

УДК: 616.89—008.441.13:612.82.04.46:577.42

ПРИМЕНЕНИЕ СТИМУЛЯТОРОВ СИНТЕЗА БЕЛКОВ ДЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ И МЕТАБОЛИЗМА МОЗГА, ВЫЗВАННЫХ ПРЕНАТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИЕЙ

МАИЗЕЛИС М. Я., ЗАБЛУДОВСКИЙ А. Л., ШИХОВ С. Н.

НИИ психиатрии МЗ РСФСР, Москва

Исследовано влияние кофакторов и предшественников синтеза нуклеиновых кислот и белков, вводимых в раннем постнатальном периоде крысам, подвергавшимся пренатальной алкоголизации, на поведенческие реакции и показатели белкового метаболизма в возрасте 3-х месяцев. У подопытных крыс наблюдали изменения двигательной активности и других показателей поведения по тесту «открытого поля», улучшение сохранения условного рефлекса пассивного избегания. Наряду с этим, при исследовании включения меченых аминокислот в белки мозга отмечена существенная активация синтеза суммарных, водорастворимых и водонерастворимых белков в ряде структур мозга. Было изменено также удельное содержание суммарных белков и их фракций в отделах мозга. Результаты опытов указывают на эффективность применения стимуляторов синтеза нуклеиновых кислот и белков для компенсации нарушений функции и метаболизма мозга в результате воздействия этанола в антенатальном периоде.

Многочисленные клинические наблюдения и экспериментальные исследования свидетельствуют о патогенном влиянии этанола, потребляемого во время беременности, на физическое и психическое развитие потомства [1—3]. В ряде работ показаны нарушения поведения, обучения и памяти под влиянием пренатальной алкоголизации [4—6]. Нашими исследованиями [7—9] установлено, что для животных, перенесших пренатальное воздействие этанола, наряду с особенностями поведения и условнорефлекторной деятельности, характерно угнетение синтеза белков в структурах мозга. Последнее может являться одной из причин функциональной патологии ЦНС [10, 11]. Исходя из этого, важной практической задачей представляется разработка способов коррекции указанных нарушений. С этой целью мы применили для экспериментальной терапии пренатально алкоголизированных животных в раннем постнатальном периоде комплекс препаратов, обладающих стимулирующим влиянием на синтез белков—кофакторы и предшественники синтеза нуклеиновых кислот и белков: оротовую, фолиевую кислоты и витамин В₁₂.

Материалы и методы

Крысам-самкам с 5-го по 20-й день беременности вводили зондом в желудок 40%-ный раствор этанола (5 г/кг). С 5-го по 30-й день после рождения крысам из разных пометов вводили желудочным зондом раствор оротата (12,5 мг/кг), фолата (25 мг/кг) и подкожно—витамины В₁₂ (12,5 мкг/кг), животным контрольной группы—воду и физиологический раствор в равных объемах. В 2—2,5-месячном возрасте исследовали поведенческие реакции по тесту «открытого поля», выработку и сохранение условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) и чувствительность к аудиогенному раздражителю.

При исследовании синтеза белков мозга определяли интенсивность включения (удельную радиоактивность) меченых аминокислот [³H]лейцин и [³⁵S]метионин), вводимых внутривентрикулярно за 2 ч до декапитации, в суммарные белки и их водорастворимую и нерастворимую фракции отдельных структур мозга. Счет радиоактивности проводили на жидкостном сцинтилляционном счетчике «Rackbeta» («ЛКВ», Италия). Содержание белков в мозгу определяли по методу Lowry.

Результаты исследований обрабатывали статистически по критериям Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни. В опытах использованы целинные крысы-самки.

Результаты и обсуждение

Исследования поведенческих реакций по методике «открытого поля» в условиях умеренной освещенности не выявили существенных различий (по сравнению с контролем) горизонтальной и вертикальной двигательной активности у крыс, получавших стимуляторы как по суммарным показателям, так и в отдельные периоды наблюдения. Наряду с этим отмечено снижение исследовательской активности, число болюсов при дефекации было уменьшено ($p < 0,05$) почти в 2 раза (рис. 1). Анализ соотношения двигательных и других реакций в I и II периодах наблюдения выявил существенное снижение угашения вертикальной и исследовательской активности в ходе опыта у пренатально алкоголизированных крыс. У животных, получавших стимуляторы, эти показатели имели тенденцию к нормализации. Угашение реакций группинга и дефекации, которое у алкоголизированных крыс было более высоким, чем в контроле, у опытных животных приближалось к норме (табл. 1).

В условиях стресса (при ярком освещении) наблюдали угнетение всех видов двигательной активности по сравнению с опытом, проведенным при умеренном освещении. Наиболее выраженные изменения отмечены у алкоголизированных животных. Крысы, получавшие стимуляторы, по всем показателям мало отличались от контрольных (рис. 1). Аналогичная закономерность выявлена и при анализе угашения реакций, которое по многим видам активности резко возрастало у алкоголизированных крыс и приближалось к значениям контроля у животных, подвергавшихся терапии (табл. 1).

По показателям выработки УРПИ (время пребывания в освещенном отсеке, число ударов током) крысы, получавшие стимуляторы, не отличались от контроля. При проверке сохранения рефлекса у этой группы животных время пребывания в освещенном отсеке было несколько выше, чем у контрольных. Число крыс, обучившихся до

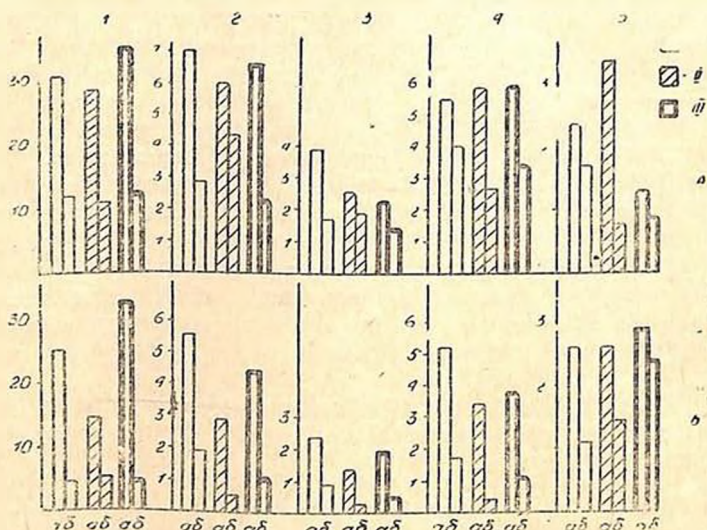


Рис. 1. Показатели поведения крыс в «открытом поле» (число реакций). А—рассеянный; В—яркий свет; 1—горизонтальная двигательная активность, 2—вертикальная двигательная активность, 3—исследовательская активность, 4—реакции груминга, 5—болусы при дефекации; а б—I и II периоды сеанса наблюдения соответственно, I—контроль, II—алкоголь, III—алкоголь+стимуляторы

Показатели угашения* поведенческих реакций в «открытом поле» у крыс-самцов

Таблица 1

Группы животных**	Двигательная активность		Исследовательская активность	Груминг	Дефекации
	горизонтальная	вертикальная			

Умеренное освещение

I (n=12)	-63,5±9,7	-58,2±9,9	-44,4±19,9	-19,2±17,1	-15,1±21,1
II (n=5)	-67,8±13,3	-42,0±17,7	-26,2±35,5	-47,8±14,3	-70,3±20,3
III (n=13)	-67,1±8,1	-60,4±9,3	-50,8±15,4	-30,8±7,7	-29,6±23,4

яркий свет

I (n=12)	-77,5±5,5	-55,0±18,3	-43,1±18,1	-39,6±20,4	-52,1±13,1
II (n=5)	-72,2±17,1	-80,6±12,2	-51,0±22,5	-78,6±13,8	-68,3±31,8
III (n=13)	-79,3±6,7	-61,3±12,8	-39,0±17,2	-51,4±11,2	-28,7±12,2

Примечание. *Показатель угашения— $(A_2-A_1)/(A_1+A_2) \times 100$, где A_1 и A_2 —число реакций соответственно в I и II периодах наблюдения. **Здесь и в табл. 2. I—контроль, II—алкоголь, III—алкоголь + стимуляторы.

заданного критерия, в опытной группе также превышало значение контроля (табл. 2).

При исследовании чувствительности к аудиогенному раздражителю судорожных реакций не отмечено ни в одной из групп. У отдельных животных наблюдали двигательное возбуждение: в конг-роле—у одной крысы, у двух, подвергавшихся действию этанола, а в группе животных, получавших стимуляторы—у одной.

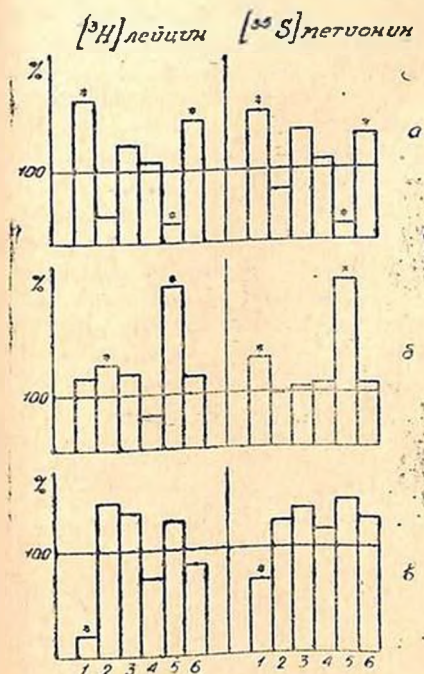


Рис. 2. Изменения включения меченых аминокислот в белки разных отделов головного мозга крыс, получавших стимуляторы синтеза белков в раннем постнатальном периоде (в % к контролю). 1—неокортекс, 2—гиппокамп, 3—стриатум, 4—мозжечок, 5—ствол, 6—гипоталамус; а—суммарные, б—водорастворимые белки

Исследования белкового метаболизма в мозгу выявили у пренатально алкоголизированных крыс, получавших комплекс препаратов, изменения удельного содержания и синтеза белков в отделах мозга. У этих животных включение обеих меченых аминокислот в суммарные белки не только достигало значений контроля, но в большинстве исследованных структур было увеличено, особенно в коре полушарий и гипоталамусе. Наряду с этим в гиппокампе и стволе отмечено снижение включения предшественников. В водонерастворимой фракции величина У.А. белков во всех отделах мозга, кроме коры полушарий, приближалась к контролю или превышала его. Аналогичные изменения наблюдали в водорастворимой фракции белков, где резкая активация синтеза (на 60%) отмечена в продолговатом мозгу и в меньшей степени—в коре и гиппокампе (рис. 2).

Содержание суммарных белков и их фракций во многих отделах мозга у подопытных животных, получавших комплекс стимуляторов,

достигало уровня контроля или превышало его, однако в отдельных структурах (кора полушарий, стриатум) оно было снижено (рис. 3). Изменения удельного содержания белков в структурах мозга не

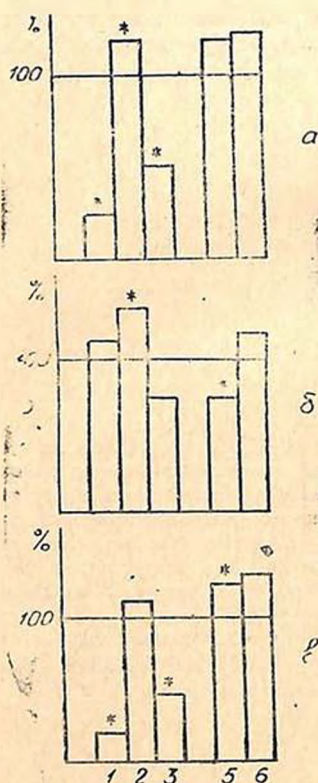


Рис. 3. Изменения удельного содержания белков в структурах мозга подопытных крыс. Обозначения, как на рис. 2

Таблица 2
Показатели условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ)
подопытных и контрольных крыс

Группы животных	Выработка УРПИ		Проверка сохранения УРПИ	
	время пребывания в освещенном отсеке (с)	число уда, оп токов	время пребывания в освещенном отсеке (с)	Доля обучившихся животных (%)
I (n=12)	15,5	2,8	127,0	67,0
II (n=11)	10,5	2,4	133,7	73,0
III (n=13)	14,5	2,8	145,4	77,0

всегда соответствовали показателям интенсивности включения меченых аминокислот в белки этих отделов.

Результаты опытов показывают, что применение комплекса сти-

муляторов синтеза белков в раннем постнатальном периоде способствует нормализации показателей белкового метаболизма в мозгу пренатально алкоголизированных животных. При этом весьма существенно, что отмеченные изменения, как и особенности поведенческих реакций, наблюдались у половозрелых крыс через 2 месяца после окончания курса применения препаратов. Наличие такого отставленного и длительного эффекта позволяет полагать, что использование стимуляторов белкового синтеза на ранних этапах постнатального онтогенеза отражается на становлении и последующем функционировании белоксинтезирующей системы мозга, нарушенной в результате пренатальной алкоголизации [7—9].

Полученные результаты соответствуют имеющимся в литературе экспериментальным данным о влиянии кофакторов синтеза и предшественников нуклеиновых кислот и белков на сохранение условного рефлекса [12, 13], особенно в условиях патологии при действии электрошока [14]. Имеются и клинические наблюдения, свидетельствующие об успешном использовании комплекса оротата, фолата и витамина В₁₂ для лечения детей с задержками психического развития и олигофренией. При этом отмечалось улучшение памяти, внимания, психомоторной функции, электрофизиологических показателей наряду с улучшением состояния больных [14].

В опытах на животных установлено, что применение комплекса оротата, фолата и витамина В₁₂ вызывает активацию синтеза РНК, изменение активности РНК-полимераз, лизосомных ферментов [14], синтеза белков в мозгу [15]. Сопоставление этих данных с приведенными выше подтверждает положение об участии процессов синтеза макромолекул в сохранении следов памяти [10, 11]. Поэтому имеются основания полагать, что в наших опытах особенности поведенческих реакций у подопытных крыс в определенной мере обусловлены изменением состояния белкового метаболизма в мозгу в результате воздействия стимуляторов на ранних этапах постнатального онтогенеза.

Результаты опытов указывают на целесообразность использования кофакторов и предшественников синтеза нуклеиновых кислот и белков для компенсации нарушений функций и белкового метаболизма в мозгу, вызванных пренатальной алкоголизацией.

USE OF PROTEINS SYNTHESIS STIMULANTS FOR EXPERIMENTAL THERAPY OF BRAIN FUNCTIONING AND METABOLISM DISTURBANCES INDUCED BY PRENATAL ALCOHOLISATION

MAIZEI IS M. Ya., ZABUDOVSKY A. I., SHIRFOV S. N.

Moscow Research Institute of Psychiatry

The effect of co-factors and precursors of nucleic acids and proteins synthesis, administered in early postnatal period to rat offsprings exposed to prenatal alcoholization, on behavior reactions and indices of pro-

tein metabolism has been examined. In 3-months-old experimental animals the changes in motor activity and other characteristics of behavior in the „open field“, an improvement in saving of the passive avoidance conditioned reflex have been noted. Along with in investigating the labeled aminoacids incorporation into brain protein we found out a considerable activation of synthesis of the total proteins in a number of brain structures. The specific content of total proteins and their fractions in brain areas was also changed. The results of the investigation suggest the efficiency of the use of proteins and nucleic acids synthesis stimulants in order to compensate the brain functions and metabolism disturbances induced by antenatal ethanol effect.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бадалян Л. О., Мاستюкова Е. М. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 86, № 10, с. 1448—1454, 1986.
2. Куниковская Л. С. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 80, № 3, с. 417—422, 1980.
3. Усова Е. В., Сазонова Н. С., Рассодина З. А. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 81, № 10, с. 1552, 1981.
4. Дульнев В. Д. Влияние хронического алкоголизма родителей на развитие нервной системы потомства. Автореф. канд. дис., М., 1964.
5. Смольникова Н. М. Фармакология и токсикология, № 6, с. 66—68, 1982.
6. Bond N. W., Di Galisto E. L. Psychopharmacol., v. 58, № 1, p. 69—71, 1978.
7. Майзелис М. Я., Заблудовский А. Л., Шихов С. П. Нейрохимия, т. 2, № 3, с. 288—294, 1983.
8. Майзелис М. Я., Заблудовский А. Л., Шихов С. П. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 83, № 3, с. 394—399, 1983.
9. Шихов С. П. Особенности высшей нервной деятельности и синтеза белков в мозгу животных, перенесших внутриутробное воздействие этилола: Автореф. канд. дис., М., 1989.
10. Кругликов Р. И. Нейрохимические механизмы обучения и памяти, с. 211, М., Наука, 1981.
11. Hyden H., Lange P. W. Science, v. 159, № 3821, p. 1370—1373, 1968.
12. Дергачев В. В., Кругликов Р. И., Меерсон Ф. З. Бюл. эксперим. биол. и мед., № 10, с. 10—13, 1967.
13. Меерсон Ф. З., Дергачев В. В., Кругликов Р. И. Материалы научной конф. «Вопросы физиол. и патол. нервной системы», с. 159—161, М., 1966.
14. Дергачев В. В. Молекулярные и клеточные механизмы памяти, М., 1977.
15. Кругликов Р. И., Майзелис М. Я., Заблудовский А. Л. Журн. высш. нерв. деят-сти, т. 27, вып. 6, с. 1296—1301, 1977.

Поступила 8. IV. 1991