



УДК 612.822.1

ВЛИЯНИЕ ДЕЛЬТА-СОН ИНДУЦИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА НА СОДЕРЖАНИЕ ГАМК, ГЛУТАМАТА И АКТИВНОСТЬ ГЛУТАМАТДЕКАРБОКСИЛАЗЫ В ОТДЕЛАХ МОЗГА КРЫС

*МЕНДЖЕРИЦКИЙ А. М., МАКЛЕЦОВА М. Г., КАРПУХИНА И. Ю.

*НИИ нейрокибернетики и НИИ биологии РГУ им. М. А. Суслова

Поиски гуморальных факторов сна привели к открытию нейропептида, который получил название Δ -сон индуцирующего пептида или пептида дельта-сна (ПДС). Его введение животным приводит к развитию сонноподобного состояния с индукцией медленных волн Δ -диапазона [1]. Установлена структура ПДС и произведен его синтез [2, 3]. При интрацистернальном введении кроликам или крысам как природного, так и синтетического пептида происходит значительное увеличение процента колебаний Δ -диапазона и веретенообразных ритмов. Действие пептида достоверно проявляется через 15—20 мин после начала введения и достигает максимума через 40—60 мин [4]. Методом радиоиммунного анализа установлено сравнительно равномерное распределение ПДС во всех отделах и структурах мозга, что привело к заключению об отсутствии определенного участка мозга, с которым связана функция ПДС [5].

Многочисленные исследования последних лет показали, что влияние ПДС на фазы сна не является его единственной функцией. Большинство авторов относят ПДС к классу нейромодуляторов [5—7]. ПДС оказывает определенное влияние на метаболизм нейромедиаторов в головном мозгу. При его интрацистернальном введении в дозе от 1 до 20 мкг в мозгу крыс увеличивается концентрация серотонина, наблюдается активация МАО типа А с субстратом серотонином и ингибирование МАО типа Б, изменяется метаболизм АХ [8], установлен антигистаминный эффект ПДС [9].

В литературе отсутствуют сведения о взаимоотношении ПДС с тормозным медиатором ЦНС—ГАМК, хотя известно, что при естественном сне содержание ГАМК увеличивается [10].

Изучали действие ПДС при его интрацистернальном введении на активность системы ГАМК в мозгу крыс, исследовали содержание

ГАМК, глутамата и активность глутаматдекарбоксилазы (ГДК, КФ 4.1.1.16).

Белым крысам-самцам массой 150—176 г в третий желудочек мозга стереотаксически вводили ПДС в дозе 15 нмоль/кг массы животного. Выбор дозы определялся как собственными предварительными экспериментами, так и литературными данными [6]. Контролем служили животные, которым интрацистернально вводили физиологический раствор.

Через 60 мин после введения ПДС в 4-х отделах мозга определяли содержание ГАМК, глутамата и активность ГДК. Содержание аминокислот определяли методом высоковольтного электрофореза [11], активность ГДК—по приросту ГАМК [12]. Данные обработаны статистически [13].

Результаты определения состояния системы ГАМК в больших полушариях головного мозга, среднем, продолговатом мозгу и мозжечке через 60 мин после интрацистернального введения ПДС представлены в таблице. По данным литературы, в мозгу интактных крыс содержится 2—4 мкмоль ГАМК, 9—12 мкмоль глутамата [14]. В наших опытах после интрацистернального введения физиологического раствора содержание исследованных компонентов не отличается от исходных величин.

Таблица

Содержание ГАМК, глутамата и активность глутаматдекарбоксилазы в мозгу крыс при интрацистернальном введении Δ -сеп индуцирующего пептида (ГАМК и глутамат в мкмоль/г ткани, ГДК в мкмоль ГАМК/г/ч)

Отделы мозга	ГАМК	Глутамат	ГДК
Большие полушария контроль опыт	2,44 $\pm$ 0,11 3,96 $\pm$ 0,28*	10,41 $\pm$ 0,82 18,49 $\pm$ 3,21**	8,19 $\pm$ 0,31 18,96 $\pm$ 1,42*
Средний мозг контроль опыт	3,04 $\pm$ 0,37 3,68 $\pm$ 0,28	9,98 $\pm$ 0,38 11,93 $\pm$ 2,95	12,39 $\pm$ 1,53 6,33 $\pm$ 0,49
Продолговатый мозг контроль опыт	2,57 $\pm$ 0,14 2,64 $\pm$ 0,29	10,39 $\pm$ 0,21 11,69 $\pm$ 0,90	8,43 $\pm$ 0,79 9,97 $\pm$ 0,45
Мозжечок контроль опыт	2,31 $\pm$ 0,25 2,38 $\pm$ 0,31	9,82 $\pm$ 0,17 8,63 $\pm$ 0,56	10,32 $\pm$ 0,92 7,83 $\pm$ 0,75

Примечание. * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$.

В больших полушариях головного мозга после интрацистернального введения ПДС содержание ГАМК возрастает на 62%, глутамата—на 78%, а активность ГДК—на 132%. Такое состояние системы ГАМК в больших полушариях головного мозга согласуется с известными взаимоотношениями компонентов системы и их связью с другими метаболическими путями. Повышение содержания глутамата активирует ГДК, что является одной из причин возрастания концентрации ГАМК и развития тормозного процесса. В то же время одновременное высокое содер-

жание ГАМК и глутамата, несомненно, связано со снижением их использования в энергетических процессах. В митохондриях мозга глутамат активно дезаминируется и α -кетоглутарат включается в цикл трикарбоновых кислот. ГАМК через шунтовый механизм метаболизма также включается в цикл Кребса. Накопление их в мозгу при действии ПДС согласуется с тем, что в медленноволновую фазу сна снижается обмен веществ в головном мозгу, потребление кислорода мозгом, уменьшается частота дыхания и газообмен легких [15].

Необходимо отметить, что генерация Δ -волновой активности, стимулируемая в наших опытах пептидом, наблюдается в коре больших полушарий головного мозга. Одной из причин появления характерных для первой фазы сна медленных волн и веретен служит активация серотонинергической ретикулярной формации, расположенной в подкорковых областях мозга. В таблице показано, что в среднем мозгу в контроле содержание ГАМК и активность ГДК выше, чем в коре больших полушарий. Содержание ГАМК и глутамата и активность ГДК в продолговатом мозгу, мозжечке и больших полушариях одинаковы. Введение пептида приводит к некоторому увеличению содержания ГАМК и глутамата и значительному снижению активности ГДК в среднем мозгу. Это указывает на иной, чем в коре больших полушарий, способ поддержания определенного уровня ГАМК в среднем мозгу. В продолговатом мозгу и мозжечке изменений в системе ГАМК при интрадистернальном введении ПДС практически не происходит.

Проведенные исследования подтверждают предположение о возможной нейромодуляторной функции ПДС, осуществляющего свое действие через системы нейромедиаторов.

Авторы выражают благодарность И. И. Михалевой (Институт биорганической химии им. М. М. Шемякина АН СССР) за предоставленный препарат ПДС.

EFFECT OF DELTA SLEEP-INDUCING PEPTIDE (DSIP) ON THE AMOUNT OF GABA, GLUTAMATE AND THE ACTIVITY OF GLUTAMATE DECARBOXYLASE IN VARIOUS RAT BRAIN AREAS

*MENDJERITSKY A. M., MAKLETZOVA M. G., KARPUKHINA I. Yu.

*Research Institute of Neurocybernetics,
Research Institute of Biology, Rostov State University

It was demonstrated that i. v. injection of DSIP increases the amounts of GABA, glutamate and the activity of glutamate decarboxylase in the cerebellum, while in midbrain increase in the amounts of GABA and glutamate is accompanied with decrease in the activity of glutamate decarboxylase.

These results corroborate the supposition about possible neuromodulatory function of DSIP, which acts through neurotransmitters systems.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Монье М., Шенберг Г.—В кн.: Механизмы деятельности головного мозга, с. 209—221, Тбилиси, Медицина, 1975.
2. Monnier M., Dubber L., Gachter R., Schoenenberger G. *Neurosci. Lett.*, v. 6, p. 9, 1977.
3. Михалева И. И., Саргсян А. С., Балашова Т. А., Дешко Т. Н., Нобисе И. Р., Ефремов Е. С., Иванов В. Т.—В кн.: IV Всесоюз. симпозиум по целенаправленному изысканию физиологически активных веществ. Тезисы докл. (Рига, 1980), с. 5, Рига, 1981.
4. Медведев В. И., Бахарев В. Д. Журн. эволюц. биохимии и физиологии, т. 15, № 4, с. 379—384, 1979.
5. Рожанец В. В., Юхананов Р. Ю., Чижевская М. А., Наволоцкая Е. В. *Нейрохимия*, т. 2, № 4, с. 353—363, 1983.
6. Ашмарин И. П. *Вопр. мед. химии*, т. 30, № 3, с. 2—7, 1984.
7. Бахарев В. Д., Саргсян А. С., Михалева И. И. *Нейрохимия*, т. 2, № 3, с. 272—279, 1983.
8. Доведова Е. А., Попова Н. С., Качалова Л. М. *Нейрохимия*, т. 2, № 2, с. 138—147, 1983.
9. Коплик Е. В., Хованская Т. П.—В сб.: *Химия белков и пептидов. Тезисы докл. VI Всесоюз. симпозиума* (Рига, 1983), с. 407—408, Рига, 1983.
10. Honda J., Mandel P. J. *Neurochem.*, v. 12, p. 455—460, 1965.
11. Young A. B., Snyder S. H. J. *Neurochem.*, v. 21, p. 387—396, 1973.
12. Roberts E., Frankel S. J. *Biol. Chem.*, v. 183, p. 789—795, 1951.
13. Бейли Н. *Статистические методы в биологии*. М., ИЛ, 1962.
14. Сытинский И. А. Гамма-аминомасляная кислота—медиатор торможения, Л., Наука, 1977.
15. *Физиология человека* (под ред. Р. Шмидта, Г. М. Тевса), т. 1, с. 231—243, М., Мир, 1985.

Поступила 29. III 1987