



УДК 612.82+512.766.2

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

II. ВРАЩЕНИЕ В БАРАБАНЕ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС. КОРРЕКЦИЯ СТРЕССОРНЫХ ЯВЛЕНИЙ ФЕНАЗЕПАМОМ

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

В эксперименте на крысах исследовано влияние различных моделей стресса (вращение в барабане и эмоциональный стресс) на содержание полиаминов (путресцина, спермина и спермидина) и специфических компонентов головного мозга (гомокарнозина, путреанина и 1-цистатионина) в продолговатом мозгу, мозжечке, гипоталамической области и больших полушариях мозга. Показано, что стрессорные состояния сопровождались разнонаправленными изменениями концентрации упомянутых соединений во всех исследованных отделах мозга.

Введение животным перед стрессорными воздействиями (иммобилизация, вращение в барабане и эмоциональный стресс) транквилизатора феназепама в значительной степени корригировало выявленные изменения содержания полиаминов и специфических компонентов мозга.

В сообщении I [1] были изложены результаты наших опытов по изучению изменений в содержании полиаминов (путресцина, спермина и спермина) и специфических компонентов головного мозга (гомокарнозина, путреанина и 1-цистатионина) в различных отделах головного мозга крыс при таком стрессорном воздействии, как иммобилизация (ИММ). В настоящем же сообщении представлены аналогичные данные при воздействии других моделей стресса—последствий вращения в барабане (ВБ) подопытных животных и их эмоционального стресса (ЭС).

Определенное значение для предупреждения возникновения нарушений функциональной активности ЦНС в условиях действия экстремальных факторов может иметь ослабление эмоциональных реакций [2]. Для подавления же отрицательных эмоций успешно применяют психотропные вещества различных классов, в том числе транквилизаторы [2]. В результате исследований Н. Н. Демина и сотр.

было установлено тормозящее влияние транквилизатора феназепама также и на денатурационные изменения мембранных белков в ткани ствола головного мозга при лишении крыс парадоксальной фазы сна [3, 4] и при ВБ [5], равно как и на катаболизм белков и РНК, особенно в цитоплазме нейронов супраспического ядра гипоталамуса при вынужденной селективной бессоннице [6]. Учитывая эти данные, мы исследовали возможность использования феназепама и с целью коррекции изменений в метаболизме полиаминов и специфических компонентов мозга при воздействии изученных нами моделей стресса.

Материалы и методы

Работу проводили на крысах-самцах линии Wistar массой 200—250 г. При использовании в качестве модели стрессорного воздействия ВБ крыс помещали в цилиндрический барабан, изготовленный из сетки, который вращался со скоростью 2,3 об/мин; скорость ВБ была подобрана с таким расчетом, чтобы вызывать у животных нарушение естественного ритма сон—бодрствование при относительно небольшой мышечной и вестибулярной нагрузке [5]. Продолжительность ВБ составляла 15, 30, 60, 120 и 240 мин. В качестве модели ЭС использовали помещение животных на 60 мин в сетчатые металлические пеналы диаметром 6—7 см и длиной 22—24 см; размеры этих пеналов подбирали так, чтобы закрывающая их задвижка несколько сдавливала животное [7]. Исследовали продолговатый мозг, мозжечок, гипоталамическую область и большие полушария мозга. В этих отделах, выделенных по специальной схеме [8], определяли концентрацию полиаминов [9], гомокарнозина [10], путресцина [11] и β -цистатинина [12]. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t -теста Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований, проведенных во время ВБ животных, приведены на рис. 1.

В продолговатом мозгу на 15-й мин ВБ имело место снижение концентрации путресцина (на 30%) и спермидина (на 43%) при одновременном повышении содержания спермина (на 30%), β -цистатинина (на 20%) и путресцина (на 68%); на 30-й мин выявлялось только снижение количества путресцина (на 27%) и спермидина (на 26%). На 60-й мин наблюдали увеличение содержания спермина (на 14%), путресцина (на 45%) и гомокарнозина (на 65%), на 120-й мин—лишь повышение концентрации спермина (на 31%), а на 240-й мин—снижение содержания путресцина (на 23%) при одновременном увеличении концентрации спермина (на 12%) и особенно гомокарнозина (на 67%).

В мозжечке ВБ на 15-й мин вызвало снижение содержания путресцина (на 29%), спермидина (на 33%) и спермина (на 34%). тогда

как концентрация гомокарнозина, путреанина и 1-цистатионина повысилась (на 20, 23 и 21% соответственно). На 30-й мин ВБ при нормализации других показателей было отмечено только уменьшение содержания путреанина (на 25%); на 60-й мин—значительное повышение уровня содержания гомокарнозина (в 2,3 раза) наряду со снижением концентрации путреанина (на 28%); на 120-й мин—понижение содержания спермидина (на 24%) и увеличение концентрации 1-цистатионина (на 19%) и особенно спермина (на 64%); на 240-й мин—повышение со-

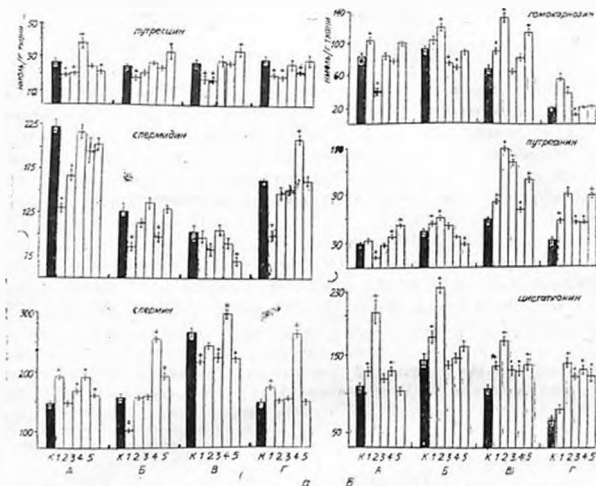


Рис. 1. Содержание полиаминов (а) и специфических компонентов (б) крыс при вращении в барабане: А—продолговатый мозг, Б—мозжечок, В—гипоталамическая область, Г—большие полушария; К—контроль, 1, 2, 3, 4, 5—соответственно 15-, 30-, 60-, 120-, 240-я мин вращения в барабане. Крестиками отмечены достоверные отличия по сравнению с контролем

держания путресцина (на 38%), спермина (на 21%) и особенно гомокарнозина (в 2,2 раза) при одновременном снижении количества путреанина (на 27%).

В гипоталамической области 15-минутное ВБ сопровождалось понижением концентрации путресцина (на 38%) и спермина (на 19%) при одновременном повышении количества гомокарнозина (на 37%), путреанина (на 21%) и 1-цистатионина (на 28%). На 30-й мин уменьшенное содержание путресцина сохранялось на том же уровне (на 38%) при дальнейшем повышении концентрации гомокарнозина (до 56%);

на 60-й мин при некотором повышении содержания спермина (снижение на 14% против нормы) имело место еще более значительное увеличение концентрации гомокарнозина (в 2,5 раза): на 120-й мин концентрация спермина превышала контрольные данные (на 12%), а содержание гомокарнозина снижалось, оставаясь все же выше контроля (на 14%); на 240-й мин наблюдали увеличение содержания путресцина (на 30%), путреанина (на 27%) и L-цистатионина (на 37%) с новым

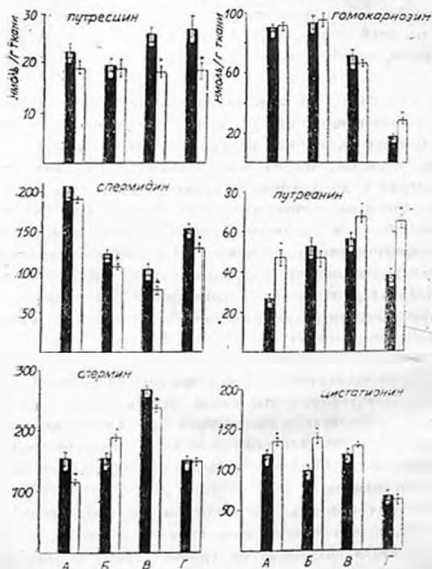


Рис. 2. Содержание полиаминов и специфических компонентов в различных отделах головного мозга крыс при эмоциональном стрессе: А—продолговатый мозг, Б—мозжечок, В—гипоталамическая область, Г—большая полушария. 1—контроль, 2—сон. Крестиками отмечены достоверные отличия по сравнению с контролем.

высоким подъемом количества гомокарнозина (в 2,2 раза выше нормы) при одновременном снижении концентрации спермидина (на 33%) и спермина (на 16%).

В больших полушариях мозга на 15-й мин ВБ выявилось снижение содержания путресцина (на 34%) и спермидина (на 40%) при одновременном повышении количества спермина (на 17%) и путреанина (на 50%); на 30-й мин наблюдали столь же сниженную концентра-

цию путресцина (на 38%) и увеличение содержания гомокарнозина (на 61%); на 60-й мин выявилось лишь повышение количества гомокарнозина (в 2,5 раза); на 120-й мин—снижение концентрации путресцина (на 25%) при увеличении содержания спермидина, спермина, гомокарнозина и 1-цистатионина (на 29, 75, 28 и 58% соответственно), а на 240-й мин оставалось лишь повышение количества гомокарнозина (в 2,8 раза выше нормы).

Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее выраженные изменения были отмечены в мозжечке и гипоталамической области, где, по всей видимости, ВБ значительно влияло на интенсивность процессов метаболизма полиаминов и специфических компонентов.

Выраженные сдвиги содержания полиаминов и специфических компонентов в исследованных отделах мозга выявлялись уже на 15-й мин ВБ. Это указывает на то, что первые минуты нахождения животных в непривычных условиях, по-видимому, являются для них весьма трудными и приводят к достоверному снижению количества полиаминов (за исключением спермина в продолговатом мозгу и больших полушариях, а также спермидина в гипоталамической области) при повышении количества специфических компонентов (метаболитов полиаминов?) за исключением гомокарнозина в продолговатом мозгу и больших полушариях, а также 1-цистатионина в последних. Затем на 30- и 60-й мин ВБ наблюдали частичную нормализацию содержания полиаминов и специфических компонентов, а на 120- и 240-й мин вновь были зарегистрированы изменения концентрации исследуемых соединений (особенно специфических компонентов). Такие изменения, видимо, представляют собой пример адаптации к постоянно действующему стрессору, когда после сдвигов возникает нормализация состояния, но уже на новом уровне, позднее сменяющаяся под действием продолжающегося стресса новым ухудшением состояния с возможным повышением интенсивности метаболизма полиаминов.

Концентрация спермина на 15-й мин ВБ была ниже контрольных данных только в мозжечке и гипоталамической области. Поддержание концентрации этого полиамина на уровне нормы, видимо, является защитной реакцией при стрессе, так как спермин играет немаловажную роль в биосинтезе ДНК. Содержание 1-цистатионина также сохранялось на высоком уровне, вероятно, из-за того, что этот агент является нейромодулятором в системе торможения [13] и участвует в миелинизации [14]. Как и при ИММ [1], при ВБ выявились противоположно направленные изменения содержания путресцина с гомокарнозином и спермидина с путресцином.

Анализ полученных данных показывает, что ВБ оказывало на ЦНС животных несколько более щадящее действие, чем ИММ [1], о чем свидетельствуют менее выраженные изменения концентрации полиаминов и специфических компонентов в различных отделах мозга при ВБ.

Исследования содержания полиаминов и специфических компонентов.

при 60-минутном воздействии ЭС дали результаты, представленные на рис. 2.

В продолговатом мозгу в результате ЭС было найдено понижение содержания спермина (на 24%) и повышение концентрации l-цистатинина (на 15%), особенно же путреанина (на 76%). В мозжечке ЭС приводил к снижению количества спермидина (на 15%) и увеличению содержания спермина (на 20%), а также l-цистатинина (на 39%); в гипоталамической области—к уменьшению концентрации путресцина (на 30%), спермидина (на 26%) и спермина (на 12%) при увеличении количества путреанина (на 20%). В больших полушариях при ЭС происходило снижение содержания путресцина (на 31%) и спермидина (на 15%) при увеличении содержания гомокарнозина (на 32%) и путреанина (на 70%).

Эти данные показывают, что достоверные разнонаправленные изменения содержания полиаминов и специфических компонентов при воздействии ЭС имели место во всех исследованных отделах мозга, причем количество полиаминов в этих отделах либо не изменялось, либо снижалось (исключением явилось лишь повышение концентрации спермина в мозжечке). Концентрация же специфических компонентов, наоборот, или оставалась стабильной, или повышалась. Таким образом, и в случае ЭС полученные данные, в общем, оказались близкими к результатам, полученным при других стрессорных воздействиях (ИММ и ВБ). При ЭС наибольшее повышение содержания специфических компонентов было установлено в случае путреанина (в продолговатом мозгу, гипоталамической области и больших полушариях).

С целью коррекции изменений содержания полиаминов и специфических компонентов в головном мозгу при воздействии изученных моделей стресса нами была исследована возможность использования феназелама. Феназела́м—отечественный препарат, по своим транквилизирующим, седативным и гипногенным свойствам (при меньшей токсичности) превосходящий близкие к нему другие вещества бенздиазепинового ряда [15, 16]. В наших опытах феназела́м вводили крысам внутривентально за 10—20 мин до начала стрессорных воздействий в дозе 0,5 мг/кг массы. В связи с тем, что выраженные сдвиги содержания исследованных веществ в мозгу были установлены уже на 15-й мин ИММ [1] и ВБ, действие феназела́ма было испытано именно при этом сроке воздействия; в случае ЭС экспозиция составляла 60 мин. Полученные результаты представлены на рис. 3.

В продолговатом мозгу контрольных животных введение феназела́ма вызывало повышение концентрации путресцина (на 30%) и снижение содержания l-цистатинина (на 26%), в мозжечке—понижение концентрации гомокарнозина (на 28%), путреанина (на 30%) и l-цистатинина (на 37%); в гипоталамической области имело место увеличение содержания всех полиаминов—путресцина (на 50%), спермидина (на 20%) и спермина (на 24%) при одновременном снижении концентрации специфических компонентов—гомокарнозина (на 30%), путреанина (на 25%) и l-цистатинина (на 31%); в больших полушариях

обнаружено только понижение (на 20%) содержания путресцина. В общем эти данные противоположны описанным выше в случае действия стрессорных факторов.

Состояния стресса различного происхождения (прежде всего в результате ИММ), как это видно на рис. 3, по сравнению с величинами, установленными после инъекции феназепама и норме, в основном сопровождались снижением количества полиаминов. Однако нельзя не за-

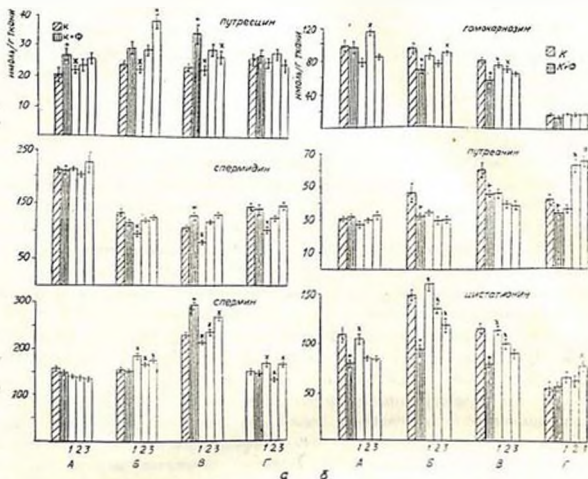


Рис. 3. Содержание полиаминов (а) и специфических компонентов (б) в различных отделах головного мозга крыс, получивших перед экстремальным воздействием феназепам: А—продолговатый мозг, Б—мозжечок, В—гипоталамическая область, Г—большие полушария; К—контроль, К+Ф—контроль на феназепам, 1, 2, 3—соответственно иммобилизация, вращение в барабане, эмоциональный стресс, + — достоверность по сравнению с контролем, * — по сравнению с контролем на феназепам

метить, что при ЭС в больших полушариях повышалось содержание путресцина, содержание спермина в мозжечке повышалось во всех случаях стресса, а в больших полушариях—при ИММ и ЭС. При этом концентрация специфических компонентов или повышалась (в большинстве случаев) или не отличалась от данных у контрольных животных, которым также вводили феназепам.

Так, 15-минутная ИММ в продолговатом мозгу у крыс, которым предварительно был введен феназепам, сопровождалась снижением концентрации путресцина (на 20%) и повышением 1-цистатионина (на 29%), в мозжечке—уменьшением концентрации путресцина (на 25%) и спер-

мидина (на 21%) при одновременном возрастании количества спермина (на 21%). гомокарнозина (на 25%) и 1-цистатионина (на 75%), в гипоталамической области—снижением содержания путресцина (на 37%), спермидина (на 39%) и спермина (на 27%) наряду с повышением концентрации гомокарнозина (на 32%) и 1-цистатионина (на 37%), а в больших полушариях—уменьшением содержания спермидина (на 31%) и увеличением концентрации спермина (на 14%).

У животных, которым предварительно вводили феназепам, 15-минутное ВБ в продолговатом мозгу вызывало лишь увеличение содержания гомокарнозина (на 19%), в мозжечке—повышение концентрации спермина (на 8%) и 1-цистатионина (на 41%), в гипоталамической области—увеличение содержания гомокарнозина (на 21%) и 1-цистатионина (на 28%) наряду со снижением количества спермина (на 19%), в больших полушариях—понижение количества спермина (на 9%) при значительном повышении содержания путресцина (в 1,9 раза).

У крыс, получивших предварительно феназепам, в результате 60-минутного ЭС в продолговатом мозгу сдвигов в содержании исследованных веществ не было обнаружено, в мозжечке было установлено повышение количества путресцина (на 31%), спермина (на 15%), гомокарнозина (на 31%) и 1-цистатионина (на 25%), в гипоталамической области—снижение концентрации путресцина (на 24%) и спермина (на 7%), в больших полушариях—увеличение содержания спермина (на 12%), 1-цистатионина (на 35%) и особенно путресцина (на 93%).

Итак, можно видеть, что у животных, получавших феназепам, исследованные стрессорные состояния в большинстве случаев лишь снижали те эффекты, которые вызывал сам по себе феназепам. Следовательно, предварительное введение феназепама способствовало существенной нормализации содержания полиаминов и специфических компонентов в продолговатом мозгу и в больших полушариях; несколько слабее корректирующий эффект феназепама проявился в мозжечке и гипоталамической области.

Особенно отчетливо положительное профилактическое влияние феназепама выявляется при сравнении данных, установленных при исследовании животных, которых подвергали стрессорным воздействиям после введения феназепама, и интактных контрольных крыс, не получавших этого агента. Так, можно отметить, что при ЭС содержание путресцина в продолговатом мозгу, мозжечке и гипоталамической области у «феназепамовых» крыс оказалось даже выше нормы; при ВБ то же обнаружили в двух последних отделах; при ИММ же данные совпадали с нормой. Лишь ИММ приводила к снижению (небольшому) содержания спермидина в исследуемых отделах мозга (за исключением продолговатого мозга); содержание спермина в больших полушариях было повышено при ИММ и ЭС, а в мозжечке при всех видах стресса и в гипоталамической области при ЭС; оно снижалось только в продолговатом мозгу и в больших полушариях при ВБ. Что касается специфических компонентов, то содержание гомокарнозина становилось ниже нормы в продолговатом мозгу при ИММ и ЭС, в

мозжечке при ВБ и в гипоталамической области при всех видах стресса; в больших полушариях оно соответствовало норме, а поднималось только в продолговатом мозгу при ВБ. Концентрация путреанина снижалась в мозжечке и гипоталамической области при всех видах стресса, не изменялась в продолговатом мозгу, но резко поднималась в больших полушариях при ВБ и ЭС. Содержание 1-цистатинина снижалось в продолговатом мозгу при ВБ и ЭС, равнялось в этом отделе головного мозга контрольным величинам при ИММ и поднималось лишь в больших полушариях при ЭС.

Описанные различия между результатами, возможно, объясняются тем, что каждый вид стрессорного воздействия на организм по-разному воспринимается нервными центрами различных отделов головного мозга, в которых развиваются адаптивные реакции, толчок которых давало экстремальное воздействие; в результате нейроны различных отделов мозга неодинаково реагировали и на феназепам.

Сопоставление представленных в настоящей работе данных с сообщениями о тормозящем влиянии феназепама на изменения белков и РНК в головном мозгу при нарушении циклов бодрствование—сон [3, 4, 6] и при ВБ [5] свидетельствует о том, что феназепам, способствуя нормализации содержания полиаминов и специфических компонентов в различных отделах головного мозга при стрессорных состояниях, следовательно, и в условиях наших опытов должен был также благотворно влиять на нормализацию процессов биосинтеза белков и РНК в мозгу подопытных крыс. Возможно, что активность феназепама осуществляется через его взаимодействие с рецепторами тормозных ГАМК-ергических систем [17].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что полиамины и специфические компоненты мозга могут активно участвовать в адапционных процессах, развивающихся в головном мозгу в ответ на действие ряда стрессоров. Использование же транквилизатора феназепама позволяет в определенной степени корректировать при этом изменения содержания полиаминов и специфических компонентов мозга.

Важная роль полиаминов и специфических компонентов в жизнедеятельности клеток нервной ткани, а также наличие противоположно направленных изменений в концентрации этих соединений наводит на мысль о существовании одной из возможных сторон адапционных метаболических процессов в головном мозгу при стрессорных воздействиях. Можно допустить, что при влиянии стрессора на организм раздражение передается в лимбическую систему, а от нее—в соответствующие отделы головного мозга, вызывая катаболизм белков, разложение полиаминов с усилением образования специфических компонентов, которые, оказывая нейродепрессивное действие на лимбическую систему, вызывают торможение передачи возбуждения от нее в соответствующие отделы мозга; благодаря этому нормализуется биосинтез белков, увеличивается синтез полиаминов и уменьшается содержание специфических компонентов.

THE POLYAMINE AND SPECIFIC COMPONENT CONTENT IN THE VARIOUS PARTS OF RAT BRAIN UNDER STRESSOR INFLUENCES. II. ROTATION IN A DRUM AND EMOTIONAL STRESS, CORRECTION OF STRESS PHENOMENA BY PHENAZEPAM

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
Academy of Sciences, Leningrad

The influence of the various stress models (the rotation in a drum and the emotional stress) on the polyamine (putrescine, spermidine, spermine) and the brain specific component (homocarnosine, putrescine, l-cystathionine) content in the rat medulla oblongata, cerebellum, hypothalamic area and large hemispheres has been studied. It has been shown that the stress states were accompanied by considerable changes in the concentration of the compounds mentioned in all brain areas investigated. Pretreatment with tranquillizer—phenazepam led to a notable correction of the polyamine and specific brain component changes induced by stress states (immobilization, rotation in a drum, emotional stress).

ЛИТЕРАТУРА

1. Тигранян Р. А., Демин Н. Н., Ковалев В. Ю. Нейрохимия, т. 6, № 2, с. 237—244, 1987.
2. Александровский Ю. А. Клиническая фармакология транквилизаторов. М., Медицина, 1973.
3. Рашевская Д. А. Физиол. журн. СССР, т. 66, с. 313—317, 1980.
4. Демин Н. Н., Шелепина Е. П., Неробкова Л. Н., Крапивин С. В., Воронина Т. А. Физиол. журн. СССР, т. 72, с. 723—728, 1986.
5. Панов А. Н., Рашевская Д. А.—В кн.: Всесоюз. конф. «Фармакологическая регуляция физической и психической работоспособности», тезисы, докл., с. 16—17, М., 1980.
6. Демин Н. Н., Кривенко Н. Е., Рубинская Н. А. Физиол. журн. СССР, т. 67, с. 460—463, 1981.
7. Науменко Е. В., Дылаю Н. Н. Онтогенез, т. 10, с. 476—482, 1979.
8. Cicero T., Sharpe L., Robins E., Grote S. J. Neurochem., v. 19, p. 2241—2243, 1972.
9. Inoue H., Mizutani A. Anal. Biochem., v. 56, p. 408—416, 1973.
10. Kanazawa A., Sano I. J. Neurochem., v. 14, p. 211—214, 1967.
11. Kakimoto Y., Nakajima T., Kumon A., Matsuoka Y., Imaska N., Sano I. J. Biol. Chem., v. 244, p. 6003—6007, 1969.
12. Shimizu H., Kakimoto Y., Sano I. J. Neurochem., v. 13, p. 65—73, 1966.
13. Takeuchi H., Mori A., Konaka M., Ohmori S. Brain Res., v. 67, p. 342—348, 1974.
14. Volpe J. J., Luster L. J. Neurochem., v. 17, p. 425—437, 1970.
15. Выхляс Ю. И., Воронина Т. А. Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация, № 3, с. 2—6, 1978.
16. Воронина Т. А. Фармакология соединений бензодиазепинового ряда. Автореф. докт. дисс., М., 1978.
17. Tullman J. F., Gallager D. W. Ann. Rev. Neuroscience, v. 8, p. 123—151, 1985.

Поступила 28. V 1986