

**МОДУЛИРОВАНИЕ ФЕНАМИНОМ И β -ФЕНИЛЭТИЛАМИНОМ
ВЫСВОБОЖДЕНИЯ $[^3\text{H}]$ -Д-АСПАРАГИНОВОЙ КИСЛОТЫ
ИЗ СИНАПТОСОМ КОРЫ МОЗГА КРЫС**

ПРИХОЖАН А. В., КОВАЛЕВ Г. И., РАЕВСКИЙ К. С.

НИИ фармакологии АМН СССР, Москва

В последнее время появились исследования, посвященные выяснению возможного участия рецепторов возбуждающих аминокислот—глутаминовой и аспарагиновой—в механизме действия психотомиметических веществ. Так, показано, что диссоциативные анестетики (фенциклидин, кетамин), бензоморфиновые опиоиды и производные диоксолана способны взаимодействовать с N-метил-D-аспартатным подтипом глутамат/аспартатных рецепторов [1, 2] по некооперативному (по отношению к действию самого N-метил-D-аспартата) механизму. Меньше внимания уделяется выяснению возможного участия глутамат/аспартатных механизмов в действии таких психостимулирующих соединений, как эндогенный амин β -фенилэтиламин и его α -метильное производное фенамин, злоупотребление которым приводит к развитию клинической картины острого психоза с шизофреническими признаками [3]. Возможность участия иных подтипов глутамат/аспартатных рецепторов, а именно, квисквалатного и канниатного, в механизмах действия соединений с психостимулирующими свойствами до настоящего времени не исследовалась. Ранее нами было высказано предположение о наличии ауторецепторов квисквалатного и канниатного подтипов на корковых терминалях глутамат/аспартатергических нейронов [4] и обнаружено ингибирующее влияние фенамина в отношении K^+ -стимулируемого высвобождения $[^3\text{H}]$ -Д-аспарагиновой кислоты из перфузируемых синапсом коры мозга крыс [5], совпадающее по своей направленности с эффектами квискваловой и канновой кислот. Методики исследования детально описаны в наших предыдущих сообщениях [4, 5]. В настоящей работе изучалось влияние β -фенилэтиламина на стимулированное высвобождение $[^3\text{H}]$ -Д-аспарагиновой кислоты с последующей оценкой эффекта совместного использования психостимулирующих веществ с антагонистом квисквалатного подтипа глутамат/аспартатных рецепторов диэтиловым эфиром глутаминовой кислоты (ДЭЭГ) и известным агонистом одного из подтипов этих рецепторов канновой кислотой.

В таблице приведены результаты экспериментов по изучению влия-

ния фенамина и β -фенилэтиламина на стимулируемое высвобождение [^3H]Д-аспарагиновой кислоты. Можно видеть, что β -фенилэтиламин, так же как и фенамин, оказывает угнетающее влияние на высвобождение метки, в то время как ДЭЭГ отчетливо противодействует этим эффектам. Рисунок иллюстрирует результаты опытов, в которых од-



Рис. Влияние фенамина на ингибирующий эффект каннатовой кислоты по отношению к К⁺-стимулируемому высвобождению [^3H]Д-аспарагиновой кислоты. По оси ординат—высвобождение метки в % от контроля. Приведены значения $\text{M} \pm \text{S. E. M.}$ 6—12 независимых экспериментов. 1—контроль (K^+ 30 мМ); 2—фенамин, 10^{-5} М; 3—каннотая кислота, 10^{-4} М; 4—каннотая кислота, 10^{-4} М + фенамин, 10^{-5} М; *—достоверность отличий от контроля при $p < 0,05$; **—достоверность отличий от эффекта каннотой кислоты, 10^{-4} М при $p < 0,05$; (двусторонний U-критерий Манна-Уитни)

Таблица

Влияние фенамина и фенилэтиламина на стимулируемое высвобождение [^3H]Д-аспарагиновой кислоты

Вещество	Концентрация (М)	Число опыта	Высвобождение [^3H]Д-аспарагиновой кислоты в % от контроля
Контроль	—	40	100,0 ± 2,5
Фенамин	10 ⁻⁵	7	95,1 ± 5,2
	10 ⁻⁴	7	87,1 ± 3,4*
Фенамин + диэтиловый эфир глутаминовой кислоты	10 ⁻⁴	7	102,2 ± 5,3**
β -Фенилэтиламин	10 ⁻⁵	6	106,1 ± 3,8
	10 ⁻⁴	5	89,7 ± 2,2*
β -Фенилэтиламин + диэтиловый эфир глутаминовой кислоты	10 ⁻⁴	6	116,9 ± 7,7***

Примечание. Приведены данные $\text{M} \pm \text{m}$; достоверность определялась по U-критерию, *—достоверность отличий от контроля (в присутствии 30 мМ К⁺) при $p < 0,05$; **, ***—достоверность отличий при $p < 0,05$ от влияния фенамина и β -фенилэтиламина соответственно

повременно использовались каннотая кислота и фенамин, причем последний применялся в концентрации 10^{-5} М, при которой собственный ингибирующий эффект фенамина не наблюдается. Как видно из рисунка, фенамин в этих условиях практически полностью устранял ингибирующий эффект каннотой кислоты на высвобождение [^3H]Д-аспарагиновой кислоты.

Приведенные данные указывают на то, что на уровне окончаний глутамат/аспартатергических нейронов в коре мозга может иметь место функциональные взаимодействия исследуемых нехотистимуляторов с ауторецепторными механизмами. Возможно, что полученные результаты объясняют, в частности, факт изменения количества мест связывания каннотой кислоты в коре мозга людей и крыс, длительное время получавших фенамин или его производное метамфетамин [5].

6]. Вопрос о собственно лиганд-рецепторном взаимодействии психостимулирующих аминов с квинквалатными и канинатыми рецепторами требует иных методических подходов и в рамках данной работы не рассматривался.

MODULATION OF [³H]-D-ASPARTATE RELEASE FROM SYNAPTOSOMES OF RAT BRAIN CORTEX BY AMPHETAMINE AND BETA-PHENYLETHYLAMINE

FRIKHOZHAN A. V., K VALEV G. I., RAYEVSKY K. S.

Institute of Pharmacology, the USSR Academy of Medical Sciences, Moscow

B-Phenylethylamine and its beta-methyl derivative, amphetamine, decrease K⁺-stimulated (30 mM) release of [³H]D-aspartate from perfused synaptosomes of rat brain cortex. This effect is reduced by glutamic acid diethyl ester. Amphetamine levels too low to modify the release of [³H]D-aspartate, abolished the inhibitory action of kainic acid. A possible functional interaction between psychostimulants and excitatory aminoacid autoreceptors is discussed.

ЛИТЕРАТУРА

1. Coan E. J., Collingridge G. L. Br. J. Pharmacol. v. 91, p. 547—556, 1987.
2. Berry S. C., Lodge D. T. J. Physiol. v. 364, p. 34P, 1985.
3. Kashizabara K. Biol. Psychiatry, v. 19, p. 1173—1175, 1984.
4. Прихожан А. В., Ковалев Г. И., Раевский К. С. Нейрохимия, т. 5, № 4, с. 341—347, 1986.
5. Прихожан А. В., Ковалев Г. И., Раевский К. С. Фармакол. токсикол., т. 1, с. 10—14, 1987.
6. Nishikawa T., Takashima M., Toi M. Neurosci. Lett., v. 40, p. 245—250, 1983.

Поступила 10.1.1990

Neuroscience Year: Supplement 1 to the Encyclopedia of Neuroscience (ed. G. Adelman), Birkhäuser Verlag, Basel, Switzerland, 184 p., 1989.

Год нейронаук: приложение 1 к «Энциклопедии нейронаук».

Сборник является первым томом будущего ежегодного или двухгодичного издания приложений к «Энциклопедии нейронаук». В рассматриваемом томе представлено 65 статей, написанных видными специалистами в области нейронаук. Они посвящены новейшим развивающимся областям нейронаук или новым перспективам, открывающимся в базовых представлениях этой области знания. Книга представляет интерес для специалистов по нейронаукам, бионаукам, практикующих врачей, студентов и преподавателей.