

was significantly higher than after the injection of saline. Administration of 6-hydroxydopamine or ascorbic acid alone has a strong inhibitory effect on ^3H -GABA binding 5 days later. The inhibitory effect of ascorbic acid as well as the possibility of the catecholaminergic influence on Na^+ -dependent (presumably presynaptic) GABA binding in the neocortex are discussed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Emson P. C., Lindvall O. *Neuroscience*, v. 4, p. 1—30, 1979.
2. Moroni F., Bianchi C., Monetti G., Tanganelli S., Spidalieri G., Guandalini P., Beani L. *Brain Res.*, v. 232, p. 216—221, 1982.
3. Kostrzewa R. M., Jacobowitz D. M. *Pharmacol. Rev.*, v. 26, p. 199—288, 1974.
4. Zukin S. R., Young A. B., Snyder S. H. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, v. 71, p. 4802—4807, 1974.
5. Hadjiconstantinou M., Neff N. H. *Neuropharmacol.*, v. 22, p. 939—943, 1983.
6. Hogeboom G. H., Schneider W. C., Pallade G. E. *J. Biol. Chem.*, v. 172, p. 619—635, 1948.
7. Fricke U. *Anal. Biochem.*, v. 63, p. 555—558, 1975.
8. Lowry O. H., Rosebrough W. J., Farr A. L., Randall R. J. *J. Biol. Chem.*, v. 193, p. 265—275, 1951.
9. Отелин В. А., Кучеренко Р. П., Гилерович Е. Г., Усова И. П., Федосихина Л. А., Туровский В. С., Григорьев И. П., Неокесарийский А. А.—В кн.: Теоретические вопросы строения и деятельности мозга (под ред. О. С. Адрианова), вып. 12, с. 51—55. М., Ин-т мозга ВНИИЗ, 1983.
10. Reader T. A. *Brain Res. Bull.*, v. 8, p. 527—534, 1982.
11. Heikkila R. E., Cabbat F. S., Manzino L. J. *Neurochem.*, v. 38, p. 1000—1006, 1982.
12. Chweh A. Y., Leslie S. W. *J. Neurochem.*, v. 38, p. 691—695, 1982.
13. Spector R., Lorenzo A. V. *Amer. J. Physiol.*, v. 226, p. 1468—1473, 1974.
14. Schenk J. O., Miller E., Gaddis R., Adams R. N. *Brain Res.*, v. 253, p. 353—356, 1982.
15. Григорьев И. П., Неокесарийский А. А., Отелин В. А. Докл. АН СССР, т. 281, № 3, с. 748—750, 1985.

Поступила 20. II 1986

УДК 612.822.1

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДА ДЕЛЬТА-СНА НА АКТИВНОСТЬ МОНОАМИНОКСИДАЗ И СОДЕРЖАНИЕ ГИСТАМИНА В МОЗГУ И КРОВИ ПРИ ДЕЙСТВИИ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА

КРИЧЕВСКАЯ А. А., БОНДАРЕНКО Т. И., ГОРОШИНСКАЯ И. А.,
ХОДАКОВА А. А., *МИХАЛЕВА И. И., КРУПЕННИКОВА Е. Ю.

Кафедра биохимии и биотехнологии Ростовского государственного университета им. М. А. Суслова,
*Институт биоорганической химии АН СССР им. М. М. Шемякина, Москва

Пептид дельта-сна (ПДС) первоначально был выделен как фактор, регулирующий дельта-волновую стадию сна, откуда он получил

свое название [1], однако ПДС, вероятно, обладает более широким спектром регуляторного действия, так как все больше накапливается свидетельств полифункциональности нейропептидов и взаимного «перекрывания» некоторых их эффектов [2]. Нами показан адаптивный эффект ПДС при действии низких температур на организм животных [3]. Можно предположить, что ПДС осуществляет свое действие путем влияния на нейромедиаторные системы, то есть является представителем класса нейромодуляторов.

Ведущая роль в регуляции процессов адаптации к холоду принадлежит симпато-адреналовой системе [4]. Нормальная работа моноаминергических медиаторных систем непосредственно связана с состоянием ключевого фермента обмена моноаминов—митохондриальной МАО (моноамин: кислород-оксидоредуктаза (дезаминирующая), КФ 1.4.3.4).

Важное значение в регуляции адаптационных процессов имеет взаимодействие гистамина с катехоламинергическими медиаторными системами. Гистамин принимает активное участие в стимуляции функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, обеспечивая тем самым адаптивную реакцию организма к стрессорному воздействию [5].

Исследовали активность МАО типа А и В в митохондриальной фракции мозга, а также содержание гистамина в мозгу и крови крыс при действии холода в течение 3-х суток—период стресс-синдрома и протекторное действие ПДС у животных в состоянии холодового стресса.

Исследования проводили на белых крысах-самцах массой 150—180 г. Действие холода на животных изучали в зимние месяцы (январь-февраль). Подопытных крыс помещали в холодовую камеру с температурой 0—2°. В опыт брали животных на 3-й сутки действия холода. Контролем служили крысы того же возраста и веса, содержащиеся в условиях вивария при температуре 20—22°. Животным подопытной группы внутривенно вводили ПДС в дозе 12 мкг/100 г массы, после чего их помещали в холодовую камеру на 3 суток. Этот период определяется как стрессорный, что выявляется по гормональным сдвигам и усилению катаболизма [6—8]. Для определения активности МАО мозг гомогенизировали в 0,25 М растворе сахаразы, приготовленном на 0,02 М фосфатном буфере, рН 7,45. Митохондрии выделяли методом дифференциального центрифугирования [9]. О дезаминировании серотонина и глюкозамина судили по освобождению аммиака после инкубации суспензии митохондрий с одним из субстратов в насыщающей концентрации. Инкубацию проводили в воздушной среде при 37,5° и рН 7,45 в течение 30 мин. Содержание аммиака определяли фенолгипохлоридным методом после изотермической отгонки [10], белок—методом Lowry в модификации Schachterle, Pollak [11], содержание свободного гистамина—как описано ранее [12]. ПДС, имеющий структуру Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu, синтезировали в институте биоорганической химии им. М. М. Шемякина АН СССР, Москва.

При трехсуточном холодовом стрессе активность МАО типа А с субстратом серотонином снижается на 28% по сравнению с контролем ($p < 0,01$), что сопровождается изменением субстратной специфичности фермента: он приобретает способность дезаминировать глюкоза-

мин. Интенсивность дезаминирования глюкозамина при холодовом стрессе увеличивается почти в 17 раз (таблица). Активность МАО типа Б при холодовом стрессе не изменяется. Снижение активности

Таблица

Активность моноаминоксидаз (МАО) мозга и содержание гистамина в мозгу и крови при действии холодового стресса и введении ПДС (n=8—16)

Условия опыта	Активность МАО (в нмоль N/NH ₂ мг белка/мин)		Гистамин (в мкг/г ткани или мкг/мл)		
	МАО А (субстраты дезаминирования)		МАО Б	мозг	кровь
	серотонин	глюкозамин			
Контроль	8,00±0,47	0,21±0,09	3,43±0,16	0,96±0,07	0,24±0,02
ПДС (12 мкг/100 г)	7,83±0,74	0,18±0,17	1,79±0,09*	1,10±0,12	0,25±0,04
Холод	5,73±0,42*	3,54±0,46*	3,20±0,21	1,55±0,13*	0,49±0,06*
Холод+ПДС (12 мкг/100 г)	5,15±0,66*	0,57±0,25	1,79±0,07*	0,86±0,09	0,32±0,04*

Примечание: *—статистически достоверные изменения по отношению к контролю (p<0,01—0,001)

МАО типа А способствует повышению в тканях уровня моноаминов и активированию моноаминергических медиаторных систем. Повышение функциональной активности симпато-адреналовой системы рассматривают как важнейший фактор адаптации к холоду. Вместе с тем появление способности МАО типа А дезаминировать аминсахара и некоторые другие азотсодержащие компоненты клетки может быть одной из причин нарушения метаболизма при холодовом стрессе, в частности обусловить повреждение структуры и изменение проницаемости мембран.

Одним из факторов, способствующих активированию симпато-адреналовой системы по гуморальному механизму активации, является высокое содержание гистамина в тканях и крови [13]. Холодовое стресс сопровождается увеличением количества гистамина в мозгу на 61 и в крови на 110% (таблица), что является результатом общей стресс-реакции, для которой характерен значительный прирост количества гистамина в крови и тканях [13], и свидетельствует об активировании гистаминергической медиаторной системы. Проницаемость ГЭБ при действии холода увеличивается [14]. Повышение содержания гистамина, являющегося нейрогуморальным регулятором тонуса кровеносных сосудов и проницаемости капилляров, влияет, по-видимому, в значительной степени на нарушение мозгового кровообращения при холодовом стрессе, поскольку на 3-и сутки наблюдается нарастание отека ткани мозга [15].

Однократное введение ПДС в дозе 12 мкг/100 г массы intactным животным не приводит к изменению активности МАО типа А как с субстратом серотонином, так и с глюкозамином, однако почти в 2 ра-

за уменьшается активность МАО типа Б. Вероятно, ПДС или продукты его метаболизма являются ингибиторами МАО типа Б.

Однократное введение ПДС в дозе 12 мкг/100 г массы intactным животным не приводит к изменению содержания гистамина как в мозгу, так и в крови животных, а при холодовом стрессе не оказывает нормализующего эффекта на активность МАО типа А—она на 29% ниже по сравнению с контролем. Активность МАО типа Б почти в 2 раза ниже контрольного уровня. Важно отметить, что введение ПДС холодным животным предотвращает изменение субстратной специфичности МАО типа А. Таким образом, изменение субстратной специфичности МАО типа А при действии холода является, по-видимому, проявлением повреждения, в то время как снижение активности фермента может иметь адаптивный характер. Холодовая адаптация предотвращает изменение субстратной специфичности МАО типа А. Аналогичный эффект оказывает введение холодным животным ПДС.

Однократное введение ПДС в дозе 12 мкг/100 г массы животным при холодовом стрессе приводит к нормализации уровня гистамина в мозгу. В крови его уровень остается на 33,9% выше контроля, но на 36,2% ниже, чем в крови животных, подвергшихся холодовому стрессу. Следовательно, ПДС обладает антигистаминным эффектом при холодовом стрессе.

Таким образом, для холодового стресса характерно комплексное нарушение активности медиаторных систем, обуславливающее развитие как приспособительных, так и патологических изменений в организме. ПДС препятствует стрессорным изменениям в организме на начальном этапе холодового воздействия, и его введение способствует быстрому выходу животных из состояния холодового стресса. Ускорению адаптации, вероятно, способствует нормализация обмена нейромедиаторов. ПДС, введенный в организм, или продукты его метаболизма могут обладать способностью запускать комплекс нейробиохимических реакций, перестраивающих рецепторные структуры нейронов и метаболизм нейромедиаторов.

EFFECT OF DELTA-SLEEP INDUCING PEPTIDE (DSIP) ON THE ACTIVITY OF MAO AND HISTAMINE IN RAT BRAIN AND BLOOD UNDER COLD STRESS CONDITIONS

KRICHEVSKAYA A. A., BONDARENKO T. I., GOROSHINSKAYA I. A.,
KHODAKOVA A. A., *MIKHAEVA I. I., KRUPENNIKOVA E. Yu.

Rostov state University; *Institute of Bioorganic Chemistry, USSR
Academy of Sciences, Moscow

Under cold stress conditions (exposure to 2°C for 3 days). The activity of MAO type A in rat brain mitochondrial fraction decreases for 28%, while the deamination of glucosamine increases 17-fold. There is no change in MAO type B activity. One-time injection of DSIP (12 µg/100

g b. w) does not affect the activity of MAO type A neither with serotonin nor with glucosamine, while the activity of MAO type B drops 2-fold; histamine content in brain and blood does not change. Injection of DSIP followed by exposure to cold results in a decrease in MAO type A and type B activity for 29% and 50% respectively. DSIP prevents a shift in the specificity of MAO type A that accompanies the adaptation to cold and exerts an antihistaminic effect in cold stress conditions.

ЛИТЕРАТУРА

1. Monnier M., Dudler L., Gachter R., Maler P. F., Schoenenberger G. A. *Experientia*, v. 33, p. 548—552, 1974.
2. Ашмарин И. П., *Нервная система*, № 23, с. 105—111, Л., ЛГУ, 1982.
3. Кричевская А. А., Бондаренко Т. И., Горошинская И. А., Крупеникова Е. Ю., Михалева И. И., Ходакова А. А.—В кн.: Стресс, адаптация и функциональные нарушения, с. 343, Кишинев, Штиинца, 1984.
4. Пастухов Ю. Ф., Хаскин В. В. *Успехи физиол. наук*, т. 10, № 3, с. 121—142, 1979.
5. Хайдарлиу С. Х. *Функциональная биохимия адаптации* (под ред. Ф. Н. Фурдуй), Кишинев, Штиинца, 1984.
6. Ардашев А. А., Семикина В. В., Мосин А. Ф.—В кн.: *Нейроэндокринные корреляции*, с. 77—84, Владивосток, ДВНЦ, 1978.
7. Майстрах Е. В. *Физиол. журн. СССР*, т. 65, № 11, с. 1582—1591, 1979.
8. Щеглова А. И.—В кн.: *Физиологические адаптации к теплу и холоду*, с. 70—77, Л., Наука, 1969.
9. Москвитина Т. А.—В кн.: *Современные методы в биохимии* (под ред. В. Н. Ореховича), с. 22—26, М., Медицина, 1977.
10. Горкин В. Э., Вережкина И. В., Гриднева Л. И., Жердева Л. В. (Брусова), Кляшторни Л. Б., Кривченко Р. С., Комиссарова Н. В., Леонтьева Г. А., Романова Л. А., Северина И. С., Фейгина С. М.—В кн.: *Современные методы в биохимии* (под ред. В. Н. Ореховича) с. 155—177, М., Медицина, 1968.
11. Schachterle G. R., Pollak R. L. *Anal. Biochem.*, v. 51, p. 651—655, 1973.
12. Коробова Л. И., Хомакова А. А., Френкель М. Л. *Лаб. дело*, № 4, с. 199—202, 1982.
13. Вайсфельд И. Л., Кассиль Г. И. *Гистамин в биохимии и физиологии*, М., Наука, 1981.
14. Сулонова Г. А., Сулонов Ю. П.—В кн.: *Биологические проблемы Севера*, с. 64—65, Кировск, 1979.
15. Пандикова А. И.—В кн.: *Научные труды Омского медицинского института*, № 75, *Вопр. морфо-физиологических основ грязелечения*, вып. 4, с. 102—105, Омск, 1968.

Поступила 16. III 1986