

12. *Chalazonitis N., Arvanitaki A.* Adv. Biochem. Psychopharmacology, v. 2, p. 245—284, 1970.
13. *Kojima M., Ayrapetyan S. N., Koketsu K.* Comp. Biochem. and Physiol., v. 77A, p. 577—583, 1984.
14. *Айрапетян С. Н.* Биофизика, т. 14, № 5, с. 768—771, 1979.
15. *Kostyuk P. G.* Biochim. et biophys. acta, v. 621, p. 128—150, 1981.
16. *Bittar E. E.* Comp. Biochem. and Physiol., v. 76A, p. 763—771, 1983.
17. *Ayrapetyan S. N., Arvanov V. L., Maginyan S. B., Azatyan K. V.* Cell. and Molecular Neurobiology, v. 5, № 3, p. 231—243, 1985.
18. *Глебов Р. Н.* Укр. биохим. журн. т. 55, № 4, с. 460—465, 1983.
19. *Глебов Р. Н.* Успехи физиол. наук, т. 15, № 3, с. 83—90, 1984.
20. *Глебов Р. Н., Крыжановский Г. Н.* Функциональная биохимия синапсов, М., Медицина, 1978.

Поступила 26. XI 1985

УДК 547.781

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГИСТАМИНА В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА И АКТИВНОСТЬ ДИАМИНОКСИДАЗЫ ПРИ ТЕРМИНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ, ВОССТАНОВЛЕНИИ ЖИЗНЕННЫХ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА И ДЕЙСТВИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

ХАЧАТРЯН Г. С., ВАРТАНЯН Г. Г.

Филиал ВНИИ гигиены и токсикологии пестицидов, полимеров и пластических масс, Ереван

Изучены распределение гистамина в различных отделах мозга и активность диаминоксидазы при экспериментальной клинической смерти и в восстановительном периоде. При смертельном кровопуске отмечается значительное снижение концентрации гистамина в лобной доле и гипоталамической области и повышение в стволовой части и теменно-височной доле коры мозга. При клинической смерти содержание гистамина резко понижено в лобной доле, гипоталамической области, теменно-височной и затылочной долях, за исключением стволовой части, в которой уровень гистамина повышен. Нормализация уровня гистамина в изученных отделах в постреанимационном периоде протекает циклично и выравнивается после 80-й мин оживления. Активность диаминоксидазы в мозгу при смертельном кровопуске повышена и находится в прямой зависимости от концентрации гистамина. При клинической смерти активность фермента падает почти в 2 раза параллельно с резким понижением содержания гистамина и остается на низком уровне в начале восстановительного периода и лишь на 80-й мин после оживления приближается к уровню контроля. Введение в кровь адепозина и гуанозина значительно ускоряет нормализацию уровня гистамина в мозгу.

При терминальных состояниях важное значение приобретает изучение молекулярных основ нарушения компенсаторно-приспособительных реакций ЦНС и повреждения морфофункциональных структур головного мозга с целью выработки ускоренных методов восстановления жизненных функций организма.

Биохимические изменения, наступающие в мозгу при терминальных состояниях, в первую очередь затрагивают легко мобилизуемые физиологически активные соединения клеточного метаболизма, которые могут влиять на функциональное состояние регулирующих систем, базирующихся на трансмиссивной мобилизации и внутриклеточной медиации сигналов информации. В их числе особое место занимает недавно идентифицированный нейротрансмиттер гистамин [1]. В отличие от других моноаминов, большое количество гистамина ассоциируется с ненейрональными клетками и имеет внутриклеточный пул, что, вероятно, связано с его вовлечением в клеточную пролиферацию [2], в особенности в послеродовом периоде. Ритмическое выделение эндогенного гистамина в гипоталамус и деполаризационное стимулирование выделения амина подтверждают его трансмиссивную роль в ЦНС [3]. Одним из важнейших путей изучения этой проблемы является рассмотрение эффекта внутриклеточного (на нейрональной стороне ГЭБ) введения гистамина на обмен различных веществ. В клинической практике интенсивно изучается участие гистамина в аллергических и воспалительных процессах, в патогенезе стрессовых, терминальных и экстремальных состояний, в частности в патогенезе черепно-мозговой травмы. Эндогенный гистамин, высвобождаемый из различных структур мозга при травматических поражениях, влияет на развитие воспалительной реакции: вызывает набухание эндотелия капилляров, изменяет проницаемость сосудистой стенки, способствуя возникновению отека мозга. Гистамин играет определенную роль в механизме действия психотропных препаратов.

В нашей лаборатории изучена биохимическая характеристика катехоламинов и серотонина в головном мозгу в норме, при естественных физиологических воздействиях, терминальных состояниях и последующем восстановлении жизненных функций организма [4—6]. В свете этих работ нами изучена количественная характеристика гистамина в головном мозгу и его различных отделах, а также активность диаминооксидазы при экспериментально вызванной клинической смерти с последующим восстановлением жизненных функций организма и действия физиологически активных веществ: аденозина и гуанозина.

Материалы и методы

Исследования проводили на белых крысах-самках массой 250—300 г в 5-ти сериях экспериментов. Первая служила контролем. Животных второй и последующих серий подвергали наркозу путем внутривенного введения уретана в дозе 100 мг/100 г массы животного. В 3-ей серии опытов для получения модели клинической смерти производили кровопускание из левой сонной артерии. Экспериментальную клиническую смерть и оживление на фоне уретанового наркоза проводили методом Иеговского [7] в видоизменении Левина и соавт. [8]. В 5-ой серии опытов производили оживление организма на фоне клинической смерти путем внутривенного введения вынужденной крови. Подопытных животных во всех сериях экспериментов в нужный момент исследования замораживали в жидком азоте для фиксации и последующей регистрации биохимических сдвигов в мозгу.

Количественное определение гистамина производили флуориметрическим методом Shore [9] на спектрофлуориметре, сконструированном в нашей лаборатории. Пик возбуждения—360 мкм, пик флуоресценции—450 мкм. Активность диаминооксидазы определяли методом Cohn, Shore [10].

Результаты и обсуждение

Показано, что среднее содержание гистамина в целом мозгу в норме составляет $0,227 \pm 0,0013$ мкг/г (табл. 1).

Следует отметить, что высокое содержание гистамина в белом веществе мозга после рождения снижается в онтогенезе, между тем как уровень классических трансмисмиттеров и ферментов их биосинтеза одинаково низок после рождения и увеличивается в процессе синаптогенеза. Исследование кинетических характеристик и субклеточной локализации гистидиндекарбоксилазы достоверно показало возможность множественной компартментализации гистамина при вкладе роста, маскируемой онтогенезом в пуле трансмисмиттера [11]. Эти и другие исследования вызвали большой интерес к изучению гистаминергических рецепторов в мозгу млекопитающих посредством связывания ^3H -мепирамина в препаратах мембран [12]. Показано, что эффект гистамина реализуется посредством H_1 -рецептора в нейрональном компартменте и не связан с его ненейрональным выделением. В обзоре Green [13] подробно рассмотрены гистаминовые рецепторы в мозгу и различные ассоциированные эффекты в ответ на действие лекарственных веществ. Показано, что ткани и органы млекопитающих имеют большую избирательность связывания триметилгистидина (сетчатка и передний гипофиз соответственно в 100 и 20 раз).

Помимо оказания специфического гистаминергического действия, гистамин может изменять эффективность действия других медиаторов на различные органы. Большое значение придается участию гистамина в регуляции микроциркуляции крови, стимуляции выделения АКТГ и пролактина. По данным некоторых авторов, гистамин оказывает влияние на гликогенолиз, гликолиз и обмен фосфолипидов.

Как показывают данные табл. 1, содержание гистамина в состоянии уретанового наркоза несколько повышается и достигает $0,298 \pm 0,011$ мкг/г ткани. При смертельном кровопускании его уровень понижается, составляя $0,240 \pm 0,0130$ мкг/г. Значительное снижение содержания гистамина (до $0,192 \pm 0,009$ мкг/г) отмечается при клинической смерти. В период оживления уровень гистамина в течение 20 мин остается пониженным и составляет $0,119 \pm 0,004$ мкг/г, и лишь на 40-й мин от начала оживления отмечается увеличение содержания гистамина почти в 2 раза по сравнению с контролем. На 80-й мин восстановительного периода уровень гистамина понижается по сравнению с его уровнем на 40-й мин оживления, оставаясь выше уровня контроля. Процесс нормализации уровня гистамина в мозгу в восстановительном периоде наступает, по-видимому, несколько позднее 80-й мин после оживления и протекает циклично.

Таблица 1

Содержание гистамина (мкг/г ткани) в головном мозгу при терминальных состояниях и восстановлении жизненных функций организма

Контроль	Уретановый наркоз	Смертельное кровоупускание	Клиническая смерть	После о ж и в л е н и я		
				20 мин	40 мин	80 мин
$0,227 \pm 0,013$ (24) p_1 p_2	$0,298 \pm 0,011$ (25) <0,001	$0,240 \pm 0,013$ (19) <0,05 <0,001	$0,192 \pm 0,009$ (15) >0,05 <0,001	$0,119 \pm 0,001$ (8) <0,001 <0,001	$0,442 \pm 0,012$ (8) <0,001 <0,001	$0,268 \pm 0,008$ (8) <0,001 <0,05

Примечание. В скобках указано количество опытов. p_1 —достоверность различия данных по сравнению с контролем; p_2 —достоверность различия данных по сравнению с уретановым наркозом.

Таблица 3

Активность диаминоксидазы (мкмоль гистамина/г ткани/ч) в мозгу при терминальных состояниях и восстановлении жизненных функций организма ($n=12$)

Контроль	Уретановый наркоз	Смертельное кровоупускание	Клиническая смерть	После о ж и в л е н и я		
				20 мин	40 мин	80 мин
$0,0671 \pm 0,0035$ p_1 p_2	$0,0437 \pm 0,0007$ <0,001	$0,0787 \pm 0,002$ <0,01 <0,001	$0,0335 \pm 0,002$ <0,001 <0,001	$0,0384 \pm 0,0012$ <0,001 <0,001	$0,0417 \pm 0,0013$ <0,001 >0,05	$0,0585 \pm 0,0019$ <0,05 <0,001

Учитывая, что определение общего содержания гистамина в цельной мозговой ткани не может дать полной информации о синтезе и метаболизме амнина, мы изучали его содержание в различных отделах мозга: лобной, височно-теменной, затылочной долях коры больших полушарий, гипоталамической и стволовой областях. Из данных табл. 2 видно, что наибольшее его содержание в лобной доле и гипоталамической области, наименьшее — в стволовой части и затылочной доле, при этом в лобной доле в контроле составляет $0,243 \pm 0,023$ мкг/г, что несколько больше, чем в цельной мозговой ткани. Уретановый наркоз

Таблица 2

Содержание гистамина (мкг/г ткани) в различных отделах головного мозга при терминальных состояниях и восстановлении жизненных функций организма (n=8)

Контроль	Уретановый наркоз	Смертельное кровоупускание	Клиническая смерть	После оживления	
				40 мин	80 мин
Лобная доля коры мозга					
$0,243 \pm 0,023$	$0,252 \pm 0,004$	$0,191 \pm 0,036$	$0,160 \pm 0,008$	$0,416 \pm 0,011$	$0,201 \pm 0,003$
p ₁	<0,001	<0,05	<0,01	<0,001	<0,05
p ₂		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Теменно-височная доля коры мозга					
$0,200 \pm 0,007$	$0,254 \pm 0,004$	$0,241 \pm 0,006$	$0,163 \pm 0,004$	$0,403 \pm 0,018$	$0,226 \pm 0,007$
p ₁	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	>0,05
p ₂		<0,001	<0,001	<0,05	<0,001
Затылочная доля коры мозга					
$0,191 \pm 0,097$	$0,283 \pm 0,005$	$0,208 \pm 0,005$	$0,164 \pm 0,008$	$0,349 \pm 0,029$	$0,209 \pm 0,003$
p ₁	<0,001	>0,05	<0,01	<0,001	<0,01
p ₂		<0,001	<0,001	<0,05	<0,001
Гипоталамическая область					
$0,225 \pm 0,009$	$0,280 \pm 0,019$	$0,161 \pm 0,003$	$0,179 \pm 0,005$	$0,311 \pm 0,015$	$0,260 \pm 0,005$
p ₁	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₂		<0,001	<0,001	<0,05	<0,001
Стволовая область мозга					
$0,157 \pm 0,011$	$0,190 \pm 0,003$	$0,256 \pm 0,006$	$0,173 \pm 0,003$	$0,433 \pm 0,007$	$0,236 \pm 0,004$
p ₁	<0,01	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
p ₂		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

вызывает повышение содержания гистамина. При смертельном кровоупускании и клинической смерти уровень гистамина снижается как по сравнению с контролем, так и с наркозным фоном. Содержание гистамина в этой части мозга, как и в целом мозгу, заметно увеличивается на 40-й мин восстановительного периода, достигая $0,416 \pm 0,011$ мкг/г, а на 80-й мин оно ниже уровня контроля. В отличие от лобной доли уровень гистамина в височно-теменной доле коры мозга сравнительно низкий и составляет $0,200 \pm 0,007$ мкг/г. Его содержание повышено не только при уретановом наркозе, но и при смертельном кровоупускании.

При клинической смерти и восстановительном периоде после оживления организма отмечаются аналогичные с лобной долей изменения в содержании гистамина.

В затылочной доле коры мозга содержание гистамина наименьшее. Уретановый наркоз вызывает повышение содержания гистамина. Динамика изменений уровня гистамина в этой доле при смертельном кровопускании и клинической смерти аналогична изменениям, отмеченным в лобной и височно-теменной долях. Однако процесс восстановления содержания гистамина в этом отделе мозга в постреанимационном периоде происходит медленно: его уровень здесь на 40-й мин после оживления по сравнению с тем же состоянием в вышеуказанных долях коры остается сравнительно низким.

При наркозе, терминальных состояниях и восстановительном периоде в гипоталамической области мозга отмечаются однонаправленные с тремя вышеуказанными отделами изменения в содержании гистамина, за исключением периода смертельного кровопускания, при котором его содержание значительно снижено. Аналогичная картина отмечена в лобной доле при смертельном кровопускании. На 80-й мин после оживления здесь уровень гистамина отстает от контроля. При смертельном кровопускании и клинической смерти наиболее страдает лобная доля и гипоталамус, в которых уровень гистамина значительно понижается.

В стволовой части мозга в контроле отмечается очень низкое содержание гистамина— $0,157 \pm 0,023$ мкг/г по сравнению с $0,227 \pm 0,013$ мкг/г в цельной ткани мозга и $0,243 \pm 0,023$ мкг/г в лобной доле коры мозга. В отличие от лобной, височно-теменной, затылочной долей и гипоталамической области уровень гистамина в стволовой части при смертельном кровопускании остается высоким как по сравнению с контролем, так и его содержанием в других исследованных отделах мозга. Является также исключением сравнительно высокий уровень содержания гистамина в стволовой части мозга при клинической смерти, составляющий $0,173 \pm 0,003$ мкг/г по сравнению с $0,157 \pm 0,011$ мкг/г в контроле. Нормализация уровня гистамина в этой части мозга также протекает своеобразно. Увеличение содержания гистамина на 40-й и 80-й мин после оживления, хотя и имеет однонаправленность по сравнению с другими участками мозга, более выражено— $0,433 \pm 0,007$ и $0,236 \pm 0,004$ мкг/г, что соответственно в 2,7 и 1,5 раза выше контрольного уровня.

Динамика наибольшего повышения содержания гистамина в исследованных отделах мозга на 40-й мин после оживления имеет следующую последовательность: лобная, височно-теменная, затылочные доли, гипоталамус, хотя наибольшая концентрация гистамина на 80-й мин после оживления, наряду со стволовой частью мозга, отмечается в гипоталамической области.

Направленность обмена и распределение гистамина в мозгу при изученных нами терминальных состояниях имеют определенное сход-

ство с аналогичными данными в отношении серотонина, полученными в нашей лаборатории [14], и подтверждают мнение авторов относительно снижения количества биологически активных веществ при гипоксических состояниях различного генеза. Терминальные состояния и возникающая на их фоне глубокая гипоксия организма нарушают биоэнергетический обмен мозга. Нормализация уровней гистамина в мозгу в восстановительном периоде по сравнению с контрольным фоном значительно запаздывает.

В механизме снижения содержания гистамина в мозгу при стрессовых и терминальных состояниях, по-видимому, может играть определенную роль его усиленное разрушение под действием диаминооксидазы. Как показывают данные табл. 3, активность фермента в контроле составляет $0,0671 \pm 0,0035$ мкмоль/г/ч, а при уретановом наркозе понижается. При этом во всех отделах мозга отмечается повышенное содержание гистамина. Смертельное кровопускание, сопровождаемое усилением кровотока, учащением сердечного ритма и дыхания [15], вызывает достоверное понижение содержания гистамина в лобной, височно-теменной, затылочной долях коры и гипоталамической области, за исключением стволовой части, в которой содержание гистамина не претерпевает особых изменений. При наступлении гипоксии в период клинической смерти активность диаминооксидазы по сравнению с контролем и смертельным кровопусканием падает соответственно в 2 и 2,4 раза. Нормализация активности фермента в период восстановления жизненных функций организма наступает значительно позднее. На 20-й мин после оживления активность диаминооксидазы почти в 2 раза ниже активности контрольного фона и составляет всего $0,0384 \pm 0,0012$ мкмоль/г/ч. Характерно, что запаздывание нормализации активности фермента отмечается и на 40-й мин после оживления, при этом активность фермента составляет всего 62% от исходной величины и лишь на 80-й мин уровень активности фермента приближается к контрольному, составляя $0,0585 \pm 0,0019$ мкмоль/г/ч.

Анализ полученных данных показывает наличие прямой зависимости между активностью диаминооксидазы и уровнем содержания гистамина в мозгу в норме, при наркозе и смертельном кровопускании. В период оживления организма при сравнительно низких уровнях активности фермента низок и уровень содержания гистамина как в целом мозгу, так и в его различных отделах. По сравнению с другими биологически активными аминами, такими как норадреналин и дофамин [14], нормализация уровня гистамина значительно запаздывает, что соответствует низкому уровню активности диаминооксидазы.

Сопоставление кинетических характеристик и субклеточной локализации гистидиндекарбоксилазы [11] и полученных нами данных о характере изменений диаминооксидазы в мозгу при терминальных состояниях показывает нарушение синхронной регуляции уровня гистамина в мозгу и его различных отделах, в особенности в период восстановления жизненных функций организма. По сравнению с норадрена-

лином и дофамином [14] гистамин, как и серотонин, менее чувствителен к терминальным состояниям. Очевидно, в уменьшении количества гистамина в начальных стадиях терминального состояния немаловажное значение имеет его усиленное выделение и разрушение, что является защитно-компенсаторной реакцией ЦНС. Но при прекращении доступа кислорода к тканям в результате наступления клинической смерти, возможно, имеет место нарушение биосинтеза гистамина в результате ингибирования активности гистидиндекарбоксилазы.

Учитывая важное значение требуемых концентраций гистамина в мозгу в гистаминергической передаче информации, уравнивания процессов возбуждения и торможения ЦНС и обнаруженного нами эффекта запаздывания нормализации уровня гистамина мозга в восстановительном периоде после клинической смерти, исследовали целенаправленное воздействие ряда индукторов из группы природных соединений на содержание гистамина в мозгу путем введения их с выпущенной кровью при оживлении организма. При этом преследовали конкретную цель — изыскать средства, индуцирующие биосинтез и мобилизацию амина, ускоряющие нормализацию его уровня в мозгу. Основанием для этого послужили некоторые литературные данные, показывающие значительное увеличение содержания аденозина в мозгу при острой гипоксии [16], сохранение его уровня при хронической гипоксии. При общей ишемии (инсульт, декапитация) мозга порадриналиновая индукция 8-кратно повышает содержание сАМР в срезах коры мозга [17]. Компенсаторная роль этих процессов пока остается нераскрытой. Роль аденозина, сАМР и других нуклеотидов в ЦНС в настоящее время интенсивно изучается. Подобно таким нейротрансмиттерам, как порадриналин, дофамин и серотонин, аденозин вызывает накопление сАМР в тканях мозга [18]. Деполяризация центральных нейронов приводит к заметному выбросу аденозина в экстрацеллюлярную жидкость. Эндогенный уровень аденозина функционально связан с сАМР-системой и регулируется аденозиндезаминазой и аденозинзахватывающей системами [19]. Производные аденозина в синаптической щели регулируют уровень сАМР в терминали нерва непосредственно аденозиновым рецептором на поверхности пресинаптической мембраны [20]. Образование сАМР стимулируется также гистамином, дофамином, ADP и ATP в синапсоммах, обработанных аденозиндезаминазой. По типу обратной связи гистамин может повышать уровень аргининазопрессина в цереброспинальной жидкости [21], проявлять трофическое влияние на синаптогенез посредством стимуляции орнитиндекарбоксилазы при его внутрицеребральном введении [22]. Показано выделение гистамина и серотонина под влиянием других нейропептидов.

Исходя из вышеприведенных данных и учитывая взаимосвязь регуляторных механизмов биосинтеза и метаболизма многих биологически активных веществ, в том числе и гистамина, в первой ткани и чрезвычайно активную роль нуклеотидов в указанных процессах, мы испытали действие аденозина и гуанозина на процесс нормализации

уровня гистамина в мозгу в постреанимационном периоде. Аденозин и гуанозин («Sigma», США) вводили вместе с выпущенной кровью в концентрации 50 и 100 мкг/200 г массы животного и определяли содержание гистамина в мозгу после оживления организма. Как показывают данные табл. 4, аденозин в указанной дозе вызывает раннюю нормализацию содержания гистамина. Как было описано выше, без введения индукторов нормализация уровня гистамина наступала лишь на 80-й мин после оживления. Содержание гистамина при введении гуанозина в тех же концентрациях на 20-й мин после оживления значительно повышается, составляя соответственно $0,318 \pm 0,026$ и $0,334 \pm 0,011$ мкг/г. Таким образом, эффект гуанозина на повышение содержания гистамина в восстановительном периоде оказывается более значительным, чем эффект аденозина. Оба нуклеозиды намного ускоряют нормализацию уровня гистамина в мозгу.

Таблица 4

Содержание гистамина (мкг/г ткани) в мозгу в восстановительном периоде при действии аденозина и гуанозина

Контроль	На 20-й мин после оживления				
	без введения нуклеозидов	с введением нуклеозидов			
		а д е н о з и н		г у а н о з и н	
		50 мкг	100 мкг	50 мкг	100 мкг
$0,227 \pm 0,013$ (24) p_1 p_2	$0,119 \pm 0,004$ (8) $<0,01$	$0,220 \pm 0,004$ (4) $>0,05$ $<0,001$	$0,327 \pm 0,026$ (4) $<0,01$ $<0,01$	$0,318 \pm 0,026$ (4) $<0,01$ $<0,001$	$0,334 \pm 0,011$ (4) $<0,001$ $<0,001$

Примечание. В скобках указано количество опытов. p_1 —достоверность различия данных по сравнению с контролем; p_2 —достоверность различия данных по сравнению с данными постреанимационного периода без введения нуклеозидов (20-я мин после оживления).

Выявленное нами индуцированное аденозином и гуанозином повышение уровня гистамина в различных отделах мозга в постреанимационном периоде, по-видимому, связано не только с их непосредственным транзмиттерным эффектом на стимулирование биосинтеза и мобилизацию нейромедиаторов, в том числе и гистамина, но и с механизмами генерации сАМР и сГМР и других нуклеотидов в качестве внутриклеточных и внеклеточных вторичных мессенджеров сигналов информации посредством индукции активности специфических циклаз и ингибирования активности фосфодиэстераз, деятельности которых модулируется соответственно катехоламин-, холин-, серотонин-, гистаминергическими и другими нейромедиаторами, их агонистами и антагонистами [23—25].

DISTRIBUTION OF HISTAMINE AND DIAMINO-OXIDASE IN DIFFERENT BRAIN REGIONS IN TERMINAL CONDITION, DURING REABILITATION AND EFFECT OF PHYSIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

KHACHATRYAN G. S., VARTANYAN G. G.

Armenian Department of All-Union Research Institute of Hygiene and
Toxicology of Pesticides, Polymers and Plastic Compounds, Yerevan

Distribution of histamine and diaminoxidase in brain different areas has been studied in experimental clinical death and rehabilitation conditions. Massive bloodletting results in a decrease of histamine content in frontal lobe and hypothalamus with its concomitant increase in truncus cerebri and parietotemporal lobe. In clinical death the amount of histamine decreased drastically in frontal, parietotemporal and occipital lobes and hypothalamus, but increased in truncus cerebri. In postre-animation period the amount of histamine comes to its normal level in 80 min. Massive bloodletting leads to increase in diaminoxidase activity in brain; in clinical death the activity of enzyme drops about 2-fold and comes to its initial level in 80 min—in all cases correlating with the level of histamine in brain. Injection of adenosine and guanosine accelerates the normalization rate.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Schwartz J. C., Pollard H., Quach T. T. J. *Neurochem.*, v. 35, № 1, p. 26—33, 1980.
2. Ferrer I., Pícatoste F., Rodergas E., Garcia A., Sapria J., Blanco I. J. *Neurochem.*, v. 32, № 2, p. 587—592, 1979.
3. Philippu A., Hanesch U., Hagen R., Robinson R. L. *Arch. Pharmacol.*, v. 321, p. 282—286, 1982.
4. Хачатрян Г. С., Степанян Л. А., Аветисян Н. Г. *Вопр. биохимии мозга*, Ереван, Изд-во АН АрмССР, т. 8, с. 221—237, 1973.
5. Хачатрян Г. С., Казарян К. А. *Журн. эксперим. и клин. мед.*, т. 20, № 5, с. 169—174, 1980.
6. Хачатрян Г. С., Бакунц Г. Г. *Биол. журн. Армении*, № 1, с. 5—11, 1984.
7. Неговский В. А. *Оживление организма и искусственная гипотермия*, Москва, 1960.
8. Левин Ю. М., Березовская Е. М., Дьякова А. М., Маруев Д. С., Никитина Р. Г., Подгорный В. Ф., Словиков Б. Н.—В кн.: *Восстановительный период после оживления организма. Патфизиология в эксперименте и клинике*, с. 68. Москва, 1968.
9. Shore P. A.—In: *Methods in Enzymology*, v. 17, part B, p. 812—845, 1971.
10. Cohn V. H., Shore P. A. *Federal. Proc.*, v. 20, p. 286, 1961.
11. Martres M. P., Baudry M., Schwartz J. C. *Brain Res.*, v. 83, p. 261—275, 1975.
12. Hill S. J., Emson P. C., Young J. M. J. *Neurochem.*, v. 31, p. 997—1004, 1978.
13. Green L. P.—In: *Handb. Psychopharmacol.* (eds. Iversen L. L., Iversen S. D., Snyder S. H.), v. 17, p. 385—420, Plenum, New York, 1983.
14. Хачатрян Г. С., Казарян К. А. *Журн. эксперим. и клин. мед.*, т. 18, № 5, с. 20—29, 1973.
15. Хачатрян Г. С., Азгалдян Н. Р. *Биол. журн. Армении*, т. 23, № 7, с. 3—11, 1970.

16. Winn H., Richard R. R., Berne R. M. Amer. J. Physiol., v. 241, № 2, p. 235—242, 1981.
17. Lin M. R., Henteloff H. B., Nemoto E. M. J. Neurochem., v. 40, № 2, p. 595—598, 1983.
18. Daly J.—In: Physiological and regulatory functions of adenosine and adenine nucleotides (eds. Baer H. P., Drummond G. I.), p. 229—241, Raven Press, New York, 1979.
19. Nimit Y., Scolnick P., Daly J. J. Neurochem., v. 36, № 3, p. 908—912, 1981.
20. Kobayashi K., Kuroda Y., Yoshioka M. J. Neurochem., v. 36, № 2, p. 651—660, 1981.
21. Foreman J., Jordan C. Agents and Actions, v. 13, № 2—3, p. 105—116, 1983.
22. Morris G., Seidler F. J., Slotkin T. A. Life Sci., v. 32, № 4, p. 1565—1571, 1983.
23. Greengard P. Chem. Neurotransm., 75 Years (Proc. Nobel. Conf.), (eds. Stjaerne L., Lagercranz H.) p. 377—384, Henquist, Per. Academic, London, 1981.
24. Goldberg N. D., Haddox M. K. Annu. Rev. Biochem., v. 46, p. 832—896, 1977.
25. Личатрян Г. С. Биохимия нуклеиновых кислот и высшие функции головного мозга, Ереван, Айастан, 1981.

Поступила 14. III 1986

УДК 612.8.015:577.15/17.153.

УЧАСТИЕ ГАМК В РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ ТИРОЗИНГИДРОКСИЛАЗЫ ГИПОТАЛАМУСА КРЫСЫ

ТОВМАСЯН А. Х., *МИНЕЕВА М. Ф., КАЗАРЯН Б. А.

Институт экспериментальной биологии АН АрмССР, Ереван

*Институт фармакологии АМН СССР, Москва

Установлено непосредственное взаимодействие ГАМК с тирозингидроксилазой гипоталамуса крысы, приводящее к увеличению величины V без изменения K_m для тирозина. Этот процесс представляет собой составную часть молекулярного механизма, модулирующего действия ГАМК на пресинаптическую регуляцию биосинтеза катехоламинов. Показано, что, несмотря на одинаковую физиологическую направленность эффектов взаимодействия ГАМК и антипсихотического вещества фторфеназина с тирозингидроксилазой, их молекулярные механизмы существенно отличаются.

ГАМК-ергическая и дофаминергическая нейромедиаторные системы связаны сложными функциональными отношениями. Однако молекулярные механизмы влияния ГАМК на дофаминергические процессы в мозгу изучены недостаточно [1, 2].

Ранее с использованием препаратов из синапсом стриатума крысы было экспериментально установлено, что ГАМК может оказывать непосредственное влияние на активность тирозингидроксилазы (ТГ) (КФ 1.14.16.2, α -тирозин-кислород оксидоредуктаза, 3-гидроксилирующая), лимитирующего фермента биосинтеза катехоламинов. Влияние