



УДК 612.82+612.766.2

СОДЕРЖАНИЕ ПОЛИАМИНОВ И СПЕЦИФИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ СТРЕССОРНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ.

1. ИММОБИЛИЗАЦИОННЫЙ СТРЕСС

ТИГРАНЯН Р. А., ДЕМИН Н. Н., КОВАЛЕВ В. Ю.

Институт по стандартизации и контролю лекарственных средств МЗ СССР, Москва;
*Институт физиологии им. И. П. Павлова АН СССР, Ленинград

Сдвиги функционального состояния головного мозга, в частности в экстремальных условиях, сопровождаются изменениями в системе биосинтеза белков и нуклеиновых кислот [1—3]. Эти изменения должны быть обусловлены сдвигами в системах регуляции процессов синтеза этих макромолекул, что может отражаться и на содержании в мозгу таких низкомолекулярных нейромодуляторов, как полиамины и ряд специфических компонентов мозга.

В связи с этим нами было проведено изучение содержания полиаминов и специфических компонентов в головном мозгу при адаптации к действию экстремальных факторов различной природы. К полиаминам относятся путресцин, спермидин и спермин. Спермин и спермидин являются производными путресцина—1,4-диаминобутана [4]. Полиамины участвуют в механизмах, определяющих интенсивность биосинтеза белков, стимулируя его на уровне транскрипции ДНК [4]. Гомокарнозин, путреанин и 1-цистатинин в основном содержатся в головном мозгу, вследствие чего получили название его специфических компонентов. Гомокарнозин и путреанин происходят из полиаминов при их окислении, причем синтез гомокарнозина осуществляется через стадию образования ГАМК [6, 7]. Предшественники синтеза 1-цистатинина—метионин и S-аденозилметионин являются общими с полиаминами [8]. Показано, что процессы метаболизма специфических компонентов и полиаминов в мозгу непосредственно связаны друг с другом [6—8] и играют важную роль в других биохимических превращениях, происходящих в ЦНС [4, 9, 10].

В настоящем сообщении представлены данные о содержании полиаминов и специфических компонентов в различных отделах головного мозга крыс при воздействии иммобилизационного стресса.

Работу проводили на крысах-самцах линии *Wistar* массой 200—250 г. В качестве модели стрессорного воздействия использовали иммобилизацию (ИММ), которую проводили по модифицированному методу Selye [11]; этот способ ограничения подвижности основан на фиксации животных с помощью специальных раздвижных металлических столиков. Продолжительность ИММ составляла 5, 15, 30, 60 и 180 мин. Исследовали продолговатый мозг, мозжечок, гипоталамическую область и большие полушария мозга; в этих отделах, выделенных по специальной схеме [12], определяли концентрацию полиаминов [13], гомокарнозина [14], путреанина [15] и 1-цистатионина [16]. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием *t*-теста Стьюдента.

Результаты проведенных исследований в виде средних данных представлены в графической форме на рис. 1 и 2.

В продолговатом мозгу уже на 5-й мин ИММ было отмечено значительное снижение концентрации путресцина (на 30%) и спермидина (на 35%) при одновременном повышении содержания гомокарнозина и 1-цистатионина (на 25 и 17% соответственно). На 15-й мин происходило более выраженное снижение количества путресцина (на 39%) и особенно спермидина (на 59%). содержание гомокарнозина и путреанина уменьшалось по сравнению с контролем более чем в 2 раза, а концентрация 1-цистатионина—почти в 2 раза. При 30-минутной ИММ выявилось лишь столь же низкое содержание спермидина (на 54% ниже контроля) при нормализации остальных показателей, а при 60-минутной—увеличение (выше нормы) концентрации путресцина (на 46%), спермина (на 27%), путреанина (на 32%) и 1-цистатионина (на 16%) на фоне продолжавшегося, но несколько меньшего снижения содержания спермидина (на 25%); 3-часовое воздействие ИММ приводило к уменьшению концентрации путресцина (на 33% ниже нормы) и спермидина (на 50%) на фоне резкого повышения содержания спермина (в 2,1 раза) и путреанина (на 84%).

В мозжечке 5-минутная ИММ сопровождалась повышением содержания путреанина (на 21%) и 1-цистатионина (на 20%); на 15-й мин было отмечено выраженное повышение концентрации путресцина (в 2 раза), спермина (в 2,3 раза) и гомокарнозина (на 30%), а также дополнительное увеличение количества путреанина (до 36% выше нормы) и 1-цистатионина (до 66%) при одновременном снижении содержания спермидина (на 22%), а на 30-й мин—снижение (ниже контроля) количества гомокарнозина (на 18%) и еще большее повышение (в 2,4 раза) содержания спермина при нормализации количества путресцина, спермидина, путреанина и 1-цистатионина. На 60-й мин ИММ имело место повышение концентрации путресцина (на 55%), спермидина (на 20%) и особенно спермина (в 2,9 раза) при одновременном дополнительном снижении содержания гомокарнозина (до 24% ниже нормы), а на 180-й мин—еще более значительное повышение концентрации путресцина (почти в 2 раза) и резкое возрастание концентрации спер-

мидина (в 3,2 раза) и спермина (в 6 раз), в то время как количество путреанина снижалось (до 36% ниже нормы).

В гипоталамической области уже на 5-й мин ИММ происходило существенное уменьшение концентрации всех исследованных полиаминов—путресцина, спермидина и спермина (на 44, 66 и 41% соответ-

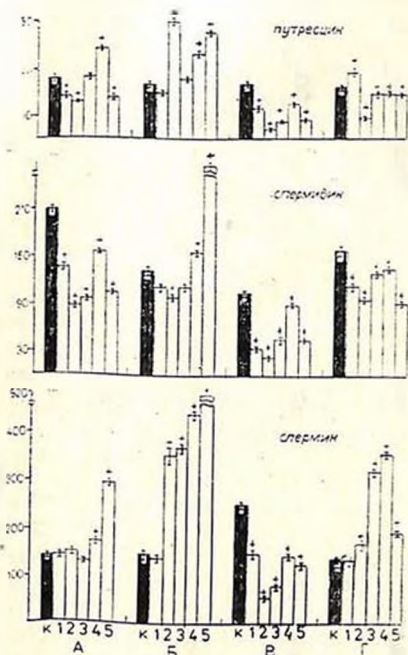


Рис. 1. Содержание полиаминов (нмоль/г ткани) в различных отделах головного мозга крыс при иммобилизации: а—продолговатый мозг, б—мозжечок, в—гипоталамическая область, г—большие полушария; К—контроль, 1, 2, 3, 4 и 5—соответственно 5-, 15-, 30-, 60- и 180-я мин иммобилизации. Крестиками отмечены достоверные отличия по сравнению с контролем

ственно) при одновременном повышении содержания гомокарнозина, путреанина и 1-цистатионина (на 22, 37 и 28% соответственно); на 15-й мин имело место еще более резкое уменьшение концентрации путресцина (в 5,3 раза по сравнению с нормой), спермидина (в 4,2 раза) и спермина (в 4,4 раза) наряду с продолжавшимся увеличением содержания гомокарнозина (до 81%), 1-цистатионина (до 59%) и особенно путреанина (в 2,5 раза). На 30-й мин ИММ снижение (против нормы) концентрации путресцина несколько сокращалось (до 3,2 раза), спермидина (до 2,3 раза) и спермина (до 3,1 раза) при сохранении по-

вышенного (ниже нормы), хотя и сокращенного содержания путрецина (в 2,2 раза) и 1-цистатионина (до 23%). На 60-й мин ИММ все еще сохранялось понижение концентрации путресцина, спермидина и спермина (на 38, 15 и 42% соответственно) на фоне повышенного содержания путреанина (на 19% выше нормы) и 1-цистатионина (на 23%), а

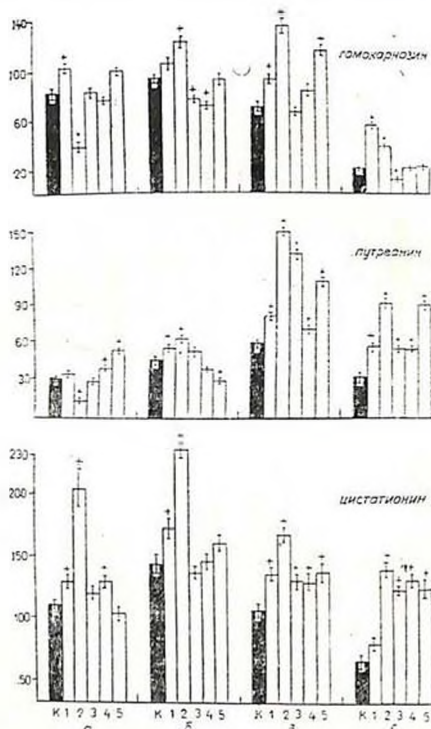


Рис. 2. Содержание специфических компонентов (μмоль/г ткани) в различных отделах головного мозга крыс при иммобилизации. Обозначения те же, что и на рис. 1

3-часовая ИММ вновь приводила к значительному снижению концентрации полиаминов—путресцина до 66%, спермидина до 58% и спермина до 48%—при одновременном повышении содержания гомокарнозина (до 53%), путреанина (до 86%) и 1-цистатионина (до 29%).

В больших полушариях мозга 5-минутное воздействие ИММ сопровождалось повышением концентрации путресцина (на 26%), путреанина (на 34%) и особенно гомокарнозина (в 2,9 раза) при одновременном снижении содержания спермидина (на 29%). На 15-й мин ИММ

было отмечено еще более значительное снижение концентрации путресцина (до 58%) и спермидина (до 39%) наряду с повышением содержания спермина (на 20%), дальнейшим увеличением количества путресцина (до 2,1 раза ниже нормы) и 1-цистатионина (в 2,2 раза) при некотором снижении количества гомокарнозина (до 2,2 раза выше контроля). На 30-й мин происходило повышение концентрации путресцина (до 15% ниже нормы), спермидина (до 19%) и спермина (до 2,2 раза выше нормы) при снижении количества гомокарнозина (до 22% ниже нормы), путресцина (до 28% выше нормы) и 1-цистатионина (до 93% выше нормы). На 60-й мин сохранялось снижение концентрации путресцина (на 13%) и спермидина (на 15%) при увеличении концентрации путресцина (на 28%), 1-цистатионина (в 2 раза) и спермина (в 2,5 раза). На 180-й мин ИММ наблюдали сохранение низкой концентрации путресцина (на 17% ниже нормы) и спермидина (на 42% ниже нормы) при некотором падении количества спермина (до 39% выше нормы) и 1-цистатионина (до 95%) с увеличением концентрации путресцина (до 2,1 раза по сравнению с контролем).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ИММ оказывала выраженное воздействие на метаболизм в ЦНС опытных крыс, на что указывают значительные неоднозначные изменения концентрации полиаминов и специфических компонентов, причем неодинаковые в различных отделах головного мозга.

Обращает на себя внимание статистически достоверное снижение концентрации исследованных полиаминов на всех избранных нами сроках иммобилизационного стресса в гипоталамической области (рис. 1), что коррелирует с соответствующим повышением количества биологически активных метаболитов полиаминов [6, 7]—путресцина и 1-цистатионина, а также и гомокарнозина (рис. 2). Следует отметить, что в данной структуре головного мозга сосредоточены нейросекреторные ядра, входящие в гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему, и другие важные нейрорегуляторные центры, принимающие активное участие в организации состояния стресса. Описанные нами сдвиги в содержании полиаминов и специфических компонентов могут указывать как на увеличение катаболизма полиаминов в условиях ИММ, так и на адаптационный характер накопления исследованных специфических компонентов головного мозга в гипоталамусе. Максимальное снижение содержания полиаминов в гипоталамической области было констатировано на 15-й мин ИММ. Это согласуется с имеющимися данными [17] о значительном падении также и количества норадреналина в nn. ventromedialis и supraopticus гипоталамуса на 15–20-й мин ИММ.

Вызывает интерес также противоположное явление при ИММ—тенденция к накоплению полиаминов на более поздних сроках эксперимента, особенно спермина (более всего в мозжечке). При этом количество специфических компонентов в больших полушариях также повышалось. Видимо, это свидетельствует о значительной интенсификации метаболизма полиаминов—как их катаболизма, так и биосинтеза—в оп-

ределенных отделах мозга при ИММ. В то же время высокое содержание спермина при ИММ во всех исследованных отделах мозга (за исключением гипоталамической области) также может указывать на важное значение этого полиамина в процессах биосинтеза белков, в связи с чем в ЦНС и поддерживается высокий уровень содержания спермина и при резко выраженном стрессорном состоянии.

Накопление L-цистатинина в различных отделах мозга при ИММ подтверждает предположение о том, что в условиях стресса L-цистатинин может выступать как медиатор торможения [18].

POLYAMINE AND SPECIFIC COMPONENT CONTENT IN THE VARIOUS PARTS OF RAT BRAIN UNDER STRESSOR INFLUENCES. I. IMMOBILIZATION

TIGRANYAN R. A., *DOEMIN N. N., KOVALEV V. Yu.

Institute for Standardization and Control of Drugs, Ministry of Health of the USSR, Moscow

*I. P. Pavlov Institute of Physiology, USSR Acad. Sci., Leningrad

Influence of the immobilization various duration on the polyamine (putrescine, spermidine, spermine) and the brain specific component (homocarnosine, putrescine, L-cystathionine) content in medulla oblongata, cerebellum, hypothalamic area and large hemispheres of rats has been studied. It has been shown that the immobilization stress led to considerable changes in the concentration of the compounds mentioned in all brain parts investigated. The most pronounced changes were revealed on the 15th min of the immobilization. In most cases the drop in polyamine content correlated with the increase of the content in the specific components.

ЛИТЕРАТУРА

1. Палладин А. В., Белик Я. В., Полякова Н. М. Белки головного мозга и их обмен, Киев, Наукова Думка, 1972.
2. Демин Н. Н., Котик А. Б., Моисеева Н. И. Нейрофизиология и нейрохимия сна, А., Наука, 1978.
3. Хайдарлиу С. Х. Функциональная биохимия адаптации, Кишинев, Штиинца, 1984.
4. Tabor C. W., Tabor H. Ann. Rev. Biochem., v. 53, p. 749—790, 1980.
5. Кричевская А. А., Бондаренко Т. Н., Маклецова М. Г. Нейрохимия, т. 4, с. 314—326, 1985.
6. Konishi H., Nakajima T., Sano I. J. Biochem., v. 81, p. 200—205, 1977.
7. Asatoor A. M. Biochim. et biophys. acta, v. 586, p. 55—62, 1979.
8. Finkelstein J. D. Metabolism, v. 23, p. 387—398, 1974.
9. Werman R., Davidoff R. A., Aprison M. H. Life Sci., v. 5, p. 1431—1440, 1966.
10. Adriaenssens K., Allen R. J., Lowenthal A., Mardens Y., Tourtellotte W. W. J. Genet. Hum., v. 17, p. 223—230, 1969.
11. Květlanský R., Mtkulaj L. Endocrinology, v. 87, p. 738—743, 1970.
12. Cicero T., Sharpe L., Robins E., Grote S. J. Neurochem., v. 19, p. 2241—2243, 1972.

13. Inoue H., Mizutani A. *Anal. Biochem.*, v. 56, p. 408—416, 1973.
14. Kozawa A., Sano I. *J. Neurochem.*, v. 14, p. 211—214, 1967.
15. Kakimoto Y., Nakajima T., Kumon A., Matsuoka Y., Imaoka N., Sano I. *J. Biol. Chem.*, v. 244, p. 6003—6007, 1969.
16. Shimizu H., Kakimoto Y., Sano I. *J. Neurochem.*, v. 13, p. 65—73, 1966.
17. Kvetnansky R., Mitro A., Palkovits M., Brownstein M., Torda T., Vidas M., Mikulaj L.—In: *Catecholamines and stress* (eds. E. Usdin, R. Kvetnansky, I. Kopin), p. 39—50, Oxford, Pergamon Press, 1976.
18. Takeuchi H., Meri A., Kinsaka M., Ohmori S. *Brain Res.*, v. 67, p. 342—348, 1974.

Поступила 14. V 1986

Г. Хиллман. *Клеточная структура нервной системы млекопитающих* (Harold Hillman. *Cellular Structure of the Mammalian Nervous System*), Великобритания, Lancaster, MTP Press Lim., Kluwer Academic Publ., 1985. 320 с.

Harold Hillman—профессор физиологии и заведующий лабораторией прикладной нейробиологии Суррейского университета (г. Гилдфорд, Англия). В монографии подытожены результаты 23-летних исследований автора и его сотрудников; многие из этих работ ранее не были опубликованы. Книга содержит историю развития представлений о клеточной структуре ЦНС, критический анализ методов изучения нейронов и различных глиицитов с помощью световой и электронной микроскопии, окрашивания, культуры ткани, фракционирования, а также физиологических методов. Автор пришел к выводу, что в ЦНС как по объему, так и по физиологическим, биохимическим и фармакологическим свойствам доминирует синцитиальная структура. В связи с полученными данными он радикально пересмотрел модели мембран по Davison-Danielli и Singer-Nicholson, модель миелинизации по Geren, представления о мембранном транспорте, морфологии и физиологии синапсов, аксональном транспорте, ГЭБ и другие основные нейробиологические положения, которые непосредственно важны и для функциональной нейробиологии. Предложены новые теории о распространении возбуждения в ЦНС, рецепторах, природе внеклеточного пространства, новая классификация нормальных и опухолевых клеток в ЦНС. Особый раздел посвящен практическим методам исследования.

Книга содержит 82 рисунка, 30 таблиц и около 1000 библиографических ссылок.

Монография предназначена для широкого круга нейробиологов разных специальностей.