

УДК 612.815.—8.015

ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ ХОЛЕЦИСТОКИНИНОМ МЕТАБОЛИЗМА ДОФАМИНА В МЕЗОЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ

АНОХИН К. В., КОГАН Б. М., ХРИСТОЛЮБОВА Н. А.

Изучено влияние сульфатированного октапептида холецистокинина (ХЦК) на обмен дофамина (ДА) в некоторых отделах мозга крыс, где этот пептид сосуществует с ДА в одних и тех же нейронах (миндалины, прилежащее ядро) и в тех отделах, где ДА-нейроны не содержат ХЦК (стриатум, гипоталамус). Внутривенное введение 5 и 15 мкг/кг ХЦК значительно увеличивало кругооборот ДА в миндалине и прилежащем ядре, не влияя на его обмен в других структурах мозга. Большие дозы ХЦК (30 и 100 мкг/кг), кроме лимбических структур, незначительно увеличивали обмен ДА и в стрии. В поведенческих тестах ХЦК тормозил спонтанную двигательную активность мышей и подавлял гиперактивность, вызванную фенамином. Высказывается предположение, что в мезолимбической ДА-системе, где ХЦК сосуществует с ДА в одних и тех же нейронах, этот пептид может быть модулятором ДА синаптической активности, тормозя передачу информации в ДА-синапсах.

Октапептид холецистокинин (ХЦК) широко распространен в нейронах коры больших полушарий и подкорковых образований головного мозга многих видов животных и человека [1]. Он синтезируется в нейронах и накапливается в пресинаптических пузырьках, откуда высвобождается при деполяризации с помощью Ca^{2+} -зависимого механизма [2]. В мозгу обнаружены предполагаемые рецепторы к ХЦК [3], а сам он оказывает возбуждающее действие на нейрональную активность [4], что дает основание некоторым авторам считать ХЦК нейромедиатором [5, 6].

Установлено, что ХЦК содержится в дофаминных нейронах мезолимбической системы [7]. В нигростриатной дофаминовой системе оба биоактивных вещества также имеются в больших количествах, но в разных нейронах [8]. Сосуществование нейропептидов и биогенных аминов в одних и тех же нейронах, по-видимому, является достаточно распространенным фактом, однако его функциональное назначение пока неясно. Существует предположение, что в нейроне, содержащем нейропептид и «классический» нейромедиатор, пептид может служить модулятором синаптической передачи, осуществляемой его основным медиатором [9].

Для проверки этой гипотезы факт сосуществования ХЦК с ДА лишь в одной из ДА-систем мозга представляет большой интерес и позволяет сопоставлять влияние ХЦК на синаптические процессы в тех

ДА-нейронах, где этот нейропептид сосуществует с ДА (мезолимбическая система), с его действием на ДА-нейроны, не содержащие ХЦК (нигростриатная система). Таким образом, нигростриатная ДА-система может служить контролем для тех эффектов ХЦК на ДА, которые не связаны с сосуществованием этих двух веществ в одном нейроне.

Поэтому в данной работе было проведено сравнительное изучение влияния ХЦК на интенсивность обмена ДА в областях проециций нейронов мезолимбической и нигростриатной систем.

Влияние ХЦК на функцию ДА-систем оценивали по его действию на спонтанную двигательную активность и вызванную фенаминную гиперактивность у мышей.

Материалы и методы

Интенсивность обмена ДА в проекции мезолимбической ДА-системы, в миндалине, прилежащем ядре, в нигростриатной ДА-системе, стриатуме, среднем мозгу и гипоталамусе определяли по содержанию самого ДА и продуктов его метаболизма—диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) и гомованилиновой кислоты (ГВК)—в исследуемом отделе мозга. Опыты были выполнены на крысах-самцах линии Вистар массой 200—250 г. ХЦК (Институт медицинской химии, СССР ВНР) разводили в 0,9% NaCl и вводили внутривентрально в дозах 5, 15, 30, 100 мкг/кг. Контрольным животным вводили 0,9% NaCl. Через 30 мин крыс декапитировали и определяли содержание норадреналина (НА), ДА, ГВК и ДОФУК по методу Westernik, Korf [10]. Флуоресценцию измеряли на спектрофлуориметре «Hitachi MPF—2 а».

О характере действия ХЦК на функцию ДА-нейронов судили по его влиянию на спонтанную двигательную активность и вызванную фенаминную гиперактивность. Вещества, облегчающие передачу в ДА-синапсах, увеличивают спонтанную двигательную активность, а ДА-блокаторы тормозят ее и уменьшают гиперактивность, вызванную агонистом ДА фенаминном [11]. Двигательную активность белых мышей массой 20—25 г измеряли на актометре ДАЭР-20. Двигательное возбуждение вызывали введением фенамина (3 и 5 мг/кг) за 30 мин до начала опыта; ХЦК (15 и 30 мкг/кг) вводили за 15 мин до начала регистрации двигательной активности (оба вещества вводили внутривентрально). Всего в опытах использовано 40 крыс и 45 мышей.

Статистический анализ результатов исследования производился по методу Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Введение крысам 15 мкг/кг ХЦК вызывало значительное увеличение содержания продуктов обмена ДА—ГВК и ДОФУК в миндалине и прилежащем ядре (таблица). В стриатуме не наблюдали достоверных различий в уровне метаболитов ДА у контрольной и подопытной групп крыс. В среднем мозгу и гипоталамусе содержание ГВК и ДОФУК не

изменялось. Количество НА и ДА во всех исследованных областях оставалось практически таким же. Повышение концентрации продуктов метаболизма ДА в миндалине и прилежащем ядре без изменения содержания в стриатуме указывает на то, что ХЦК увеличивал высвобождение ДА в мезолимбической системе, не влияя на его обмен в nigrostriatalной ДА-системе.

Постоянство содержания самого ДА при увеличении его разрушения свидетельствовало об увеличении синтеза нейромедиатора в нейронах мезолимбической системы.

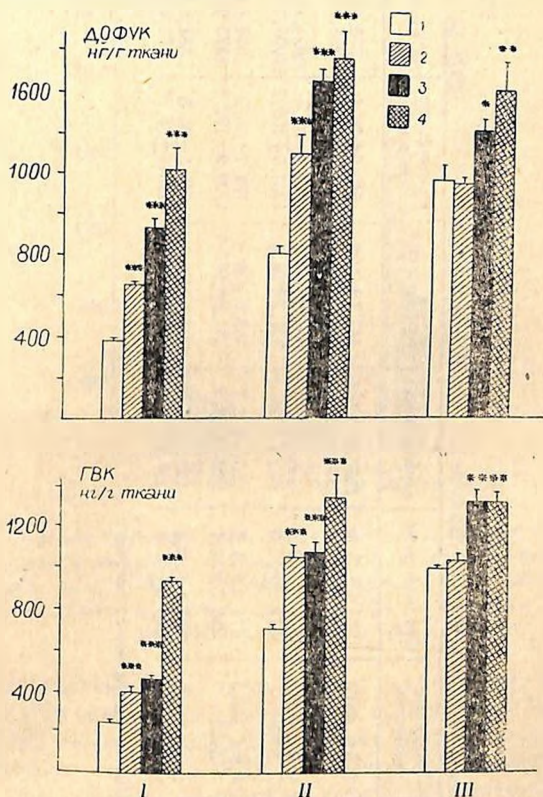


Рис. 1. Влияние разных доз холецистокинина на содержание ДОФУК и ГВК в миндалине (I), прилежащем ядре (II) и стриатуме (III) крыс: 1—0,9% NaCl; 2—5 мкг/кг ХЦК; 3—30 мкг/кг ХЦК; 4—100 мкг/кг ХЦК.
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ —по сравнению с контролем

ХЦК в дозе 5 мкг/кг оказывал аналогичный, но менее выраженный эффект, а более высокие дозы ХЦК (30 и 100 мкг/кг), помимо лимбических структур, незначительно увеличивали содержание ГВК и ДОФУК и в стриатуме (рис. 1). Количество НА и ДА при этом во всех исследованных отделах оставалось прежним.

Таблица

Влияние ХЦК (15 мкг/кг) на содержание НА, ДА, ДОФУК и ГВК в мозгу крыс (нг/г)

Определяемые вещества	Вводимые вещества	Средний мозг	Гипоталамус	Миндаллина	Прилежащее ядро	Стриатум
НА	0,9% NaCl ХЦК	563,6 $\pm$ 72,0 599,9 $\pm$ 21,0	1367,5 $\pm$ 129,5 1333,8 $\pm$ 119,1	447,1 $\pm$ 20,9 461,7 $\pm$ 16,5	542,0 $\pm$ 26,4 531,9 $\pm$ 31,1	376,5 $\pm$ 26,9 355,3 $\pm$ 26,9
ДА	0,9% NaCl ХЦК	570,7 $\pm$ 42,9 577,7 $\pm$ 59,5	546,4 $\pm$ 76,1 632,2 $\pm$ 120,3	315,5 $\pm$ 18,9 321,7 $\pm$ 20,5	1244,5 $\pm$ 88,4 1263,9 $\pm$ 108,2	10954,7 $\pm$ 711,3 11005,3 $\pm$ 737,1
ДОФУК	0,9% NaCl ХЦК	177,4 $\pm$ 21,3 255,7 $\pm$ 52,1	273,7 $\pm$ 48,1 209,7 $\pm$ 52,6	309,6 $\pm$ 20,5 850,2 $\pm$ 103,9*	754,7 $\pm$ 56,2 1709,9 $\pm$ 182,9*	1373,1 $\pm$ 87,2 1373,9 $\pm$ 96,2
ГВК	0,9% NaCl ХЦК	192,1 $\pm$ 29,8 205,9 $\pm$ 21,5	180,2 $\pm$ 13,1 197,8 $\pm$ 20,9	428,9 $\pm$ 20,1 647,6 $\pm$ 50,9*	626,5 $\pm$ 30,5 1138,7 $\pm$ 86,7*	884,8 $\pm$ 51,2 871,0 $\pm$ 42,4

n=12, *p<0,001 по сравнению с контролем

В поведенческих тестах ХЦК (15 и 30 мкг/кг) значительно снизил спонтанную двигательную активность мышей и уменьшал гиперактивность, вызванную фенамином (рис. 2).

Проведенные эксперименты показали, что ХЦК может избирательно повышать обмен ДА в мезолимбической системе. Влияние ХЦК на обмен ДА в стриатуме было обнаружено лишь в дозах 30 мкг/кг, что примерно в 100 раз больше, чем необходимо для возникновения специфических поведенческих эффектов этого пептида [12].

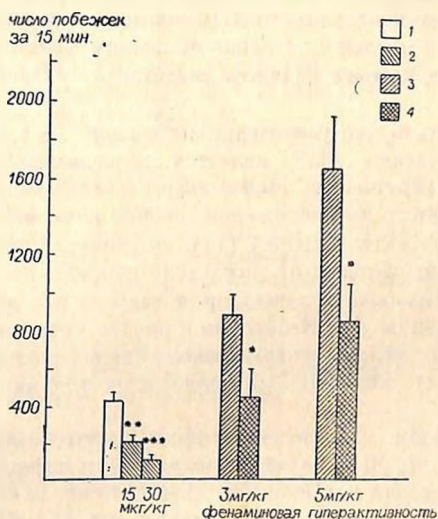


Рис. 2. Действие холестикинина на спонтанную двигательную активность мышей и двигательную гиперактивность, вызванную фенамином:

1—0,9% NaCl; 2—ХЦК; 3—фенамин; 4—фенамин+ХЦК (30 мкг/кг).

* $p < 0,05$ по сравнению с фенамином, ** $p < 0,01$ по сравнению с 0,9% NaCl,

*** $p < 0,001$ по сравнению с 0,9% NaCl

Иммуногистохимические исследования показали, что ХЦК не содержится в ДА-нейронах nigrostriatalной системы [7]. Более того, в стриатуме нет морфологического субстрата и для непосредственной пресинаптической регуляции ХЦК выделения ДА, поскольку ДА-терминали в этой структуре не несут на себе ХЦК рецепторов [8]. Все это позволяет считать, что действие больших доз ХЦК на nigrostriatalную ДА-систему неспецифично и не свидетельствует о наличии в этой области физиологического механизма регуляции ДА активности с помощью ХЦК.

Гораздо интереснее способность малых доз ХЦК избирательно изменять обмен ДА именно в той системе, в которой оба вещества сосуществуют в одних и тех же нейронах. Это позволяет предположить, что в ДА-синапсах, содержащих ХЦК, последний модулирует нейромеди-

торные функции ДА. Исследование обмена ДА не может объяснить направленность действия ХЦК, поскольку интенсификацию этого процесса наблюдали как при усилении ДА функции (увеличение высвобождения ДА, торможение обратного захвата и т. п.), так и при ее торможении (к примеру, блокада ДА-рецепторов, приводящая к компенсаторному выбросу ДА). Однако поведенческие корреляты усиления и торможения ДА функций хорошо изучены, и поэтому, используя специальные тесты, можно судить о направленности действия ХЦК на активность ДА-системы. Эксперименты показали, что ХЦК тормозил спонтанную двигательную активность у мышей и устранял вызванное фенамином двигательное возбуждение, которое является следствием активации ДА-структур [11].

Можно полагать, что увеличение выделения ДА в мезолимбической системе при введении ХЦК является компенсаторной реакцией на вызываемое им торможение дофаминергической синаптической передачи. В пользу этого предположения говорит и то, что ХЦК устраняет поведенческие эффекты L-ДОФА [13], потенцирует гексабарбиталовый сон, вызывает птоз и тормозит исследовательское поведение [14], то есть обладает большим количеством поведенческих эффектов, свойственных антагонистам ДА. Необходимо, однако, отметить, что в некоторых проведенных экспериментах использовали высокие дозы ХЦК (100—200 мкг/кг), влияющие, очевидно, и на функции nigrostriatalной ДА-системы.

Таким образом, установленные нами факты позволяют высказать предположение, что ХЦК является модулятором дофаминергической синаптической передачи в мезолимбической системе, то есть в структурах, в которых он сосуществует с ДА в одних и тех же нейронах. Выделяющийся ХЦК, вероятно, может тормозить передачу информации в ДА-синапсах этой системы, напоминая по характеру своего действия эффекты ДА-блокаторов.

CHOLECYSTOKININ SELECTIVELY INCREASES DOPAMINE TURNOVER IN MESOLIMBIC SYSTEM

ANOKHIN K. V., KOGAN B. M., CHRISTOLUBOVA N. A.

P. K. Anokhin Institute of Normal Physiology, USSR Academy of
Medical Sciences, Moscow

All-Union Research Institute of General and Forensic Psychiatry, Moscow

The effect of cholecystokinin-octapeptide (CCK-8) on dopamine (DA) turnover in rat brain areas where both substances coexist in the same neuron (amygdala, n. accumbens) was compared with its action on DA turnover in the areas where DA neurons do not contain CCK-8 (striatum, hypothalamus). Intraperitoneal injection of 5 or 15 mcg/kg of CCK-8 markedly increased DA turnover in amygdala and n. accumbens but did not produce any changes in other areas. In addition to limbic structures high doses of CCK-8 (30 and 100 mcg/kg) slightly increased DA turnover in striatum.

In behavioural tests on mice CCK-8 inhibited the spontaneous locomotor activity and suppressed hyperactivity caused by amphetamine. It is supposed that in the neurons of mesolimbic DA system, where CCK-8 coexists with DA it may modulate DA activity by inhibiting DA synaptic transmission.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Dockray G. L. *Nature*, 264, 568—570, 1976.
2. Pinget M., Straus E., Yalow R. S. *Life Sci.*, 25, 4, 339—342, 1979.
3. Saito A., Sankaran H., Golfine I. D., Williams J. A. *Science*, 208, 1155—1156, 1980.
4. Dodd J., Kelly J. S. *Brain Res.*, 205, 337—350, 1981.
5. Emson P. C. *Progr. in Neurobiology*, 13, 1, 61—116, 1979.
6. Snyder S. H. *Science*, 209, 976—983, 1980.
7. Hokfelt T., Rehfeld J. F., Skirboll L., Ivemark B., Goldstein M., Markey K. *Nature*, 285, 476—478, 1980.
8. Hays S. F., Meyer D. K., Paul S. M. *Brain Res.*, 208, 214—222, 1981.
9. Hokfelt T., Lundberg J. M., Schultzberg M., Johansson, Ljungdahl A., Rehfeld J. F.—In: *Neural peptides and Neuronal Communications*. Eds: Costa E. M., Trabucchi M., Raven Press, N. Y., 1—23, 1980.
10. Westernik B. H. C., Korf J. *Eur. J. Pharmacol.*, 38, 281—291, 1976.
11. Clark W. G., Giudice J. D. (ed.) *Principles of psychopharmacology*. Academic Press, N. Y., 1978.
12. Mueller K., Hsiao S. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2, 79—87, 1978.
13. Itoh S., Katsuura G. *Eur. J. Pharmacol.*, 76, 313—317, 1981.
14. Zetler G. *Eur. J. Pharmacol.*, 66, 137—139, 1980.

НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина

АМН СССР, Москва

ВНИИ общей и судебной психиатрии им. Сербского

МЗ СССР, Москва

Поступила 15. III 1982