

Э. Е. МХЕЯН

## СДВИГИ В СОДЕРЖАНИИ ЦЕРЕБРОЗИДОВ В МОЗГУ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ АДРЕНАЛИНОВОМ ВОЗБУЖДЕНИИ\*

В настоящее время из мозговой ткани различных животных, а также и человека выделен и идентифицирован ряд соединений, относящихся к группе цереброзидов. Установлено, что разница между отдельными цереброзидами обуславливается не только жирными кислотами, но и аминоспиртом. Недавно Картером и сотр. [1], Окуара и сотр. [2] описаны цереброзиды, в состав молекул которых вместо сфингозина входят производные сфингозина, в частности, дигидросфингозин, фитосфингозин. Все цереброзиды можно рассматривать как гетероглюкозиды, углеводным компонентом которых, в основном, является галактоза.

При некоторых психических заболеваниях, в частности при болезни Гоше, в различных органах накапливаются цереброзиды, которые вместо галактозы содержат глюкозу [3, 4]. Это дало основание разделить цереброзиды на галактоцереброзиды и глюкоцереброзиды. В отношении распространения цереброзидов в тканях устаревшим нужно считать мнение, что цереброзиды являются специфическими веществами нервной системы, в частности, спинного и головного мозга, так как установлено наличие цереброзидов также в печени, в селезенке, в крови и в других органах. Некоторые представители цереброзидов выделены из растений [1]. Для спинного и головного мозга характерно наибольшее количество цереброзидов, о биологическом значении которых мало известно. Литературные данные дают основание пересмотреть положение о том, что цереброзиды являются лишь пассивными пластическими веществами нервной ткани. Работами Радина и сотр. [5], М. П. Прохоровой и сотр. [6], Гюго и сотр. [7] доказано, что цереброзиды обладают определенной обменяемостью. Данные, полученные Эйбутом и Гейгером, [8], М. Ш. Промысловым [9—10], косвенно показывают, что в определенных условиях цереброзиды могут вовлекаться в энергетический обмен мозга. В наших предыдущих работах [11] мы более прямым путем показали, что цереброзиды могут являться эндогенными источниками моносахарида и этим путем вовлекаться в энергетический обмен головного мозга в условиях, при которых мозг лишается возможности поглощать глюкозу крови. В этих исследованиях мы показали также, что при удалении верхних шейных симпатических узлов в первые трое суток после операции происходит значительное накопление цереброзидов в мозгу белых крыс.

\* Сообщение 3-е. Обмен гликолипидов в мозгу при различных функциональных состояниях центральной нервной системы.

Количество цереброзидов увеличивается в среднем на 40% по сравнению с нормой. Факт накопления цереброзидов в мозгу, на наш взгляд, представляет большой интерес, имея в виду, что, как уже было отмечено, при некоторых психических заболеваниях характерным биохимическим сдвигом является увеличение количества гликолипидов в мозгу. Эти заболевания известны под общим названием сфинголипоидозы, среди которых определенное место занимает болезнь Гоше, или, как предлагает назвать Дизел, цереброзидоз [4.] Следовательно, выяснение механизма увеличения количества цереброзидов после экстирпации верхних шейных симпатических узлов даст некоторые сведения о патогенезе этих болезней. Нужно сказать, что верхние шейные симпатические узлы мы удаляли, захватывая и вырывая пинцетом. Такой метод удаления узлов, как показывают работы А. Б. Тонких, в первый момент приводит к раздражению узла [12]. Исходя из этого, можно допустить, что увеличение количества цереброзидов является результатом раздражения симпатических узлов. Для выяснения этого вопроса мы решили изучить действие адреналина на количественные сдвиги цереброзидов в мозгу белых крыс.

### Методы и результаты исследования

Опыты ставились на 61 белой крысе (самцах), весом 200—250 г. Подопытные крысы были разделены на 6 групп. Имея в виду, что адреналин в организме быстро окисляется, в результате чего меняется и его характерное действие, мы для поддержания его повышенной концентрации в течение опыта решили воздействовать различными дозами адреналина через короткие промежутки времени. Адреналин вводили подкожно в физиологическом растворе. Животным I группы адреналин вводился по 10  $\mu$ г/на 100 г веса через каждые 20 мин. в течение 6 час., II группы — по 100  $\mu$ г/на 100 г веса, в тех же промежутках. Имея в виду, что обновляемость цереброзидов происходит медленно, животным III группы введение адреналина мы удлиняли до 12 час. через каждые 20 мин. по 10  $\mu$ г/на 100 г веса, IV группе адреналин вводился через каждые 40 мин. по 50  $\mu$ г/на 100 г веса в течение 12 час. V группа животных была контрольная, которой вместо адреналина вводился подкожно физиологический раствор в том же объеме (0,2 мл).

После истечения отмеченного времени животные умерщвлялись моментальной декапитацией, и в мозгу определялось количество свободных и связанных цереброзидов. Следует отметить, что крысы I и III групп «хорошо» переносили адреналиновое введение, то есть все оставались живыми после 6 и 12 час., между тем как из животных II группы 4 погибли в течение первых трех час., 3 — в промежутке 5—6 час., а из животных IV группы погибли всего 3 в промежутке от 10—12 час. Попытка продолжения введения адреналина не увенчалась успехом, так как все крысы (8 шт.) VI группы погибли на 14—15 часу.

В течение опыта наблюдалось резкое изменение в поведении животных. После нескольких введений адреналина крысы становились непо-

движными, не реагировали на уколы и до следующей инъекции почти оставались в таком положении, в котором их помещали в клетку. В поведении контрольных крыс изменений не наблюдалось. Несмотря на наличие пищи и воды в клетках в течение всего опыта, все крысы, в том числе и контрольные, оставались голодными. Количественные сдвиги свободных цереброзидов, приведенные в табл. 1, показывают, что при

Таблица 1

Сдвиги в содержании свободных цереброзидов в мозгу белых крыс под действием различных доз адреналина (количество свободных цереброзидов выражено в мкг на 1 г сырого веса)

## Условия опытов

Контроль	Физ. раствор 0,2 мл через каждые 20 мин. в течение 12 час.	адреналин 10 мкг/100 г через каждые 20 мин. в течение 6 час.	адреналин 100 мкг/100 г че- рез каждые 20 мин. в тече- ние 6 час.	адреналин 10 мкг/100 г через каждые 10 мин. в течение 12 час.	адреналин 50 мкг/100 г через каждые 40 мин. в течение 12 час.
7,25	7,2	9,0	8,0	9,3	9,94
6,93	6,75	9,0	7,8	9,4	10,2
7,17	6,85	9,1	8,1	9,4	9,4
7,24	6,85	9,0	7,8	9,0	9,3
6,93	7,3	9,1	7,47	9,72	10,4
7,2	7,75	9,27	7,3	9,9	10,8
7,11	7,06	9,45	7,3	9,0	9,3
7,11	7,24	—	6,16	9,0	—
7,2	—	—	8,0	9,2	—
7,2	—	—	7,4	9,3	—
6,75	—	—	8,1	—	—
7,06	—	—	—	—	—
$M \pm m$ 7,11 $\pm$ 0,05	7,12 $\pm$ 0,37	9,1 $\pm$ 0,07	7,58 $\pm$ 0,15	9,34 $\pm$ 0,13	10,2 $\pm$ 0,29
P —	—	<0,001	—	<0,001	<0,001

подкожном введении сравнительно малых доз адреналина (10 мкг/гр на 100 г) в течение 6 час. происходит значительное увеличение количества свободных цереброзидов в мозгу, что составляет в среднем 28% по сравнению с контрольными данными. То же количество в течение 12 час. (III группа) оказывает аналогичный эффект. Более выраженное повышение количества свободных цереброзидов получается у крыс IV группы, получивших в 5 раз большие дозы через более длинные промежутки (через каждые 40 мин.). У V группы повышение составляет 42% по сравнению с контрольными данными. Статистическая обработка подтверждает достоверность полученных данных ( $P < 0,001$ ).

Имея в виду, что под действием адреналина усиливается процесс поглощения глюкозы мозгом [13], можно предполагать, что источником моносахарида для синтеза цереброзидов в мозгу, по-видимому, является глюкоза крови.

Из табл. 1 видно также, что несмотря на то, что как подопытные, так и контрольные крысы в течение 12 час. оставались голодными, одна-

ко, количество цереброзидов в мозгу у этих контрольных крыс не отличается от контрольных, которые питались обычной смешанной пищей.

Интересно отметить, что более большие дозы адреналина (100  $\mu$ г/100 г веса) почти не вызывают количественные сдвиги свободных цереброзидов в мозгу. Дать исчерпывающее объяснение этого явления не представляется возможным. В наших предыдущих работах мы показали, что у собак после нескольких введений больших доз адреналина в результате развивающегося запредельного торможения адреналин перестает вызывать увеличение глюкозы в крови [14]. Вероятно, при сильном возбуждении, в результате изменения метаболизма мозга на определенное время, блокируются обменные звенья, ответственные за реализацию действия адреналина, физиологически проявляющиеся как запредельное торможение. Об изменении действия адреналина свидетельствуют и многочисленные литературные данные. Так, например, работами Л. А. Орбели [15], М. Я. Михельсона [16], С. А. Артемьева [17], В. С. Шевслева [18] и др. установлено, что в зависимости от функционального состояния эффекторного органа или вегетативных ганглиев раздражение симпатической нервной системы непосредственно или введение адреналина может быть как усиливающим, так и тормозящим.

Совершенно иную картину представляют сдвиги в содержании связанных цереброзидов. Количество связанных цереброзидов выражено в  $\mu$ г/1 г веса сухих белков мозга.

Таблица 2

Сдвиги в содержании связанных цереброзидов в мозгу белых крыс под действием различных доз адреналина (количество связанных цереброзидов выражено в г (на 1 г веса сухих белков мозга)

## Условия опытов

Контроль	физиол. раствор 0,2 мл через каждые 20 мин. в течение 12 час.	адреналин 10 $\mu$ г/100 г через каждые 20 мин. в течение 6 час.	адреналин 100 $\mu$ г/100 г через каждые 20 мин. в течение 6 час.	адреналин 10 $\mu$ г/100 г через каждые 20 мин. в течение 12 час.	адреналин 50 $\mu$ г/100 г через каждые 40 мин. в течение 12 час.
12,4	13,42	15,3	11,9	15,03	15,1
18,8	14,41	14,3	12,8	20,02	13,9
14,5	18,7	14,3	10,62	15,5	16,0
14,3	10,1	13,9	10,5	14,8	17,1
16,3	11,5	14,8	11,0	14,8	12,6
15,3	13,12	15,2	11,2	18,0	15,9
13,32	16,3	15,9	14,62	16,8	15,6
14,8	15,1	—	13,6	14,4	15,3
16,47	—	—	12,6	—	—
13,5	—	—	11,5	—	—
15,1	—	—	11,25	—	—
15,9	—	—	—	—	—
$M \pm m$	$15 \pm 0,5$	$14,8 \pm 0,25$	$11,95 \pm 0,33$	$16,1 \pm 0,5$	$15,2 \pm 0,64$
P	—	—	P=0,25	—	—

Как видно из табл. 2, кроме II группы у всех остальных подопытных крыс количество «связанных» цереброзидов почти не меняется по сравнению с контрольными. Между тем как у крыс II группы их количество понижается, однако это понижение не является статистически достоверным ( $P=0,25$ ).

Вышеизложенные результаты дают основание предполагать, что в механизме увеличения количества цереброзидов в мозгу определенное место имеет функциональное состояние симпатической нервной системы, в частности, верхнего шейного симпатического узла, а также концентрация и метаболизм катехоламинов.

В доступной нам литературе имеется указание о том, что после перерезки шейных симпатических стволов у крыс в различных частях мозга количественные сдвиги катехоламинов не наблюдаются [19]. Эти данные не противоречат нашему предположению. Во-первых, количество норадреналина и диоксифенилалалина ими изучено спустя 12 дней после операции. В это время происходит полная дегенерация постганглионарных симпатических волокон и, как показали наши исследования, происходит понижение количества цереброзидов в мозгу. Кроме того, нужно иметь в виду известное положение о том, что после денервации в первые дни резко повышается чувствительность денервированной ткани к соответствующим медиаторам. Одновременно, если учесть, что постганглионарные волокна верхнего шейного симпатического узла иннервируют гипофиз, можно не сомневаясь сказать, что экстрипация этих узлов, в результате изменения функции гипофиза, приводит также и к изменению функции других эндокринных желез, участвующих в регуляции углеводного обмена.

### В ы в о д ы

1. Подкожное многократное введение адреналина в количестве 10  $\mu$ г/на 100 г и 50 мг/на 100 г соответственно через каждые 20 и 40 мин. в течение 6 и 12 час. приводит к значительному повышению количества свободных цереброзидов в мозгу белых крыс, притом количество связанных цереброзидов не претерпевает изменения.

2. Введение сравнительно больших доз адреналина (100  $\mu$ г на 100 г) не вызывает существенных изменений в содержании цереброзидов.

3. В регуляции обмена цереброзидов в мозгу важную роль играет симпатическая нервная система и адренергические вещества.

4. Голодание в течение 12 ч. не влияет на количество цереброзидов в мозгу.

է. Ե. ՄԻՆՅԱՆ

## ՑԵՐԵՐՈՂԻԳՆԵՐԻ ՔԱՆԱԿԱԿԱՆ ՏԵՂԱՇԱՐԺԵՐԸ ՍՊԻՏԱԿ ԱՌՆՆՏՆԵՐԻ ՈՒՂՆՂՈՒՄ ԱԴՐՆՆԱԿԻՆԱՅԻՆ ԴՐԴՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

## Ա մ փ ո փ ո լ մ

Պարանոցային վերին սիմպատիկ հանգույցները հեռացնելու հետևանքով սպիտակ առնետների գլխուղեղում ընթացող՝ ցերեբրոզիդների կուտակման պրոցեսում ադրեներգիկ նյութերի դերը պարզելու նպատակով ուսումնասիրվել են ազատ և կապված ցերեբրոզիդների քանակական տեղաշարժերը ադրենալինի սիստեմատիկ ներարկումների դեպքում: Փորձերի արդյունքները ցույց են տալիս, որ 6 և 12 ժամ տևողությամբ, յուրաքանչյուր 20 և 40 րոպեն մեկ անգամ ադրենալինի 10 մգ (100 և 50 մգ) 100 գ քանակների ներարկումը առաջացնում է ազատ ցերեբրոզիդների քանակի զգալի կուտակում ուղեղում: Կապված ցերեբրոզիդների քանակական տեղաշարժեր չեն նկատվում: Ադրենալինի համեմատաբար մեծ դոզաներից (100 մգ 100 գ) ազատ ցերեբրոզիդների քանակը ուղեղում նկատելի փոփոխությունների չի ենթարկվում, մինչդեռ կապված ցերեբրոզիդների քանակը պակասում է: Բերված տվյալները հիմք են տալիս մտածելու, որ ցերեբրոզիդների փոխանակության կանոնավորման պրոցեսում որոշակի նշանակություն ունի սիմպատիկ նյարդային համակարգի ֆունկցիոնալ վիճակը: Ստացված արդյունքները միաժամանակ նախնական տվյալներ են հանդիսանում որոշ հոգեկան հիվանդությունների, այն է՝ սֆինգոմիելինոզների զարգացման մեխանիզմների մի քանի կողմերի սլար-զարանմանը մոտենալու համար:

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Carfer H. E., Hendry R. A., Nojima S., Stanacev N. Z. and Ohno K. J. Biol. Chem. 236, 1912, 1961.
2. Okuhara E. and Jasuda M. J. of Neurochemistry, 6, 2, 112, 1960.
3. Diezel P. B. Die stoffwechselstörungen der Sphingolipoide, Berlin, 1957.
4. Diezel P. B. в кн.: Modern scientific Aspects of Neurology, London, 98, 1960.
5. Raelin N. S., Martin F. B. and Brown J. R. J. Biol. Chem. 224, 499, 1957.
6. Прохорова М. П., Тарасова Н. П. II конференция по проблеме: Химия и обмен углеводов. Тез. докл. 19, М., 1961.
7. Hugo W., Moser H. W., Karnovsky M. J. J. Biol. chem., 231, 1990, 1959.
8. Abood L. G. and Geiger A. Am. J. Physiol., 182, 557, 1955.
9. Промыслов М. Ш. В кн.: Биохимия нервной системы, Киев, 179, 1954.
10. Промыслов М. Ш. В кн.: Вопросы биохимии нервной системы, Киев, 323, 1957.
11. Մխչյան Չ. Ե. В кн.: Вопросы биохимии нервной системы, Ереван, 1962.
12. Тонких А. В. Нервные и гормональные факторы в происхождении пневмоний и отека легких, Медгиз, 1919.
13. Մխչյան Չ. Ե. Вопросы биохимии, изд. АН АрмССР, 2, 61, 1961.
14. Մխչյան Չ. Ե. Вопросы высшей нервной деятельности, изд. АН АрмССР, 2, 53, 1957.
15. Орбели Л. А. Лекция по физиологии нервной системы, Ленинград, 1934.
16. Михельсон М. Я. Бюлл. экс. биол. и мед., 4, 96, 1933.
17. Артемьев С. А. Взаимоотношение между возбуждением и торможением в деятельности слюнных желез, 1948.
18. Шейслева В. С. Межнейронная передача возбуждения в симпатических ганглиях, Медгиз, 1961.
19. Bertler H., Rosengren E., Acta Physiol Scand., 47, 4, 362, 1959.