

УДК 612.822.1:577.175.823:615.212.7:547.95

ВРЕМЕННАЯ ДИНАМИКА АМИНОПЕПТИДАЗНОЙ АКТИВНОСТИ—ПОКАЗАТЕЛЬ АДАПТАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ В ЦНС

СЕРГУТИНА А. В., ГЕРШТЕЙН Л. М.

НИИ мозга АМН СССР, Москва

Нарушение интегративной деятельности мозга при хроническом введении L-ДОФА наблюдается как в эксперименте при моделировании гиперактивности дофаминовой системы [1, 2], так и в клинике при длительном лечении L-ДОФА, когда после отмены препарата у некоторых больных возникают так называемые дискинезии [3]. Нейрохимический механизм подобных нарушений во многом не ясен. Чтобы подойти к его раскрытию, у животных с исходно разной локомоторной изучали корреляцию между длительностью введения L-ДОФА и изменением морфохимических взаимоотношений сенсомоторной коры и подкорковых образований двигательной (хвостатое ядро) и мезолимбической (*n. accumbens*) систем мозга, активно реагирующих на изменение дофаминового обмена. С этой целью в указанных образованиях определяли активность аминопептидазы—фермента катаболизма белков.

Изучение влияния L-ДОФА проводили на крысах-самцах линии Wistar массой тела 250 г с высокой (ВДА) (число пересеченных квадратов 140—200) и низкой (НДА) (число пересеченных квадратов менее 80) двигательной активностью в «открытом поле» и различающихся уровнем обмена веществ в норме [4]. Гиперфункцию дофаминовой системы создавали с помощью фармакологического препарата мадопар-125. Животным обеих групп препарат на физиологическом растворе вводили в течение 3-х или 14 суток в суточной дозе 25,5 мг/кг массы, соответствующей действию 50 мг/кг массы чистой L-ДОФА. Контрольным животным вводили физиологический раствор.

После 3-х или 14-и суток введения L-ДОФА, а также через 14 суток после прекращения ее введения животных декапитировали под легким эфирным наркозом, извлекали мозг и замораживали его в криостате КРИО-КАТ (США). На срезах мозга, изготовленных в криостате (толщина 20 мкм), определяли активность аминопептидазы (АМП) на субстрате d,l-аланин-2-нафтиламид [5] в слоях III и V сенсомоторной коры, хвостатом ядре и *n. accumbens*. Количественную

оценку активности АМП проводили на микроскопе ЛЮМАМ-ИЗ при длине волны 550 нм. Статистическую обработку результатов осуществляли по Стьюденту.

На рисунке видно, что при 3-суточном введении L-ДОФА у животных ВДА имеет место статистически достоверное возрастание активности АМП в хвостатом ядре и особенно в *n. accumbens* соответственно на 12 и 36%. В коре изменений не обнаружено. У этой же группы животных при введении L-ДОФА в течение 14 суток активность АМП имеет тенденцию к снижению лишь в хвостатом ядре (на 8%), тогда как в других исследованных образованиях она практически не отличается от контроля. После отмены L-ДОФА уровень АМП соответствует контролю во всех образованиях.

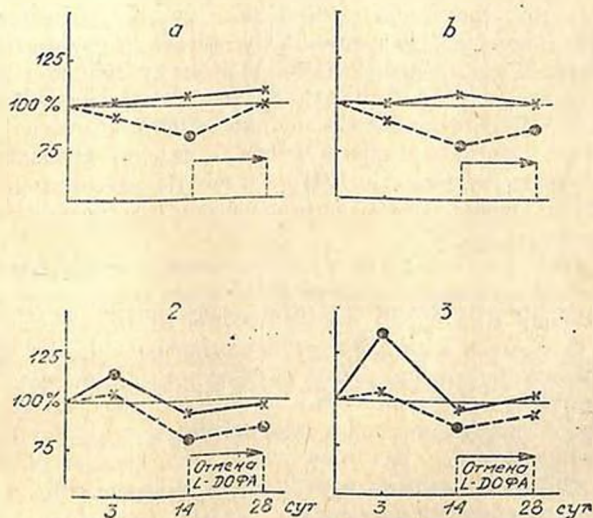


Рис. Изменение активности аминопептидазы в % по отношению к контрольному уровню (100%) в слоях III (а) и V (б) сенсомоторной коры (1), хвостатом ядре (2) и *n. accumbens* (3) мозга крыс под влиянием L-ДОФА; изменение активности аминопептидазы у животных ВДА (—) у животных НДА (---). 3 сутки и 14 суток—сроки введения мадопара-125, 28 суток—2 недели после отмены мадопара-125.

У животных НДА при 3-суточном введении L-ДОФА достоверных изменений по всем исследованным образованиям не выявлено. Вместе с тем при 14-суточном введении отмечается снижение активности АМП как в подкорковых образованиях—хвостатом ядре (на 22%) и *n. accumbens* (на 13%), так и в коре—в слое III—на 17% и слое V—на 18%. При отмене L-ДОФА у этих же животных изменения в хвостатом ядре (—14%) и слое V коры (—14%) сохраняются, а в слое III коры и *n. accumbens* активность АМП нормализуется.

Анализ полученных экспериментальных данных показал, что исследованные две группы животных характеризуются различной временной динамикой уровня активности АМП—одного из ферментов обмена белков, в определенной степени отражающего состояние каталитических процессов в мозгу.

Можно видеть, что у животных с ВДА наблюдаются уже через 3 суток достоверные изменения активности АМП в исследованных нами подкорковых образованиях мозга, особенно в *n. accumbens*—ключевой структуре в интеграции сенсомоторных функций лимбических и стриатных отделов мозга. На последующих сроках (14-суточное хроническое введение и отмена препарата) уровень активности АМП как в корковых, так и подкорковых структурах не отличается от такового у контрольных животных.

Вместе с тем, отсутствие изменений в уровне активности АМП при 3-суточном введении мадопара-125 у животных группы НДА при более длительном введении препарата (14 суток) вызывает достоверное снижение активности фермента во всех исследованных структурах, и, что особенно примечательно, выраженные изменения наблюдаются в коре. Отмена препарата (через 2 недели) приводит к нормализации уровня активности АМП в слое III сенсомоторной коры и *n. accumbens*. Однако достоверные изменения сохраняются в слое V коры и хвостатом ядре.

Ранее нами показано, что у исследованных групп животных в условиях рассматриваемого эксперимента проявляются различия и в ответной реакции со стороны ферментов обмена медиаторов—АХЭ и МАО [6]. Основываясь на литературных данных, можно предположить, что животные группы ВДА, которых относят к эмоционально реактивным [7, 8], обладают большей чувствительностью к действию L-ДОФА уже в начальные сроки введения препарата, однако в дальнейшем, по-видимому, у них отмечается компенсация в обменных процессах, что может явиться препятствием для развития дискинезий при хроническом введении препарата.

Таким образом, ответная реакция как на краткосрочное, так и длительное введение препарата имеет свои особенности, что, по нашему мнению, во многом определяется исходным типом поведения животных, в частности их двигательной активностью, которую связывают с эмоциональностью животных. Однако высказываемое нами предположение требует проведения физиологических экспериментов.

TIME-DEPENDENT CHANGES IN AMINOPEPTIDASE ACTIVITY AS A MARKER OF ADAPTIVE PROCESSES IN CNS

SEROUTINA A. V., GERSHTEIN I. M.

Brain Research Institute, Academy of Medical Sciences, Moscow

Under the conditions of dopamine system hyperfunction caused by short (3 days) or long (14 days) term Madopar-125 injection the CNS

aminopeptidase activity in animals differing in their motor activity in the „open field“ is characterized by certain peculiarities. The probability of a correlation between the response to Madopar injection and its abolition and the differences in the animals initial behavior is discussed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Авазашвили Н. М., Норданишвили Г. С., Николашвили М. М. Нейрохимия, т. 4, вып. 2, с. 141—147, 1985.
2. Подольский И. Я. Некоторые проблемы фармакологии поведения, Пушкино, 1984.
3. Lee T., Seston P., Rajput A. Nature, v. 273, N 5657, p. 59—61, London, 1978.
4. Герштейн Л. М., Камышева А. С., Чеботарева Т. Л., Сергутина А. В., Орлова Е. И. Журн. выш. нерв. деят.-сти, т. 41, № 2, с. 300—305, 1991.
5. Герштейн Л. М. Цитология, т. 7, № 6, с. 769—773, 1965.
6. Герштейн Л. М., Сергутина А. В. — В кн.: Физиология и биохимия медиаторных процессов. Тезисы докладов V Всесоюзн. конф., с. 72, М., 1990.
7. Белова Т. И., Добракова М., Иванова Т. М., Опришлова З., Кветанский Р. Физиол. журн. СССР, т. 71, № 7, с. 813—821, 1985.
8. Whimley A. E., Denenberg V. H. J. Comp. Physiol., Psychol., v. 63, N 4, p. 500—504, 1967.

Поступила 21. I. 1991

The Use of ¹²⁵I-PLC in Receptor Biochemistry (ed. A. P. Kerlavage), J. Wiley and Sons, Baffin Lane, Chichester, 268 p., 1990.

Использование ВЭЖХ в биохимии рецепторов

В книге рассматривается методология ВЭЖХ и приводятся примеры наиболее важных успехов в очистке рецепторов, достигнутых благодаря использованию техники хроматографии. Приводятся также разнообразные примеры лабораторного применения ВЭЖХ для решения отдельных биохимических задач, в том числе наиболее эффективное использование особо чувствительной техники, капиллярных колонок для синтеза, очистки и характеристики синтетических пептидов. Сборник является очередным, 14-ым томом в продолжающемся издании «Биохимия и методология рецепторов».