

Г. С. ХАЧАТРЯН, Ц. М. СУДЖЯՆ

## ОБМЕН ГЛИКОГЕНА И ЕГО РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ В МОЗГУ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ. II\*

### Сдвиги в содержании гликогена и его различных форм под влиянием ипразида и трансамина в мозгу

В последние годы в Советском Союзе и за рубежом проводятся многочисленные исследования по изысканию и изучению психотропных веществ, с помощью которых возможно избирательное воздействие на те или иные звенья биохимических процессов в центральной нервной системе. Соотношение процессов торможения и возбуждения в коре и подкорковых центрах головного мозга определяется в значительной мере состоянием обмена важных аминов, в частности моноаминов, являющихся субстратами моноаминоксидаз [4, 5]. Поэтому привлекают внимание вещества, влияющие на активность моноаминоксидазы (МАО) [моноамин:  $O_2$  оксидоредуктаза (деаминирующая) КФ 1.4.3.4] и являющиеся ее ингибиторами. Они относятся к нейротропным средствам антидепрессивного типа действия. Ингибиторы МАО приводят к торможению окислительного деаминирования серотонина и норадреналина и их накоплению в организме [30, 34]. Типичным представителем группы антидепрессантов является мощный гидразинный ингибитор МАО—ипразид ( $\alpha$ -изоникотинил, 2 изопропил гидразин). Ипразид характеризуется многообразной фармакологической активностью [6, 17, 20, 22, 29, 33]. Часть эффектов может быть объяснена влиянием его на активность МАО и обмен серотонина и норадреналина, связь других эффектов с влиянием на активность МАО не установлена [7, 8].

Другим представителем группы антидепрессантов (тоже ингибиторов МАО) является трансамин, не являющийся производным ипразида.

Обмен многих аминов в организме тесно связан с компонентами углеводного обмена [16, 25]. Катехоламины оказывают определенное воздействие и на обмен гликогена. По данным Коломбо [19], Левина [24], серотонин повышает активность печеночной фосфорилазы. Исследования Кребса, Фишера [23] и др. дают основание считать, что активация фосфорилазы катехоламинами протекает индуцированием аденилциклазы в пути образования  $3', 5'$ -АМФ из АТФ. Циклическая  $3', 5'$ -АМФ инактивную киназу переводит в активную, которая и катализирует фосфорилазу  $\delta$  в фосфорилазу  $\alpha$  в присутствии АТФ, ионов  $Mg^{++}$  ( $Mn^{++}$ ) или  $Ca^{++}$  и белкового фактора [13].

\* Сообщение 1-ое в сборнике Ереванского медицинского института (в печати).

Литературные данные показывают, что имеется определенная связь между обменом углеводов и моноаминами. Наряду с этим известно, что одной из наиболее важных характеристик функционального состояния центральной нервной системы является энергетический обмен, и поэтому можно было бы предположить, что ингибиторы МАО, влияя на функциональную активность мозга, оказывают определенное воздействие и на углеводный обмен. Для экспериментального подтверждения данного предположения нами было изучено влияние антидепрессантов—ипразида и трансамин — на содержание гликогена и его различных форм, а также изменение активности гликогенсинтетазы (УДФ-глюкоза- $\alpha$ -глюкан гликозил трансфераза КФ 2.4.1.1) в мозгу. В данной статье приводятся результаты опытов, касающихся влияния антидепрессантов на общий гликоген и его различные формы в мозговой ткани.

**Методика исследований.** Опыты ставились на белых крысах-самцах, содержащихся на одинаковом смешанном пищевом рационе. Ингибиторы МАО вводили на время и в дозах, при которых наблюдается максимальное торможение активности МАО и значительно повышается уровень моноаминов [32]. Ипразид и трансамин вводили интраперитонеально в физиологическом растворе. Животных подвергали замораживанию в жидком кислороде через 17 час. после введения ипразида в дозе 10 мг/100 г веса животного и 4 час. после введения трансамин в дозе 1 мг/100 г. Контролем служили нормальные животные. Головной мозг замороженного животного извлекался и растирался в жидком кислороде в холодильной комнате при 0°C, после чего производилось фракционирование гликогена. Извлекался свободный гликоген, связанный с белками и связанный с липидами [13]. Конечное определение гликогена проводилось по цветной реакции его с антроном методом Морриса [26].

**Результаты исследований.** Данные контрольной группы крыс (табл. 1) показывают, что общий гликоген составляет  $71,42 \pm 1,16$  мг%, свободный— $16,64 \pm 0,46$ , гликоген, связанный с белками— $38,53 \pm 0,82$ , с липидами— $16,89 \pm 0,58$  мг%. После установления контрольного фона содержания гликогена и его фракций в мозгу мы приступили к уяснению влияния ипразида.

Количественные сдвиги отдельных фракций гликогена под влиянием ипразида приведены в табл. 2, по данным которой явствует, что в мозгу содержание общего гликогена повышается за счет его свободной и связанной с белками фракций. Наибольший подъем отмечается в содержании гликогена, связанного с белками: если в контрольных опытах оно равняется  $38,53 \pm 0,82$  мг%, то после введения ипразида составляет  $44,46 \pm 1,21$  мг%. Содержание свободного и общего гликогена повышается соответственно с  $16,64 \pm 0,46$  до  $20,65 \pm 0,70$  мг% и с  $71,42 \pm 1,16$  до  $81,31 \pm 1,57$  мг%. Указанные колебания статистически достоверны ( $P < 0,01$ ). Наряду с этим содержание гликогена, связанного с липидами, не изменяется.

По некоторым данным литературы, ипразид повышает содержание пирувата и лактата в крови крысы [21]. По-видимому, указанные сдвиги

Таблица 1

Содержание отдельных форм гликогена в мозговой ткани  
белых крыс, мг % (контрольная группа)

| Средние<br>данные | Общий<br>гликоген | Свободный<br>гликоген | Гликоген,<br>связанный<br>с белками | Гликоген,<br>связанный<br>с липоидами |
|-------------------|-------------------|-----------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
|                   | 74,12             | 17,02                 | 38,2                                | 18,9                                  |
|                   | 68,1              | 15,3                  | 40,2                                | 12,6                                  |
|                   | 76,1              | 17,2                  | 42,6                                | 16,3                                  |
|                   | 68,02             | 17,02                 | 37,2                                | 13,8                                  |
|                   | 73,0              | 17,2                  | 35,2                                | 20,06                                 |
|                   | 66,9              | 14,0                  | 34,3                                | 18,6                                  |
|                   | 78,48             | 17,3                  | 42,7                                | 18,48                                 |
|                   | 70,3              | 19,3                  | 35,1                                | 15,8                                  |
|                   | 70,6              | 18,9                  | 36,1                                | 15,6                                  |
|                   | 72,5              | 17,4                  | 37,8                                | 17,3                                  |
|                   | 72,8              | 14,6                  | 43,9                                | 14,3                                  |
|                   | 60,9              | 14,3                  | 39,5                                | 17,1                                  |
|                   | 75,1              | 19,4                  | 39,5                                | 16,2                                  |
|                   | 68,8              | 15,1                  | 34,3                                | 19,4                                  |
|                   | 75,8              | 15,6                  | 41,3                                | 18,4                                  |
| $M \pm m$         | $71,42 \pm 1,16$  | $16,64 \pm 0,46$      | $38,53 \pm 0,82$                    | $16,89 \pm 0,46$                      |
|                   | (15)              | (15)                  | (15)                                | (15)                                  |
| $\sigma$          | 4,47              | 1,77                  | 3,19                                | 2,23                                  |

ги в отношении пирувата и лактата, по крайней мере частично, регулируются изменением обмена моноаминов. На это указывает то, что ингибиторы МАО параллельно с повышением содержания этих кислот в крови вызывают преимущественно аккумуляирование 5-гидрокситриптамина в мозгу. Сами моноамины (5-гидрокситриптамиин, норадреналин) имеют метаболически сходный эффект, подобно ингибиторам МАО, на повышение содержания пирувата и лактата в крови, что может быть расценено как усиление гликолиза. Под влиянием ипразида имеет место также повышение содержания моноаминов в мозгу, которые вызывают резкое снижение активности ферментов, участвующих в метаболизме гликогена, и активируют распад гликогена. Исходя из наших данных, можно предположить специфическое действие ипразида на гликоген мозга. Исследованиями Палладина и сотр. [10, 3] был выявлен факт накопления гликогена в мозгу кроликов. Наряду с этим в литературе имеются данные, указывающие на повышение ипразидом содержания  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в мозгу мышей и на нормализацию ипразидом пониженного уровня ГАМК после резерпина [28]. Г. Х. Бунятяном и сотр. доказано, что небольшие количества введенной ГАМК способствуют накоплению гликогена в тканях [1].

Полученные нами данные в отношении повышения свободного и связанного с белками гликогена (наиболее реактивных форм гликогена) [11, 12, 2], содержание которых претерпевает существенные изменения при этом, представляют особый интерес для выяснения природы ряда биосинтетических реакций мозга при его различных функциональных состояниях. Если подъем в содержании различных форм гликогена в мозгу крыс под влиянием ипразида, как это было показано в предыду-

Таблица 2

Содержание отдельных форм гликогена в мозговой ткани  
белых крыс под влиянием ипразида, мг %

| Средние<br>данные | Общий<br>гликоген | Свободный<br>гликоген | Гликоген,<br>связанный<br>с белками | Гликоген,<br>связанный<br>с липоидами |
|-------------------|-------------------|-----------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
|                   | 77,7              | 17,4                  | 44,3                                | 19,0                                  |
|                   | 76,3              | 21,04                 | 40,3                                | 14,95                                 |
|                   | 75,5              | 19,5                  | 40,5                                | 15,5                                  |
|                   | 74,6              | 19,4                  | 41,3                                | 13,9                                  |
|                   | 80,4              | 20,0                  | 43,04                               | 17,4                                  |
|                   | 81,4              | 20,7                  | 42,2                                | 18,5                                  |
|                   | 85,7              | 22,3                  | 42,6                                | 20,8                                  |
|                   | 91,7              | 25,9                  | 48,4                                | 17,4                                  |
|                   | 85,5              | 19,4                  | 53,4                                | 12,7                                  |
|                   | 81,9              | 22,5                  | 45,3                                | 14,1                                  |
|                   | 83,7              | 18,3                  | 47,8                                | 17,6                                  |
| $\bar{M} \pm m$   | $81,31 \pm 1,57$  | $20,65 \pm 0,70$      | $44,46 \pm 1,21$                    | $16,53 \pm 0,75$                      |
|                   | (11)              | (11)                  | (11)                                | (11)                                  |
| $s$               | 5,18              | 2,31                  | 4,01                                | 2,49                                  |
| $t$               | 5,09              | 4,81                  | 12,8                                | 0,95                                  |
| $p$               | <0,01             | <0,01                 | <0,01                               | <0,5                                  |

шей серии исследований, был связан с ингибированием МАО, то можно предположить, что этим свойством могут обладать и другие ингибиторы. Поэтому в следующей серии опытов нами было изучено влияние другого ингибитора МАО негидразинной природы—трансамина на те же компоненты углеводного обмена. Количественные сдвиги общего гликогена и его отдельных фракций под влиянием трансамина приведены в табл. 3.

Как видно из данных табл. 3, в мозговой ткани значительно повышается содержание свободного гликогена, достигая  $23,35 \pm 0,49$  мг%, и понижается содержание гликогена, связанного с липоидами, с  $16,53 \pm 0,75$  до  $14,7 \pm 0,54$  мг%. Колебания в обоих случаях статистически достоверны ( $P < 0,01$ ). Содержание общего гликогена несколько повышается, а количество гликогена, связанного с белками, не подвергается изменениям.

По данным А. В. Палладина и сотр. [16], при введении трансамина содержание гликогена в мозгу кроликов проявляет тенденцию к снижению. В наших опытах выявляются интересные взаимоотношения между различными формами гликогена в мозгу под влиянием трансамина: при отсутствии заметных сдвигов в количестве общего гликогена в мозговой ткани после введения трансамина происходит перераспределение в его фракциях, а именно, повышается свободная фракция за счет понижения гликогена, связанного с липоидами.

**Обсуждение результатов.** Исследования влияния психотропных веществ на биохимические сдвиги в мозгу имеют практическое значение в изучении функциональной активности мозга в норме и в патологии.

Полученные нами данные свидетельствуют об определенных сдвигах в содержании различных форм гликогена как под влиянием ипрази-

Таблица 3  
Содержание отдельных форм гликогена в мозговой ткани  
белых крыс под влиянием трансамина, мг %

| Средние<br>данные | Общий<br>гликоген | Свободный<br>гликоген | Гликоген,<br>связанный<br>с белками | Гликоген,<br>связанный<br>с липоидами |
|-------------------|-------------------|-----------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
|                   | 69,9              | 21,5                  | 35,6                                | 13,8                                  |
|                   | 77,2              | 24,2                  | 41,0                                | 12,0                                  |
|                   | 75,1              | 22,6                  | 37,3                                | 15,2                                  |
|                   | 82,8              | 25,1                  | 42,3                                | 15,4                                  |
|                   | 73,3              | 21,9                  | 35,1                                | 16,3                                  |
|                   | 77,9              | 24,6                  | 39,2                                | 14,1                                  |
|                   | 74,4              | 24,4                  | 33,3                                | 16,7                                  |
|                   | 77,1              | 22,4                  | 40,6                                | 14,1                                  |
| M±m               | 75,96±1,12        | 23,35±0,49            | 38,12±1,14                          | 14,7±0,54                             |
|                   | (8)               | (8)                   | (8)                                 | (8)                                   |
| σ                 | 3,17              | 1,39                  | 3,22                                | 1,52                                  |
| t                 | 2,82              | 10,03                 | 0,21                                | 8,81                                  |
| p                 | <0,05<br>>0,02    | <0,01                 | >0,5                                | <0,01                                 |

да, так и под влиянием трансамина. Однако в механизме их действия имеется значительное различие. Если ипразид вызывает повышение общего гликогена, свободного и особенно белкового, то трансамин лишь несколько повышает содержание общего гликогена, а увеличение содержания свободного гликогена имеет место за счет понижения гликогена, связанного с липоидами. Ипразид и трансамин, являясь ингибиторами МАО и повышая содержание моноаминов в мозгу, оказывают неодинаковое воздействие на обмен гликогена, что также свидетельствует о наличии непосредственного воздействия ипразида на различные звенья в обмене гликогена в головном мозгу крысы.

Продукт распада ипразида—гидразин вызывает резкое снижение количества лактата в мозгу и крысы [27] и кролика [9].

Повышение содержания гликогена в мозгу крыс при воздействии ипразида, как и снижение количества лактата, может быть обусловлено усилением синтеза гликогена или ингибированием его распада. Исследованиями Мусялковской [9] выявлено усиление интенсивности обновления гликогена под влиянием ипразида, что может быть обусловлено как повышением активности гликогенсинтетазы, так и усилением процессов глюконеогенеза.

В наших исследованиях введение ипразида вызывает значительное повышение активности гликогенсинтетазы мозга крыс [15]. Сопоставление этих данных со значительным повышением содержания гликогена, связанного с белками, подтверждает наши прежние допущения о возможности синтеза гликогена, связанного с белками посредством УДФ-глюкоза-α-глюкан гликозил трансферазы (гликогенсинтетазы) [14]. Наряду с этим данные литературы [28] свидетельствуют о повышении транспорта α-амино-С<sup>14</sup>-изомасляной кислоты внутрь мозга под влиянием ипразида. По мнению авторов, ускорение транспорта аминокислот из крови в мозг может обусловить повышение глюконеогенеза в мозгу.

Уточнение параметров соотношения синтеза гликогена и его разных форм, а также изучение ферментов, участвующих в его распаде под влиянием ингибиторов МАО, будет предметом наших последующих исследований.

### В ы в о д ы

1. Ипразид в дозе 10 мг/100 г вызывает повышение содержания общего гликогена, гликогена, связанного с белками, и его свободной фракции и не изменяет количества гликогена, связанного с липоидами, в мозгу белых крыс.

2. Введение трансамина в дозе 1 мг/100 г повышает содержание свободного гликогена при одновременном понижении его липоидной фракции, несколько повышает общий гликоген и не изменяет его белковую фракцию.

3. Под влиянием ипразида особенно увеличивается содержание гликогена, связанного с белками. Наряду с этим в мозгу значительно повышается активность гликогенсинтетазы, что говорит о важной роли УДФ-гликогенсинтетазного пути в синтезе гликогена, связанного с белками.

4. Полученные нами результаты в отношении действия ипразида и трансамина на различные формы гликогена в мозгу представляют несомненный интерес в раскрытии механизмов, лежащих в основе их антидепрессивного действия.

Ереванский медицинский институт,  
лаборатория биосинтетических реакций мозга

Поступило 4.X 1968 г.

Գ. Մ. ԽԱԶՍԻՅԱՆ, Յ. Մ. ՍՈՒԶՅԱՆ

ԳԼԻԿՈԳԵՆԻ ԵՎ ՆՐԱ ՏԱՐԲԵՐ ՏԵՍԱԿՆԵՐԻ ՓՈՆԱՆԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՒՂԵՂՈՒՄ  
ՊԱՐԵՆՈՏՐՈՊ ՆՅՈՒԹԵՐԻ ԱԶԳԵՅՈՒԹՅԱՆ ՏԱԿ

### Ա մ փ ո փ ու մ

Սպիտակ առնետների գլխուղեղում ուսումնասիրվել է իպրազիդի ու տրանսամինի ազդեցությունը գլիկոգենի և նրա տարբեր ձևերի վրա: Իպրազիդը և տրանսամինը ներմուծվել են ներորովայնամզային ճանապարհով՝ համապատասխանաբար 10 մգ/100 գ և 1 մգ/100 գ զոզաններով:

Փորձակենդանիները սառեցվել են հեղուկ թթվածնի մեջ 17 ժամ իպրազիդի և 4 ժամ տրանսամինի ներմուծումից հետո:

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ իպրազիդը առաջ է բերում ընդհանուր, սպիտակուցների հետ կապված և ազատ գլիկոգենի պարունակության փոփոխություն գլխուղեղում, մինչդեռ լիպիդների հետ կապված գլիկոգենի քանակը չի փոխվում: Տրանսամինի ազդեցությամբ բարձրանում են ազատ գլիկոգենի և իջնում է լիպիդների հետ կապված գլիկոգենի քանակները, որի դեպքում սպիտակուցների հետ կապված գլիկոգենի քանակը նկատելի փոփոխությունների չի ենթարկվում:

Գլիկոգենի սպիտակուցային ֆրակցիայի քանակի բարձրացումը ուղեղում գուցակցվում է գլիկոգեն սինթետազայի ակտիվության զգալիորեն բարձրացման հետ, որը ցույց է տալիս ՈՒՂՑ-գլյուկոզ գլիկոգեն տրանսգլիկոզիլազային ռեակցիայի կարևոր դերը գլիկոգենի սպիտակուցային ֆրակցիայի սինթեզի ճանապարհին: Մյուս կողմից՝ հեռազոտության արդյունքները կարող են որոշակի դեր խաղալ մեր կողմից հեռազոտվող նյութերի անտիդեպրեսիվ ազդեցության հիմքում ընկած մեխանիզմների բացահայտման համար:

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бунятян Г. Х. Вопросы биохимии, 1, 197, 1960.
2. Бунятян Г. Х., Хачатрян Г. С. Вопросы биохимии, 1, 101, 1960.
3. Гончарова Е. Е., Курский М. Д., Мусялковская А. О., Пархомен Т. К., Зряков О. М. Укр. биохим. журнал, 39, 3, 1967.
4. Горкин В. З. Журнал Всесоюз. хим. общ. 9, 405, 1964.
5. Горкин В. З. В кн.: Молекулярные основы патологии, М., 179, 1966.
6. Либерман С. С. Журнал невропатологии и психиатрии, 59, 396, 1959.
7. Машковский М. Д. Журнал невропатологии и психиатрии, 59, 385, 1959.
8. Машковский М. Д. Журнал Всесоюз. хим. общ. им. Д. И. Менделеева, 9, 433, 1964.
9. Мусялковская А. О. Автореф. дисс., Киев, 1968.
10. Палладин А. В. IV Всесоюзная конф. по биохимии нервной системы, Тез. докл., Тарту, 81, 1966.
11. Прохорова М. И. Биохимия нервной системы, Киев, 87, 1954.
12. Хайкина Б. И., Гончарова Е. Е. Вопросы биохимии нервной системы, Киев, 107, 1957.
13. Хачатрян Г. С. Биохимия головного мозга при нормальных физиологических условиях. Гексозомонофосфатный шунт в мозгу, Ереван, 167, 1967.
14. Хачатрян Г. С., Суджян Ц. М., Амирян С. Г. Матер. научн. сессии, посвящ. 50-летию Вел. Окт. соц. рев., Ереван, 5, 1967.
15. Хачатрян Г. С., Суджян Ц. М. Содержание гликогенсинтетазы мозга под влиянием иприда и трансамина. В печати.
16. Barondes S. H. J. Biol. Chem., 237, 204, 1962.
17. Benson W., Stefko P., Roe M. Am. Rev. Tuberc., 65, 376, 1952.
18. Carlsson A., Linqvist M. a. oth. Science, 127, 471, 1958.
19. Colombo J. P., Weber J. W. Endocrinology, 67, 693, 1964.
20. Fouts J., Brodie B. J. Pharmacol. a. Exper. Therap., 116, 480, 1956.
21. Gey K. F. a. Pletscher A. Experientia (Basel), 17, 25, 1961.
22. Goldin A., Dennis D., Venditti J. a. oth. Science, 121, 364, 1955.
23. Krebs E. G. a. Fisher E. H. Vitamins and Hormones, 22, 399, 1964.
24. Levine R. A. a. oth. J. of clinical investigation, 43, 797, 1964.
25. Magnes J., Hestrin-Lerner S. J. of Neurochemistry, 5, 128, 1960.
26. Morris D. S. Science, 107, 254, 1948.
27. Muller P., O'Brien R. Biochemical pharmacology, 13, 1096, 1964.
28. Palm D. Int. J. Neuropharmac., 1, 173, 1962.
29. Pletscher A. Helvet. physiol. et pharmacol. acta, 14, 76, 1956.
30. Pletscher A. Experientia, 12, 479, 1956.
31. Pletscher A. Schweiz. med. Wschr., Bd. 87, S. 1532, 1957.
32. Pletscher A. Pharmacol. reviews, 18, 121, 1966.
33. Sjoerdsma A., Smith T., Stevenson T. a. oth. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 89, 36, 1955.
34. Udenfriend S., Weissbach H. J. Pharmac. a. Exper. Therap., 120, 255, 1957.