

МОДУЛИРОВАНИЕ ФЕНАМИНОМ И β -ФЕНИЛЭТИЛАМИНОМ
ВЫСВОБОЖДЕНИЯ [^3H] Д-АСПАРАГИНОВОЙ КИСЛОТЫ
ИЗ СИНАПТОСОМ КОРЫ МОЗГА КРЫСПРИХОЖАН А. В., КОВАЛЕВ Г. Н., РАЕВСКИЙ К. С.
НИИ фармакологии АМН СССР, Москва

В последнее время появились исследования, посвященные выяснению возможного участия рецепторов возбуждающих аминокислот—глутаминовой и аспарагиновой—в механизме действия психотомиметических веществ. Так, показано, что диссоциативные анестетики (фенциклидин, кетамин), бензоморфиновые опиоиды и производные диоксолана способны взаимодействовать с N-метил-D-аспаратным подтипом глутамат/аспаратных рецепторов [1, 2] по некокурентному (по отношению к действию самого N-метил-D-аспартата) механизму. Меньше внимания уделяется выяснению возможного участия глутамат/аспаратных механизмов в действии таких психостимулирующих соединений, как эндогенный амин β -фенилэтиламин и его α -метильное производное фенамин, злоупотребление которым приводит к развитию клинической картины острого психоза с шизофрениформными признаками [3]. Возможность участия иных подтипов глутамат/аспаратных рецепторов, а именно, квисквалатного и каннатного, в механизмах действия соединений с психостимулирующими свойствами до настоящего времени не исследовалась. Ранее нами было высказано предположение о наличии ауторецепторов квисквалатного и каннатного подтипов на корковых терминалях глутамат/аспаратергических нейронов [4] и обнаружено ингибирующее влияние фенамина в отношении K^+ -стимулируемого высвобождения [^3H] Д-аспарагиновой кислоты из перфузируемых синапсом коры мозга крыс [5], совпадающее по своей направленности с эффектами квискваловой и канновой кислот. Методики исследования детально описаны в наших предыдущих сообщениях [4, 5]. В настоящей работе изучалось влияние β -фенилэтиламина на стимулированное высвобождение [^3H] Д-аспарагиновой кислоты с последующей оценкой эффекта совместного использования психостимулирующих веществ с антагонистом квисквалатного подтипа глутамат/аспаратных рецепторов диэтиловым эфиром глутаминовой кислоты (ДЭЭГ) и известным агонистом одного из подтипов этих рецепторов канновой кислотой.

В таблице приведены результаты экспериментов по изучению влия-

ния фенамин и β -фенилэтиламина на стимулированное высвобождение $[^3\text{H}]$ Д-аспарагиновой кислоты. Можно видеть, что β -фенилэтиламин, так же как и фенамин, оказывает угнетающее влияние на высвобождение метки, в то время как ДЭЭГ отчетливо противодействует этим эффектам. Рисунок иллюстрирует результаты опытов, в которых од-

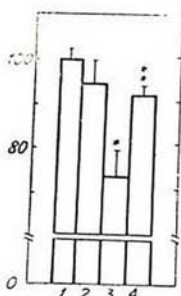


Рис. Влияние фенамин на ингибирующий эффект каннтовой кислоты по отношению к К⁺-стимулируемому высвобождению $[^3\text{H}]$ Д-аспарагиновой кислоты. По оси ординат—высвобождение метки в % от контроля. Приведены значения $M \pm S. E. M.$ 6—12 независимых экспериментов. 1—контроль (K^+ 30 мМ); 2—фенамин, 10^{-5} М; 3—каннтовая кислота, 10^{-4} М; 4—каннтовая кислота, 10^{-4} М+фенамин, 10^{-5} М; *—достоверность отличий от контроля при $p < 0,05$; **—достоверность отличий от эффекта каннтовой кислоты, 10^{-4} М при $p < 0,05$; (двусторонний U-критерий Манна-Уитни)

Таблица

Влияние фенамин и фенилэтиламина на стимулированное высвобождение $[^3\text{H}]$ Д-аспарагиновой кислоты

Вещество	Концентрация (М)	Число опыта	Высвобождение $[^3\text{H}]$ Д-аспарагиновой кислоты в % от контроля
Контроль	—	40	$100,0 \pm 2,5$
Фенамин	10^{-5}	7	$95,1 \pm 5,2$
	10^{-4}	7	$87,1 \pm 3,4^*$
Фенамин + диэтиловый эфир глутаминовой кислоты	10^{-4}	7	$102,2 \pm 5,3^{**}$
β -фенилэтиламин	10^{-5}	6	$106,1 \pm 3,8$
	10^{-4}	5	$89,7 \pm 2,2^*$
β -фенилэтиламин + диэтиловый эфир глутаминовой кислоты	10^{-4}	6	$116,9 \pm 7,7^{***}$

Примечание. Приведены данные $M \pm m$; достоверность определялась по U-критерию, *—достоверность отличий от контроля (в присутствии 30 мМ К⁺) при $p < 0,05$; **, ***—достоверность отличий при $p < 0,05$ от влияния фенамин и β -фенилэтиламина соответственно

повременно использовались каннтовая кислота и фенамин, причем последний применялся в концентрации 10^{-5} М, при которой собственный ингибирующий эффект фенамин не наблюдается. Как видно из рисунка, фенамин в этих условиях практически полностью устранял ингибирующий эффект каннтовой кислоты на высвобождение $[^3\text{H}]$ Д-аспарагиновой кислоты.

Приведенные данные указывают на то, что на уровне окончаний глутамат/аспартергических нейронов в коре мозга может иметь место функциональное взаимодействие исследуемых психостимуляторов с ауторецепторными механизмами. Возможно, что полученные результаты объясняют, в частности, факт изменения количества мест связывания каннтовой кислоты в коре мозга людей и крыс, длительное время получавших фенамин или его производное метамфетамин [3.

6]. Вопрос о собственно лиганд-рецепторном взаимодействии психостимулирующих аминов с квисквалатными и каннатными рецепторами требует иных методических подходов и в рамках данной работы не рассматривался.

MODULATION OF [³H]-D-ASPARTATE RELEASE FROM SYNAPTOSOMES OF RAT BRAIN CORTEX BY AMPHETAMINE AND BETA-PHENYLETHYLAMINE

PRIKHOZHAN A. V., K VALEV G. I., RAYEVSKY K. S.

Institute of Pharmacology, the USSR Academy of Medical Sciences, Moscow

B-Phenylethylamine and its beta-methyl derivative, amphetamine, decrease K⁺-stimulated (30 mM) release of [³H]D-aspartate from perfused synaptosomes of rat brain cortex. This effect is reduced by glutamic acid diethyl ester. Amphetamine levels too low to modify the release of [³H]D-aspartate, abolished the inhibitory action of kainic acid. A possible functional interaction between psychostimulants and excitatory amino acid autoreceptors is discussed.

ЛИТЕРАТУРА

1. Coan E. J., Collingridge G. I. Br. J. Pharmacol. v. 91, p. 547-556, 1987.
2. Berry S. C., Lodge D. T. J. Physiol. v. 364, p. 34P, 1985.
3. Kashiwabara K. Eto. Psychiatry, v. 19, p. 1173-1175, 1984.
4. Прихожан А. В., Ковалев Г. И., Раевский К. С. Нейрохимия, т. 5, № 4, с. 341-347, 1986.
5. Прихожан А. В., Ковалев Г. И., Раевский К. С. Фармакол. токсикол., т. 1, с. 10-14, 1987.
6. Nishikawa T., Takashima M., To-i M., Neurosci. Lett., v. 40, p. 245-250, 1983.

Поступила 10.1.1990

Neuroscience Year: Supplement 1 to the Encyclopedia of Neuroscience (ed. G. Adelman), Birkhäuser Verlag, Basel, Switzerland, 184 p., 1989.

Год нейронаук: приложение 1 к «Энциклопедии нейронаук».

Сборник является первым томом будущего ежегодного или двухгодичного издания приложений к «Энциклопедии нейронаук». В рассматриваемом томе представлено 65 статей, написанных видными специалистами в области нейронаук. Они посвящены новейшим развивающимся областям нейронаук или новым перспективам, открывающимся в базовых представлениях этой области знания. Книга представляет интерес для специалистов по нейронаукам, бионаукам, практикующих врачей, студентов и преподавателей.