



КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 612.822.1

СТИМУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ МОРФИНА НА
ВЫСВОБОЖДЕНИЕ НОРАДРЕНАЛИНА ИЗ СИНАПТОСОМ

*КАЛМАН М., ЧИФЛИКЯН М. Д., АРМЕНЯН А. Р., ГАЛОЯН А. А.

Институт биохимии АН АрмССР, Ереван

*†Институт анатомии Земельейского университета, Будапешт, Венгрия

Известно, что опиоиды ингибируют высвобождение ряда нейротрансмиттеров, включая норадреналин и ГАМК, из срезов мозга, синапсом, автономных ганглиев [1—4]. Настоящее сообщение посвящено сравнению действия морфина на высвобождение норадреналина и ГАМК из синапсом, выделенных из мезодienceфальной области и коры головного мозга крыс соответственно.

Синапсомы из коры головного мозга крыс выделяли по методу Hajos [5]. Синапсомы из мезодienceфальной области получали этим же методом с той разницей, что их осаждали в градиенте сахарозы, так как установлено, что они тяжелее синапсом, выделенных из коры головного мозга (Hajos, персональное сообщение). Электронно-микроскопическое изучение подтвердило, что приблизительно 50% синапсом, разделяемых в градиенте сахарозы, находятся в осадке, тогда как синапсомы, выделенные из коры головного мозга, сосредоточены в 0,8 М сахарозе.

Синапсомы (около 0,5 мг/мл) инкубировали при 37° в аэрируемом смеси 95% O₂ и 5% CO₂ Кребс-бикарбонатном буфере, содержащем в mM NaCl—113, KCl—4,8, CaCl₂—2,5, MgSO₄—1,2, KH₂PO₄—1,2, NaHCO₃—25, глюкозу—11,5, pH 7,4. Инкубационная среда содержала 0,1 mM аминоксиуксусной кислоты или 0,1 мг/мл ипразида и 0,2 мг/мл витамина «С» для предотвращения метаболизма ГАМК и норадреналина соответственно.

После 5-минутной преинкубации синапсом в Кребс-бикарбонатном буфере добавляли 37 нМ ³H-ГАМК (1 MBq/имоль) или 100 нМ ³H-норадреналина (0,555 MBq/имоль) фирмы «Amersham» (Англия). Далее инкубацию синапсом продолжали еще 10 мин. Для изучения высвобождения нейротрансмиттеров по 1 мл инкубационной смеси переносили на миллипоровые фильтры диаметром 0,65 мк в суперфузионные камеры, как описано у Raiteri и соавт. [6], и суперфузию проводили Кребс-бикарбонатным буфером со скоростью 1 мл/мин. Каждые 30 с суперфузат собирали в сцинтилляционные кюветы.

Радиоактивность фракций и фильтра измеряли на сцинтилляционном счетчике «Intertechnique SL-4221» (Франция) в диоксановом сцинтилляторе Брея. Высвобождаемую радиоактивность каждой фракции выражали в процентах от общей радиоактивности (радиоактивность фракций + радиоактивность фильтра).

Использовали аминоксиуксусную кислоту, ипразид («Sigma», США), морфин («Reanal», Венгрия).

Действие морфина на высвобождение ^3H -норадреналина из синапсом, выделенных из мезодienceфальной области мозга, показано на рис. 1, а: в присутствии 0,1 и 1 мМ морфина вызванное 40 мМ K^+ высвобождение норадреналина увеличивается на 20 и 40% соответственно. Схожий эффект морфина наблюдается и тогда, когда морфин добавляется раньше K^+ -обогащенной среды (рис. 1, б). Морфин не влияет на спонтанное высвобождение норадреналина, однако вызывает более раннее и выраженное K^+ -вызванное высвобождение норадреналина (рис. 1, б), в отличие от одновременного действия

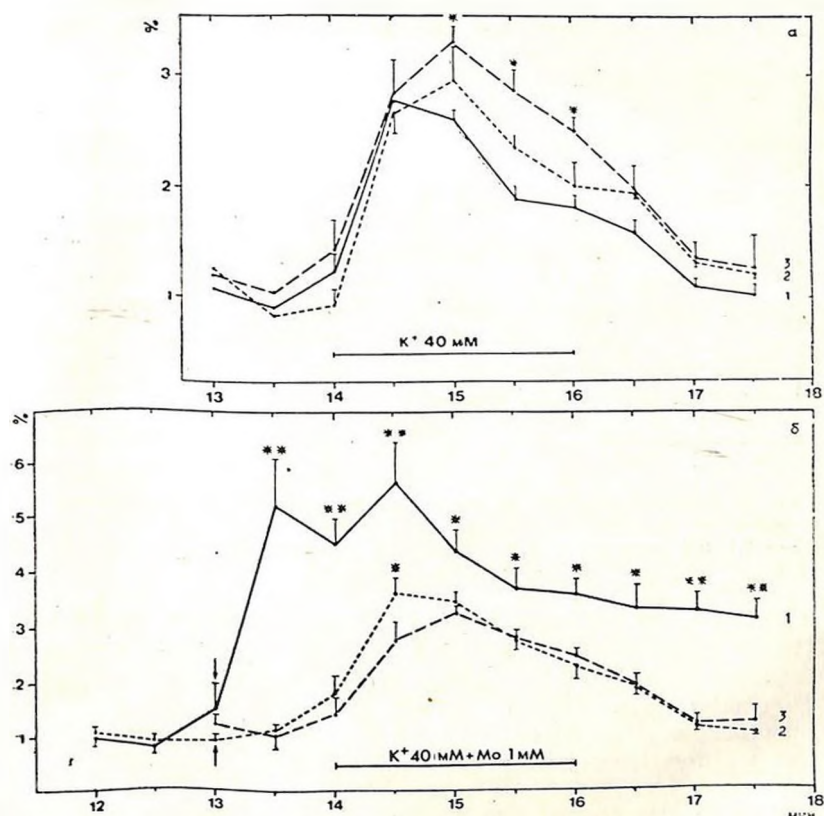


Рис. 1. Действие морфина (а), налоксона + морфина (б) на высвобождение ^3H -норадреналина из синапсом, выделенных из мезодienceфальной области мозга крыс; а) 1—контроль ($n=11$), 2—0,1 мМ морфина ($n=3$), 3—1 мМ морфина ($n=5$). Морфин добавляли одновременно с K^+ -обогащенной средой; б) 1—контроль ($n=11$), 2—1 мМ морфина присутствует в фракциях, начиная с указанной стрелки ($n=6$), 3—1 мМ налоксона присутствует в фракциях, начиная с указанной стрелки ($n=4$). * $p<0,05$; ** $p<0,01$

морфина и 40 мМ K^+ на высвобождение нейротрансмиттера (рис. 1, а). Налоксон (1 мМ) вызывает увеличение спонтанного высвобождения норадреналина (рис. 1, б), а в концентрациях 0,01—1 мМ способен увеличивать также K^+ -вызванное высвобождение 3H -норадреналина (данные не приведены). K^+ вызванное высвобождение 3H -норадреналина значительно выше при совместном применении морфина и налоксона по сравнению с одним морфином (рис. 1, а).

Действие морфина на высвобождение 3H -ГАМК из синапсом, выделенных из коры головного мозга, показано на рис. 2. В присутствии морфина в концентрации 0,1 и 1 мМ K^+ -вызванное высвобождение 3H -ГАМК составляет 75 и 50% от контроля соответственно.

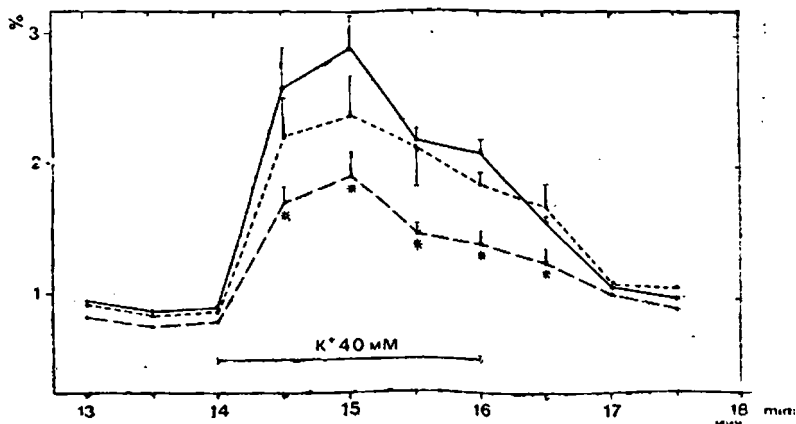


Рис. 2. Действие морфина на высвобождение 3H -ГАМК из синапсом, выделенных из коры головного мозга крысы: — контроль ($n=7$), --- 0,1 мМ морфина в K^+ -обогащенной среде ($n=4$), — 1 мМ морфина ($n=4$). * $p<0,05$

Показано, что опиоиды ингибируют высвобождение норадреналина [1—4] из различных препаратов, включая срезы мезодienceфальной области мозга [7, 8]. Однако описанный ингибиторный эффект опиоидов на мозговых срезах может быть обусловлен непрямым пресинаптическим действием, так как эти препараты содержат сеть нейронов, которые косвенно влияют на высвобождение нейротрансмиттеров.

На гипоталамических синапсосомах Clouet и Williams [9] не обнаружили эффект морфина на высвобождение норадреналина, несмотря на увеличение концентрации морфина до 1 мМ, чему противоречат наши данные. Это можно объяснить тем, что в наших исследованиях изучалась динамика действия морфина на высвобождение норадреналина каждые 30 с, а в работе Clouet, Williams [9] время изучения действия морфина составляло 20 мин и, вполне естественно, что действие морфина не было обнаружено. Выявленный нами эффект

морфина не подавляется налоксоном, а наоборот, в их действии наблюдается синергизм. Сопоставляя и учитывая данные, опубликованные Henderson и соавт. [10], и результаты наших исследований о том, что сам налоксон также вызывает высвобождение норадреналина, можно было не ожидать антагонизма действия налоксона и морфина на этот процесс. Стимулирующее действие морфина на высвобождение норадреналина не следует относить к неспецифическому феномену, который обусловлен высокой концентрацией морфина (0,1—1 мМ). Схожие концентрации морфина снижали K^+ -вызванное высвобождение 3H -серотонина из синапсом, выделенных из мезодиэнцефальной области мозга [11]. K^+ -вызванное высвобождение ГАМК из синапсом, выделенных из коры головного мозга, также подавлялось под действием морфина. Эффект морфина на высвобождение ГАМК, обнаруженный нами, согласуется с данными Веггпап и соавт. [12] в отношении действия энкефалинов на этот процесс. Электрофизиологические данные также свидетельствуют в пользу того, что морфин (0,01—1 мМ) ингибирует высвобождение ГАМК из ингибиторных нейронов коры головного мозга [13].

Стимулирующий эффект морфина на высвобождение норадреналина *in vitro* согласуется с некоторыми наблюдениями *in vivo* о том, что, возможно, действие опиоидов может осуществляться посредством активации норадренергических систем [14, 15].

MORPHINE STIMULATED RELEASE OF NORADRENALINE FROM RAT BRAIN STEM SYNAPTOSOMES

*KALMAN M., CHIFLIKIAN M. D., ARMENIAN A. R., GALOYAN A. A.

Institute of Biochemistry of the Armentan Academy of Sciences,
Yerevan, USSR

*First Department of Anatomy, Semmelweis University Medical
School, Budapest, Hungary

The effect of morphine was studied on the potassium—evoked release of 3H - γ -aminobutyric acid and 3H -noradrenaline from rat cortical and brain stem synaptosomes, respectively. Our findings suggest that while morphine (0,1—1,0 мМ) inhibits the release of GABA, it stimulates that of noradrenaline. This effect of morphine on the release of noradrenaline is its first stimulatory action on the release of a transmitter hitherto described.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eldelberg E. Progress in Neurobiology, v. 6, p. 81—102, 1976.
2. Frederickson R. C. A. Life Sci., v. 21, p. 23—42, 1977.
3. Vlzi E. S. Progress in Neurobiology, v. 12, p. 181—190, 1979.
4. Starke K. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., v. 21, p. 7—30, 1981.
5. Hajos F. Brain Res., v. 93, p. 485—489, 1975.

6. Raiteri M., Angelini F., Levi G. Eur. J. Pharmacol. v. 25, p. 411—414, 1974.
7. Schwartz J.—Ch. Trends in Neurosci., v. 2, p. 137—138, 1979.
8. Taube H. D., Starke K., Boroński E., Nauyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol., v. 299, p. 123—141, 1977.
9. Clouet D. H., Williams N. J. Pharmacol. and Exp. Ther., v. 188, p. 419—428, 1974.
10. Henderson G., Hughes J., Kosterlitz H. W.—In: The release of catecholamines from adrenergic neurons (ed. D. M. Paton), p. 217—228, Pergamon Press, Oxford—New York—Toronto—Sidney—Paris—Frankfurt, 1979.
11. Армениян А. Р., Аракелян Л. Н., Галоян А. А. Нейрохимия, т. 4, с. 359—364, 1985.
12. Brennan M. J. W., Cantrill R. C., Wyle B. A. Life Sci., v. 27, p. 1097—1101, 1980.
13. Robinson J. H., Deadwater S. A. Brain Res., v. 224, p. 375—397, 1981.
14. Farris T. S., Richards G. E. Life Sci., v. 27, p. 1345—1349, 1980.
15. Yacquel Y. F., Lajtha A. Science, v. 185, p. 1055, 1974.

Поступила 5. II 1986

УДК 612.82+577.23

СНИЖЕНИЕ АКТИВНОСТИ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ХИМИЧЕСКОЙ ДЕПРИВАЦИИ КАТЕХОЛАМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ

ОКОН Е. Б., СЕМЕНОВА Т. П., ГРИЦЕНКО Е. И.

Институт биологической физики АН СССР, Пущино

В последнее время в опытах *in vivo* показано участие катехоламинов (КА) в регуляции энергетического обмена мозговой ткани: в утилизации глюкозы [1], в регуляции скорости энергопродукции [2, 3]. Ряд данных свидетельствует о связи КА с окислением важнейшего энергетического субстрата митохондрий (МХ) сукцината. Иммобилизационный стресс вызывает выброс адреналина из надпочечников, повышение уровня КА в крови [4], усиление метаболизма биогенных аминов в мозгу [5] и изменение энергетических реакций МХ печени и мозга при окислении ими сукцината [6, 7]. Показано непосредственное увеличение скоростей окисления сукцината и активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в печени как при введении адреналина и норадреналина *in vivo*, так и при добавлении его к МХ *in vitro* [8, 9]. Результаты этих исследований согласуются с предположением, что адреналин реализует свое действие в МХ посредством активации окисления сукцината [10]. По-видимому, и в энергопродукции мозга окисление сукцината играет более важную, чем принято считать, роль, и КА участвуют в регуляции его окисления. При этом модулирующая функция КА-ергических систем мозга в регуляции процессов адаптации, обучения и уровня активации ЦНС [11, 12] может проявляться на митохондриальном уровне в регуляции активности СДГ.