



## ДЕЙСТВИЕ ТАФЦИНА НА АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ФЕРМЕНТОВ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА КЛЕТОК ЦНС

ШИШОВА М. Б., СЕРГУТИНА А. В., ГЕРШТЕЙН Л. М.

МГУ им. М. В. Ломоносова, Институт мозга АМН СССР, Москва

Цитофотометрическим методом измерялась активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и сукцинатдегидрогеназы (СДГ) нейронов и нейроглии сенсомоторной коры и хвостатого ядра головного мозга белых крыс при внутрибрюшинном введении иммуностимулятора тафцина (Thr—Lys—Pro—Arg) в дозе 300 мкг/кг. Через 15 мин после инъекции наблюдали активацию Г-6-ФДГ в нейронах всех исследуемых отделов мозга, через 60 мин—тенденцию к снижению активности фермента до первоначального уровня. Была отмечена незначительная стимуляция активности СДГ и ЛДГ нейронов сенсомоторной коры под действием тафцина. Эффект пептида на нейроглию проявлялся в незначительной активации Г-6-ФДГ и ЛДГ в клетках хвостатого ядра. Полученные данные могут свидетельствовать о реализации действия тафцина на ЦНС посредством нейронов.

При исследовании действия тафцина на эмоционально-поведенческие реакции животных было установлено, что через 5—15 мин после его введения он стимулировал двигательную активность, повышал восприимчивость к болевым раздражителям и агрессивность, снижал некоторые реакции, связанные со страхом [1]. Эффект длился около 30 мин и сменялся периодом седативного действия. Тафцин уже зарекомендовал себя как эффективный иммуностимулятор неспецифического иммунитета [2], его действие на лимфоциты периферической крови и фагоцитирующие перитонеальные макрофаги сопряжено с изменением энергетического метаболизма этих клеток [3, 4]. Специфической реакцией лейкоцитов на тафцин является активация пентозофосфатного шунта. Возникает вопрос, оказывает ли тафцин аналогичное действие на метаболизм различных клеток ЦНС.

Целью настоящей работы было изучение действия тафцина на энергетический метаболизм нейронов и нейроглии хвостатого ядра и сенсомоторной зоны коры головного мозга белых крыс. Метаболизм клеток оценивали по активности ферментов—СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ, характеризующих соответственно три основных энергетических процесса: цикл Кребса, гликолиз и пентозофосфатный шунт.

Эксперименты были проведены на самцах белых беспородных крыс массой 200 г. Тафцин (Thr—Lys—Pro—Arg) («Serva») вводили внутривенно в дозе 300 мкг/кг, близкой к его обычной концентрации в крови—250 мкг/кг. Контрольным животным вводили физиологический раствор. Животных забивали через 15 и 60 мин после инъекции. Активность СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ в криостатных срезах толщиной 20 мкм выявляли тетразолновым методом [5]. Затем срезы промывали в физиологическом растворе, 30 мин фиксировали в 10%-ном формальдегиде (при определении СДГ—10 мин), снова промывали, обрабатывали спиртом, помещали в ксилол, а затем в бальзам. Активность ферментов оценивали цитофотометрически на микроскопе «ЛЮМАМ» при длине волны 589 нм по результатам цитофотометрии 150 нейронов и 300 глиальных клеток для каждой точки. Достоверность отличий между средними величинами выявляли с помощью критерия Стьюдента [6].

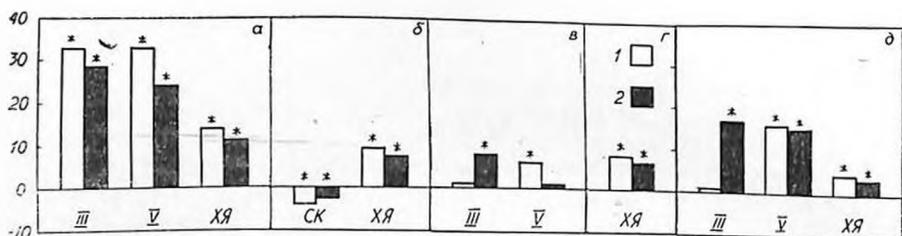


Рис. Изменение активности дегидрогеназ в нейронах и нейроглии головного мозга крыс под действием тафцина. По оси ординат—отклонения от соответствующего контрольного уровня, принятого за 100%. а—Г-6-ФДГ в нейронах; б—Г-6-ФДГ в нейроглии; в—ЛДГ в нейронах; г—ЛДГ в нейроглии; д—СДГ в нейронах. III, V—слои сенсомоторной зоны коры; СК—сенсомоторная зона коры; ХЯ—хвостатое ядро. 1—через 15 мин, 2—через 60 мин после введения тафцина, \*статистически достоверные отклонения

После однократного введения тафцина было отмечено значительное увеличение активности Г-6-ФДГ в нейронах (рис. а). Через 15 мин после инъекции наблюдался максимальный эффект: активность фермента возрастала в слоях III и V коры на 32,7% по сравнению с контрольной. Через 60 мин отличие от контроля составляло 29,4 в слое III и 23,3%—в слое V. Активность Г-6-ФДГ в нейронах хвостатого ядра возрастала на 13,9 через 15 мин и на 11,2% через 60 мин после введения тафцина. Снижение активности Г-6-ФДГ в глиальных клетках в указанные сроки было незначительным, хотя и статистически достоверным. В клетках глиии хвостатого ядра при введении тафцина наблюдалось, наоборот, статистически достоверное повышение активности фермента на 9,3% через 15 мин и на 6,6% через 60 мин после инъекции пептида (рис., б).

Действие тафцина на активность ЛДГ было менее выраженным. Через 15 мин после введения пептида активность фермента в нейронах слоя III оставалась равной контрольной, а в нейронах слоя V

повышалась на 6,1% (рис., в). Через 60 мин после инъекции активность ЛДГ в нейронах слоя III возрастала на 7,8%, в нейронах слоя V снижалась до первоначального уровня. Наблюдаемые изменения активности фермента в указанные сроки были статистически достоверными. Таким образом, изменение активности ЛДГ под действием тафцина в нейронах слоя V сенсомоторной зоны коры происходило в более ранние сроки по сравнению с клетками слоя III. В нейронах хвостатого ядра и нейроглии коры не было обнаружено изменений активности ЛДГ при введении тафцина. В клетках глии хвостатого ядра было отмечено статистически достоверное увеличение активности фермента на 8,3% через 15 мин и на 6,6% через 60 мин после введения пептида (рис., г).

Активность СДГ в нейронах слоя III через 15 мин после введения тафцина оставалась равной контрольной, а в нейронах слоя V возрастала на 16,3% (рис., д). Через 60 мин активность фермента была выше контрольной как в слое V (на 15,5%), так и в слое III (на 16,8%). Отмеченные изменения активности СДГ в нейронах были статистически достоверными. Следует отметить что, как и при выявлении активности ЛДГ, изменение уровня активности СДГ под действием тафцина наблюдалось в интегративно-пусковых нейронах слоя V в более ранние сроки, чем в ассоциативных нейронах слоя III. Активность СДГ в нейронах хвостатого ядра незначительно возрастала: на 3,6% через 15 мин и на 3,2% через 60 мин после введения тафцина, хотя отмеченные изменения активности фермента были статистически достоверными (рис., е). Активность СДГ в клетках нейроглии коры и хвостатого ядра при введении тафцина не изменялась.

В литературе довольно редко встречаются данные о роли тех или иных энергетических процессов в мозгу в связи с вопросами о механизмах действия регуляторных пептидов. Несмотря на фактически несущественный вклад пентозофосфатного шунта в энергетический метаболизм нейронов [7], его потенциальная активность, как было выявлено в присутствии акцептора электронов—феназин-м-сульфата, весьма значительна [8], что свидетельствует о возможной особой роли пентозофосфатного шунта в деятельности нейронов. Наличие относительно высокой активности пентозофосфатного шунта и её стимуляция моноаминами-нейромедиаторами были продемонстрированы как на изолированных синапсомях, так и на ткани мозга в целом [9]. В связи с этим было выдвинуто предположение, что взаимосвязь между активностью пентозофосфатного шунта и наличием медиаторов может быть отнесена как непосредственно к процессу медиации [10], так и к последующему метаболизму медиаторов [7]. Вальдман и соавт. показали, что тафцин оказывает воздействие на дофаминергические механизмы, характер и направленность которого зависят как от дозы, так и от времени после введения [11, 12]. Таким образом, полученные нами данные о стимуляции тафцином пентозофосфатного шунта, который непосредственно связан с катехоламинер-

тическими процессами в нейронах, могут еще раз свидетельствовать о причастности тафцина к этим процессам. Действие тафцина, видимо, направлено в основном на нейроны головного мозга и проявляется в стимуляции пентозофосфатного шунта, который выполняет особую роль в осуществлении клетками их функций. При этом максимальный эффект в нейронах всех исследуемых отделов мозга отмечался через 15 мин после введения пептида, что близко к пику двигательной активности, возрастающей под действием тафцина. Через 60 мин после его введения, когда двигательная активность животного нормализуется, наблюдается тенденция к снижению активности Г-6-ФДГ до первоначального уровня. В то же время клетки нейроглии, скорее всего, не принимают участия в реализации эффекта тафцина на ЦНС. Однако для подтверждения этого положения необходимо продолжить исследования в данном направлении.

Сходное действие тафцина на лейкоциты и нейроны, заключающееся в стимуляции пентозофосфатного шунта, позволяет предположить специфический эффект пептида именно на этот энергетический процесс или же на системы, ответственные за его активацию.

Выражаем искреннюю благодарность акад. АМН СССР И. П. Ашмарину за постоянную консультативную помощь в работе и ценные советы при обсуждении результатов.

## EFFECT OF TUFTSIN ON SOME ENZYMES OF ENERGETIC METABOLISM IN BRAIN CELLS

SHISHOVA M. B., SERGUTINA A. V., GERSTEIN L. M.

M. V. Lomonosov State University, Moscow  
Institute of Brain, Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow

The activity of succinate dehydrogenase (SDG), lactate dehydrogenase (LDG) and glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PDG) has been measured cytophotocchemically in neurons and neuroglia of the sensorimotor cortex and n. caudatus of rat brain after intraperitoneal administration of endogenic immunostimulator tuftsins Thr-Lys-Pro-Arg (300 mkg/kg b. w.). The activity of G-6-PDG in neurons of all examined brain areas increased during 15 minutes after injection, and returned to the initial level in one hour. The insignificant stimulation of the SDG and LDG activity was observed in sensorimotor cortex neurons after tuftsins injection. The effect of tuftsins on neuroglia was expressed in insignificant activation of G-6-PDG and LDG in n. caudatus cells. These data provide evidence, that the effect of tuftsins on CNS is due to its action on neurons.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев С. М., Анохин К. В., Антонова Л. В., Ашмарин И. П., Вальдман А. В., Галкин О. М., Калихевич В. Н., Каменский А. А., Козловская М. М., Лаврецкая Э. Ф., Чаморовская Л. Т. Докл. АН СССР, 253, 2, 498—500, 1980.

2. Nishioka K., Amoscato A. A., Babcock G. F. *Life Sci.*, 28, 1081—1090, 1981.
3. Шишова М. Б., Каменский А. А., Мерецков В. В., Сарычева Н. Ю. *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, 95, 5, 55—57, 1983.
4. Spirer Z., Zakuth V., Gølander A., Bygair N., Fridkin M. *J. Clin. Invest.*, 55, 198—200, 1975.
5. Pearse A. G. E. *Histochemistry theoretical and applied*. The Whitefriars Press Ltd., v. 2, p. 1303—1344, London and Tonbridge, 1972.
6. Ашмарин Н. П., Васильев Н. Н., Амбросов В. А. Быстрые методы статистической обработки в планировании экспериментов. Л., Изд-во ЛГУ, 1975.
7. Bagner N. Z., McLean P., Greenbaum A. L.—In: Normal and pathological development of energy metabolism, F. A. Hommes, C. J. Van den Berg, eds. London, p. 109—132, Acad. Press, 1975.
8. McGuire J., Pesh L. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 48, 2154—2163, 1975.
9. Bagner N. Z., Hothersall J. S., McLean P., Greenbaum A. L. *Dev. Med. Child Neurol.*, 19, 81—104, 1977.
10. Tabakoff B., Groskoff W., Anderson R., Alivisatos S. G. A. *Biochem. Pharmacol.*, 23, 1701—1719, 1971.
11. Вальдман А. В., Бондаренко Н. А., Камышева В. А., Козловская М. М., Калихевич В. Н., Ардемасова З. А. *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, 93, 4, 57—60, 1982.
12. Вальдман А. В., Бондаренко Н. А., Козловская М. М., Русаков Д. Ю., Калихевич В. Н., Ардемасова З. А. *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, 93, 4, 49—52, 1982.

Поступила 23. VI. 1983.

## В ИЗДАТЕЛЬСТВЕ «МЕДИЦИНА» ГОТОВИТСЯ К ВЫПУСКУ В 1985 ГОДУ:

ШТАРК М. Б. *Мозгоспецифические белки (антигены) и функция нейрона*. М., «Медицина», 1985, 25 л.

В книге выделяются следующие разделы: ○ Видоспецифические и видонеспецифические белки (антигены) нервной системы, физико-химические и иммунологические характеристики ○ Поверхностные антигены и функционирование нейрональных мембран ○ Гибридомы и моноклональные антитела при исследовании поверхностных антигенов (данные литературы) ○ Мозгоспецифические белки и обучение у беспозвоночных. Клеточные (электрофизиологические) аналоги обучения. Мозгоспецифические белки и механизмы пластичности ○ Участие мозгоспецифических и обшечтканевых белков (антигенов) в процессах обучения и организации памяти позвоночных животных. Моноаминергические системы мозга и тканеспецифические антигены ○ Интрацентральные введения антител к тканеспецифическим антигенам. Мозгоспецифические антигены и электроэнцефалографические «аналоги» обучения ○ Мозгоспецифические антигены и адаптация (на примере естественной гibernации млекопитающих) ○ Мозгоспецифические белки (антигены) и некоторые современные проблемы в экспериментальной и клинической нейрофизиологии ○ Иммунохимические и ультрамикробиохимические методы идентификации антигенов нервной системы (методы получения гибридом и моноклональных антител, радионуклеиновые методы, количественный иммуноэлектрофорез, компьютерный анализ).

Монография рассчитана на физиологов, нейрохимиков, иммунологов, патофизиологов, фармакологов, невропатологов и психиатров, а также врачей-исследователей, интересующихся современными проблемами клинической и экспериментальной неврологии.