое применение в качестве общего анестетика в клинике. Баклофен проникает через гематоэнцефалический барьер ~~плохо~~ Через 30 минут после введения его содержание в мозге, плазме крови и почках крысы составляет соответственно 0,5, 5,2 и 54,2 мкг/г /12/. Проникновение пирacetамa через гематоэнцефалический барьер тоже затруднено, вследствие чего он поступает в ткань мозга и спинно-мозговую жидкость с запозданием (на 1-2 часа); максимально достигаемая концентрация препарата в мозге, как правило, меньше таковой в плазме крови /1/.

В спинно-мозговой жидкости человека содержание пирacetамa нарастает после внутривенного введения в течение 2-3 часов, достигая 10 мкг/мл, в промежутке от 6 до 12 час. сохраняется более-менее на одинаковом уровне, после чего следует экспоненциальное снижение (период полусуществования $T_{1/2} = 7$ час. 40 мин.). В то же время содержание препарата в плазме начинает сразу снижаться /10/. Задержан также выход пирacetамa из мозга. Период полусуществования препарата в спинно-мозговой жидкости человека составляет около 8 час., в то время как в плазме крови - 4-5 час. В мозге крыс $T_{1/2}$ пирacetамa также продолжительнее, чем в плазме, соответственно 2,28 и 1,82 час.; еще медленнее элиминируется пирacetам из мозжечка - $T_{1/2} = 2,57$ час. /17/. Ауторадиографические исследования распределения пирacetамa в мозге животных показали, что он обладает выраженным аффинитетом к серому веществу /18/.

Плацентарный барьер по отношению к этим соединениям более проницаем. Показано /8/, что натрия оксibuтират легко проникает через плаценту. Через 4-6 час. после внутривенного введения препарата роженицам содержание натрия оксibuтирата в пупочной вене составляло 80-90 мкг/мл. Это достаточно высокие цифры, учитывая, что через час после введения в крови матери было 100-110 мкг/мл препарата. Пирacetам также хорошо проникает через плацентарный барьер, как со стороны матери в плод, так и из амнионической жидкости в кровь матери /17/.

Э л и м и н а ц и я. Механизмы элиминации ГАМК и ее аналогов не идентичны. Сама ГАМК подлежит полному метаболизму в цикле Кребса, на что указывает обнаружение 90-95 % радиоактивности в выдыхаемом CO_2 и лишь 3-6 % в моче после введения меченного ^{14}C ГАМК крысам /5/.

Аналоги ГАМК элиминируются относительно быстро. Период полусуществования в плазме крови человека натрия оксипропионата - 46 ± 5 мин. /8/. Баклофен элиминируется медленнее, в крови $T_{1/2}$ у человека - 3-4 час., у собаки - 2-3 час. и у крысы - 1,5 час. /12/. Скорость элиминации пираретама такого же порядка, $T_{1/2}$ у человека, собаки и крысы соответственно 4,5 час., 2,5 час. и 1,8 час. /1, 14/. Выделение баклофена происходит главным образом (до 85 %) через почки в неизменном виде, около 15 % введенной дозы выделяется в виде дезаминированного метаболита - (п-хлорфенил) - гидроксимаслянной кислоты. У человека выводится около 80 % дозы за первые сутки, а полностью - за 3 суток /12/. Пираретам в организме не метаболизируется, а выделяется в неизменном виде. Выделение пираретама происходит главным образом через почки - от 85-100 % введенной дозы у человека. Около 1-2 % дозы выводится у человека с калом, за 30 часов после приема препарата он выделяется полностью. Ренальный клиренс пираретама у человека составляет 86 мл/мин., что указывает на некоторую тубулярную реабсорбцию. Клиренс не изменяется после хронического введения в течение 6 недель препарата (у человека).

В плазме крови новорожденного период полусуществования почти в два раза больше, чем у взрослого, что связано очевидно с недоразвитой функцией выведения /17/.

Как видно из этого краткого обзора, фармакокинетика аналогов ГАМК весьма сходна у отдельных препаратов, но существенно отличается от фармакокинетики самой ГАМК.

Замена аминогруппы на гидроксильную, введение парахлорфенильной группы в бета-положение или циклизация молекулы ГАМК улучшает проникновение соединения в мозговую ткань, но при этом сохраняется гидрофильность молекулы, позволяющая выделение препарата в неизменном виде с мочой и исключая необходимость в биотрансформации.

Литература

1. Гоберт Ж. Фармакокинетика и биохимия пираретама. - В кн.: Симпозиум "Клиническое значение препарата ноотропил". М., 1976, стр. 21-23.
2. Казарян Б.А. В кн.: Тез. докл. У Всесоюзной конференции по нейрохимии. Тбилиси, 1968, стр. 148 (цит.: Сытинский И.А., 1972).
3. Маслова М.Н., Хаунина Р.А. Распределение бета-фенил гамма-аминомасляной кислоты (фенилгма) в организме и некоторые показатели ее центрального действия. - Булл. экпер. биол., 1965, т. 60, стр. 65-69.
4. Раевский К.С. Нейрохимические аспекты фармакологии ГАМК-ергических веществ. - Фармакол. и токсикол., 1981, № 5, стр. 517-529.
5. Сытинский И.А. Гамма-аминомасляная кислота в деятельности нервной системы. - Л.: Наука, 1972.
6. Сытинский И.А. Гамма-аминомасляная кислота - медиатор торможения. - Л.: Наука, 1977.
7. Хаунина Р.А. Зависимость между структурой и действием среди производных γ -аминомасляной кислоты. - Фармакол. и токсикол., 1968, т. 31, № 2, стр. 202-205.
8. Эрашвили В.М., Зиракадзе А.Н., Гоцадзе Г.Г., Такадзе ДГ., Немседзе Н.С., Чумбуридзе Т.Б., Зарания И.М. Изучение фармакокинетики оксимбутирата натрия, меченного стабильным изотопом ^{18}O у рожениц и новорожденных. - В сб.: Методы индивид. и оптим. применения лекарств на основе изучения их фармакокинетики: Тезисы докладов Всесоюзной конференции. Тбилиси, 1982, ч. I, стр. 141.
9. Bertelli A., Donati L., Lami V., Prino G., Rossano M.A. Gammaaminoacid esters and the central nervous system. - Int. J. Neuropharmacol. 1968, vol. 7, p. 149-154.
10. Calliauw L., Marchau M. Clinical trial of Piracetam in disorders of consciousness due to head injury. - Acta Anaesth. Belg., 1975, vol. 26/1, p. 51-60.
11. Davidoff R.A. Pharmacology of spasticity. - Neurology (Minneap.) 1978, vol. 28, p. 46-51.
12. Faigle J.W., Keberli H. The metabolism and pharmacokinetics of lioresal. - In: Spasticity - a topical survey /Ed Birkmayer W. Vienna, Bern, Stuttgart, Vienna: Hans Huber Publ. 1972, p. 94-100.

13. Giurgea C. Differential experimental definition of nootropic drugs. - In: Symposium "Clinical significance of Nootropil". Moscow, 1976, p. 1-10.
14. Gobert J.G. Genese d'un medicament: le piracetam. Metabolisation et recherche biochimique. - J. de Pharmacie de Belgique, 1972, vol. 3, p. 281-304.
15. Gobert J.G. Availability and plasma clearance of piracetam in man. - I.I. Farmaco, 1977, vol. 32, N 2, p. 83-91.
16. Leonard B.E., Watkinson W.D. Some effects of 4-hydroxybutyric acid on brain carbohydrate metabolism. - Life Sci., 1971, vol. 10, part 2, p. 713-719.
17. Nootropil. Basic scientific and clinical data. Scientific publication for medical profession, prepared by UCB Pharmaceutical Division. Brussels, 1977, p. 87-95.
18. Ostrowski J., Keil M., Schraven E. Autoradiographische Untersuchungen zur Verteilung von Piracetam ¹⁴C bei Ratte und Hund. - Arzn. Forsch., 1975, Bd. 254, S. 589-596.
19. Young R.R., Delwaide P.J. Drug therapy of spasticity (second of two parts). - The New England J. Med., 1981, vol. 304, N 2, p. 96-99.

THE PHARMACOKINETICS OF SOME GABA
ANALOGUES

L.B. Nurmand
Tartu University

S u m m a r y

The literary data concerning the pharmacokinetics of GABA analogues is scarce. In this paper some aspects of pharmacokinetics of lioresal, piracetam and sodium-oxybutyrate are reviewed. The resorption of GABA analogues from the gastro-intestinal tract is good. The bioavailability of piracetam in the case of entoral administration is nearly 100 %.

GABA, lioresal and piracetam penetrate the blood-brain barrier poorly and their concentration in cerebro-spinal fluid is much lower than in other tissues, also the period of half-life of piracetam in the brain is approximately $1\frac{1}{2}$ times longer than in blood. The penetration of other GABA analogues, such as sodium oxybutyrate and phenibut, in the brain is good. The elimination of GABA analogues is rapid. In man lioresal and piracetam are eliminated mainly (85 %) in urine as an unchanged compound during the first 24 hours. Such a way of elimination is different from that of GABA, which is nearly completely metabolized in an organism.

С о д е р ж а н и е

ПРЕДИСЛОВИЕ	3
Экспериментальные исследования	
А.М. Жарковский, Л.Х. Алликметс, Л.С. Мехилане. Место фенибута среди психотропных препаратов	5
A.M. Zarkovsky, L.H. Allikmets, L.S. Mehilane.. Place of phenibut among psychotropic drugs. Summary ...	16
Л.К. Ряго, А.М. Нурк, Х.А. Сарв. Характеристика рецепторов ГАМК _B	17
L.K. Rāgo, A.M. Nurk, H.A. Sarv. Characterization of GABA _B receptors. Summary	27
Л.К. Ряго, А.М. Нурк, Л.Х. Алликметс. Влияние фенибута на ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс...	28
L.K. Rāgo, A.M. Nurk, L.H. Allikmets. Effect of phenibut on GABA-benzodiazepine complex	35
И.П. Лапин. Фенибут и баклофен как антагонисты фенилэтиламина	36
I.P. Lapin. Phenibut and baclofen as antagonists of -phenylethylamine. Summary	45
Р.У. Островская, С.С. Трофимов. Соотношение антигипоксического и ноотропного эффектов в спектре действия производных "шунта ГАМК"	46
R.U. Ostrovskaya, S.S. Trofimov. Correlation of anti-hypoxic and nootropic effects in the action of GABA-shunt derivatives. Summary	59
Э.Э. Васар, Л.К. Ряго, М.О. Майметс. Зависимость между чувствительностью серотонин ₂ -рецепторов, плотностью бензодиазепиновых рецепторов и реакцией страха у крыс	60
E.E. Vasar, L.K. Rāgo, M.O. Maimets. Correlation between sensitivity of serotonin ₂ -receptors, density of benzodiazepine receptors and fear reaction in rat. Summary	70
А.М. Нурк, М.О. Майметс, Л.К. Ряго, Э.Э. Васар. Адаптационные изменения в ГАМК-ергической системе после отмены хронического применения галоперидола	71
A.M. Nurk, M.O. Maimets, L.K. Rāgo, E.E. Vasar. Adaptive changes in GABA-ergic system after chronic haloperidol administration. Summary	78

Т.Л. Гарибова, В.В. Рожанец, И.Х. Рахманкулова, К.Э. Воронин, Н. Цонева-Тютюлкова, Д. Стефанова, С.Э. Тимофеева, А.В. Вальдман. Поведенческие и радиорецепторные исследования пираретама	79
T.L. Garibova, V.V. Rozhanetz, I.Kh. Rakhmankulova, K.E. Voronin, N. Tzoneva-Tjuttjunkova, D. Stepanova, S.E. Timofeeva, A.V. Valdman. Behavioural and radioreceptor investigations of piracetam. Summary	90
Р.А. Хаунина. Влияние фенибута на птоз, вызываемый нейротропными средствами, и некоторые показатели его действия при хроническом введении	91
К.А. Khaunina. Influence of phenibut on ptosis elicited by neurotropic drugs and some indices of its action in chronic administration	96
М.Я. Оттер. Биопериодические колебания антигипоксического действия и поведенческих эффектов некоторых ГАМК-ергических препаратов	97
M.J. Otter. Bioperiodic variations of antihypoxis efficiency and behavioural effects of GABA-ergic drugs. Summary	105

К л и н и ч е с к и е и с с л е д о в а н и я

Ю.М. Саарма, М.М. Саарма. Клинические и кортикодинамические эффекты ноотропных средств у больных с органическим слабоумием	106
J.M. Saarma, M.M. Saarma. Clinical and corticodynamic effects of nootropic drugs on demented patients. Summary	111
Л.С. Мехилане, В.Э. Васар. Спектр клинического действия фенибута	112
L.S. Mehilane, V.E. Vasar. Spectrum of clinical effect of phenibut. Summary	124
Ю.А. Лийвамяги. Эффективность фенибута в лечении заикания и невроза навязчивых состояний у детей	125
J.A. Liivamägi. Efficiency of phenibut in therapy of children's stuttering and compulsive disorders. Summary	131
Р.А. Андресиня, М.К. Цаунэ, Л.С. Мехилане, О.Л. Велмерс, А.Я. Паулицане. Применение фенибута для купирования алкогольного делирия	132

R.A. Andresinja, M.K. Tsaune, L.S. Mehilane, O.L. Vel- mers, A.J. Paulitsane. Application of phenibut in treatment of alcoholic delirium. Summary	137
Л.Б. Нурманд. К фармакокинетики некоторых аналогов ГАМК	138
L.B. Nurmand. The pharmacokinetics of some GABA. Sum- mary	144

Ученые записки Тартуского государственного университета.

Выпуск 687.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИКА ПРОИЗВОДНЫХ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ.

Труды по медицине.

На русском языке.

Резюме на английском языке.

Тартуский государственный университет.

ЗССР, 202400, г.Тарту, ул.Ойиксоли, 18.

Ответственный редактор И. Алликметс.

Корректоры И. Оноприенко, П. Раямяз.

Подписано к печати 2.08.1984.

МВ 08855.

Формат 60x90/16.

Бумага писч.ч.

Машинопись. Ротапринт.

Учетно-издательских листов 8,66.

Печатных листов 9,25.

Тираж 600.

Заказ № 856.

Цена I руб. 30 коп.

Типография ТГУ, ЗССР, 202400, г.Тарту, ул.Пялсона, 14.