



УДК 616.85—02:616.831—008.9—085.214—092.9

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕВРОЗЕ

НЕРУШ П. А.

Днепропетровский государственный медицинский институт

Изучено влияние диазепама (0,5 мг/кг, внутривенно) на содержание медиаторных аминокислот (аспартата, ГАМК, глицина, глутамата и таурина) и свободных жирных кислот (миристиновой, пентадекановой, пальмитиновой, стеариновой, олеиновой, линолевой и арахидоновой) в значительно различающихся филогенетически отделах гиппокампа-ретiculo-неокортикальной системы мозга и полосатом теле при невротическом состоянии у крыс. Установлено, что экспериментальный невроз у животных вызывал повышение уровня глутамата в гиппокампе и полосатом теле, а также ГАМК в коре головного мозга, гиппокампе и полосатом теле. Это сопровождалось увеличением количества ненасыщенных жирных кислот (арахидоновой и линолевой) в коре головного мозга. Уровень линолевой кислоты увеличивался также и в подкорковых образованиях головного мозга.

Диазепам снижал содержание ГАМК в ряде структур мозга, отмечалось снижение глутамата, что коррелировало и с показателями жирнокислотного состава,

Согласно гипотезе, в патогенезе неврозов важная роль отводится церебральной гипоксии [1].

Нарушение мозгового кровообращения по современным представлениям сопровождается избыточным накоплением нейромедиаторных возбуждающих аминокислот—глутамата и аспартата [2] и развитием гиперфункции медиаторной системы возбуждающих аминокислот. В настоящее время существенно возрос интерес к роли возбуждающих аминокислот в патогенезе неврологических и психических заболеваний [2—7].

Исследованиями показано, что образование перекисей и свободных гидроксильных радикалов сопровождалось высвобождением возбуждающих аминокислот из срезов гиппокампа, преинкубированных с [³H]Д-аспартатом, что вызывало гибель нейронов при аноксии и ишемии [8].

Установлено также, что активация N-метил-D-аспартатчувствительных глутаматных рецепторов стимулирует выделение арахидоновой кислоты в первичной культуре гранулярных клеток мозжечка [9]. Причем глутамат и аспартат были более эффективны по сравнению с N-метил-D-аспартатом, каннабисом и квинквалатом.

Поэтому представляло интерес изучить изменение количества нейромедиаторных аминокислот и свободных жирных кислот в различных структурах головного мозга в условиях невротического состояния крыс на фоне фармакологической коррекции.

Материалы и методы

Опыты проведены на 62 крысах-самках линии *Wistar* массой 170—190 г. Для формирования невротического состояния применяли модель нейрогенного стресса «конфликт афферентных возбуждений», основанную на возникновении у животного состояния неопределенности, тревоги и страха при вероятностном подкреплении звуковых и световых стимулов неизбегаемым электрическим раздражением пороговой величины [10]. С этой целью применяли сконструированную нами электродную клетку с программирующим устройством.

Содержание нейромедиаторных аминокислот (аспартата, ГАМК, глицина, глутамата, таурина) в коре головного мозга, гиппокампе, полосатом теле и среднем мозгу определяли с помощью автоматического анализатора Т-339 по методике, описанной нами ранее [11].

Количественное определение свободных жирных кислот в этих же образованиях измеряли газохроматографическим методом с помощью хроматографа «Schimadzu» (Япония) по методу Burchfield, Storre [12].

Действие диазепам (0,5 мг/кг, внутривенно) изучали на фоне сформированного невроза через 40 мин после введения препарата. Результаты исследований обработаны статистически [12].

Результаты и обсуждение

Было установлено, что состояние невроза характеризовалось разлитием дисбаланса медиаторных аминокислот в изучаемых нами мозговых образованиях (табл. 1). Это проявлялось повышением концентрации ГАМК в коре головного мозга, гиппокампе и полосатом теле соответственно на 56, 29 и 27% ($p < 0,01, 0,05$ и $0,001$).

Таблица 1

Влияние диазепам (0,5 мг/кг) на содержание нейромедиаторных аминокислот в структурах ЦНС при неврозе (моль/100 г · 10⁻³)

Структур- Амино- кислота	Невроз (n=?)					Невроз + диазепам n 10)				
	тау- рин	ГАМК	гли- цин	спар- тат	глута- мат	тау- рин	ГАМК	гли- цин	аспа- рат	глутамат
КГМ	М 5,53	2,55**	1,06*	3,54	9,27	4,80	1,5**	1,05	3,19	8,95
	m 0,23	0,33	0,04	0,10	0,60	0,29	0,9	0,12	0,15	0,30
	% -10	+56	20	-7	-5	-13	-39	-11	-10	-4
Р	М 5,41	2,78*	1,32	2,75	10,66*	4,83	1,73**	1,02*	2,68	7,82**
	m 0,35	0,32	0,09	0,13	0,66	0,19	0,13	0,05	0,14	0,4
	% -1	+29	+17	+2	-28	-11	-38	-23	-3	-27
ПТ	М 6,21	2,22**	0,77	1,86	9,36*	5,54	2,09	0,87	2,45**	6,69**
	m 0,34	0,10	0,04	0,08	0,40	0,34	0,27	0,09	0,14	0,46
	% +12	+27	-11	+4	+25	11	-6	+14	+32	-29
СМ	М 1,75**	1,92	3,23	2,54	6,36	2,06	1,79	3,43	2,86	5,97
	m 0,07	0,17	0,20	0,09	0,18	0,11	0,18	0,13	0,16	0,15
	% -25	+3	-13	-8	-0,5	+16	-7	-9	+13	-6

Примечание. Процент изменений приведен по отношению к контролю, для невроза—по отношению к интактной группе, для невроза + диазепам—по отношению к неврозу. Здесь и в табл. 2, 3 * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. КГМ—кора головного мозга, Г—гиппокамп, ПТ—полосатое тело, СМ—средний мозг.

Таблица 2
Изменение уровня свободных жирных кислот в различных отделах головного мозга крыс
при неврозе (мМ/г ткани)

Группы, г/ра	Контроль (n=7)							Невроз (n=7)						
	миристино- вая	пентадека- новая	пальмитино- вая	стеарино- вая	олеиновая	линолея	арахидо- вая	миристино- вая	пентадека- новая	пальмити- новая	стеариновая	олеиновая	линолея	арахидо- новая
КГМ	M 0,07	1,06	7,19	12,46	13,56	0,34	0,43	0,03*	0,79*	7,68	7,22*	14,65	0,78*	1,05**
	m 0,01	0,18	0,15	3,25	1,4	0,03	0,06	0,01	0,01	0,75	0,62	0,53	0,10	0,15
Г	M 0,01	0,18	5,35	7,66	18,84	0,29	2,08	0,02**	0,22	6,36	8,79	16,69	0,70**	1,38*
	m 0,001	0,04	0,21	0,50	2,72	0,04	0,19	0,001	0,02	0,67	1,13	1,90	0,11	0,18
ПТ	M 0,06	0,07	6,99	9,50	17,06	0,36	2,15	0,09*	0,04*	6,77	9,12	21,80*	0,54*	1,56*
	m 0,01	0,01	0,07	0,61	0,59	0,1	0,64	0,01	0,01	0,53	1,13	2,60	0,09	0,18
СМ	M 0,38	0,58	5,80	18,9	32,29	0,50	4,45	0,04***	0,05***	5,81	8,25*	30,96	0,82*	1,95**
	m 0,001	0,07	0,63	3,23	3,3	0,10	0,33	0,005	0,004	0,64	1,13	8,83	0,04	0,21
								-89	-91	+0,2	-56	-4	+64	-56

В подкорковых структурах головного мозга—гиппокампе и полосатом теле—установлено повышение количества глутаминовой кислоты на 28 и 25% ($p < 0,05$). Содержание глицина в коре головного мозга снижалось на 20% ($p < 0,05$). В среднем мозгу отмечалось снижение таурина на 25% ($p < 0,01$).

Изменение количественных показателей тормозных и возбуждающих нейромедиаторных аминокислот при неврозе сопровождалось нарушением и жирнокислотного спектра липидов в этих же структурах (табл. 2). Наблюдения этой серии показали, что состояние невроза сопровождалось разнонаправленным изменением жирных кислот в различных образованиях головного мозга. Причем в коре головного мозга отмечали резкое нарастание количества арахидоновой (+120%, $p < 0,01$) и линолевой (+100%, $p < 0,05$) кислот.

В подкорковых образованиях конечного мозга (гиппокампе, полосатом теле, а также в среднем мозгу) содержание арахидоновой кислоты снижалось от 28 до 56 в зависимости от структуры. Изменения линолевой кислоты в структурах мозга были однонаправленными и характеризовались ее повышением, причем в большей степени в коре головного мозга (+100%, $p < 0,05$) и гиппокампе (+162%, $p < 0,01$). Менее выраженными, но статистически значимыми они были в полосатом теле (+50%, $p < 0,05$) и среднем мозгу (+64%, $p < 0,05$).

В среднем мозгу, в отличие от других отделов, наиболее значительным было снижение миристиновой, пентадекановой и стеариновой кислот.

Применение диазепама (табл. 1) вызывало снижение ГАМК в коре головного мозга на 39 и в гиппокампе на 38% ($p < 0,01$). Как видно из табл. 1, под влиянием диазепама снижалось и содержание глицина в гиппокампе на 23% ($p < 0,05$).

Не менее важным представляется снижение количества глутаминовой кислоты в гиппокампе на 27% ($p < 0,01$), полосатом теле на 29% ($p < 0,001$), а также повышение аспартата в полосатом теле.

Результаты, характеризующие действие диазепама на содержание свободных жирных кислот в головном мозгу при неврозе (табл. 3), свидетельствуют о том, что препарат в той или иной степени из-

Таблица 3

Влияние диазепама (0,5 мг/кг) на содержание свободных жирных кислот в различных отделах головного мозга при неврозе ($\mu\text{M/г}$ ткани)

Структура	миристи- новая	пентаде- кановая	гальми- тановая	стеар- иновая	олеи- но- вая	линоле- вая	арахи- ди- новая
КГМ	M 0,01***	0,82	7,34	5,30	9,23*	0,46	0,72
	m 0,001	0,14	0,31	0,87	1,73	0,20	0,07
	% -66	+4	-5	-31	-37	-33	-32
Г	M 0,06	0,06	6,89	9,06	24,04**	0,71	1,34
	m 0,01	0,01	0,78	0,98	1,79	0,03	0,14
	% +20	-73	+8	+3	+44	-7	-3
ПТ	M 0,12	0,04	6,77	9,12	21,09	0,61	1,46
	m 0,004	0,01	0,53	1,13	2,60	0,08	0,16
	% +33	-70	+13	+8	+10	+13	+6
СМ	M 0,05	1,06***	5,86	9,14	27,62	0,85	3,56**
	m 0,005	0,17	0,76	0,20	7,39	0,10	0,35
	% +25	+21раз	+1	-26	-10	+3	-83

менял их содержание. Установлено, что диазепам в этих условиях вызывал существенные изменения в содержании свободных жирных кислот. При этом в коре головного мозга по сравнению с чистым неврозом снижалось содержание арахидоновой кислоты при одновременном ее повышении в среднем мозгу. Известно, что арахидоновая кислота принимает активное участие в метаболических процессах в головном мозгу, является субстратом в биосинтезе простагландинов. Арахидоновая кислота входит в состав большинства фосфолипидов мозга, преимущественно диацилглицеролфосфоинозитидов [4].

В коре головного мозга имело место также снижение олеиновой и линолевой кислот. Сравнительный анализ жирнокислотного состава в изучаемых мозговых образованиях показал, что диазепам на фоне невроза в гиппокампе вызывал противоположные изменения со стороны олеиновой и линолевой кислот, и практически не изменялось содержание арахидоновой кислоты по сравнению с группой чистого невроза. В полосатом теле, в отличие от других структур, диазепам приближал жирнокислотный спектр липидной фракции к показателям интактных животных. В среднем мозгу, кроме арахидоновой кислоты, выраженные изменения отмечались и со стороны пентадекановой.

Устойчивая патология высшей нервной деятельности у крыс вызывала нарушения системы медиаторных аминокислот и жирнокислотного состава гиппокампа-ретикуло-неокортикальной системы мозга и полосатого тела. Развитие экспериментального невроза вызывает снижение скорости локального мозгового кровотока [1] и таким образом способствует гипоксии отдельных участков мозга и, в первую очередь, коры головного мозга, которая более чувствительна к ишемии. В связи с этим нарушение высшей нервной деятельности при неврозе, как нами установлено, сопровождается количественными различиями в метаболизме филогенетически значительно различающихся отделов мозга.

Выявлено, что невротическое состояние у крыс сопровождалось увеличением содержания глутамата в гиппокампе и полосатом теле и ГАМК—в коре головного мозга, гиппокампе и полосатом теле. Это может свидетельствовать о повышении в этих условиях функциональной активности данных нейромедиаторных систем.

Известно, что в условиях ишемии мозга имеет место активация NMDA-рецепторного Ca^{2+} -ионофорного комплекса, которая развивает нейродеструктивные изменения нейронального аппарата в ЦНС, что сопровождается повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} [15, 16].

О количественных особенностях метаболизма изучаемых мозговых систем свидетельствуют также изменения показателей ненасыщенных жирных кислот. Можно предположить о существовании определенной зависимости изменений в системе возбуждающих аминокислот и обмене липидов, наблюдаемых в условиях невротического состояния.

Диазепам при неврозе вызывал снижение уровня ГАМК в ряде структур мозга, отмечалось также снижение глутамата, что коррелировало с показателями жирных кислот.

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF NEUROCHEMICAL CHANGES IN RAT CEREBRAL STRUCTURES IN EXPERIMENTAL NEUROSIS

NERUSH P. A.

Medical Institute, Dnepropetrovsk

The influence of diazepam (0,5 mg/kg, i. p.) on the contents of mediator amino acids (aspartate, GABA, glycine, glutamate and taurine) and free fatty acids (myristic, pentadecanoic, palmitic, stearic, olein, linoleic and arachidonic) in considerably varying phylogenetically sections of hippocampo-reticulo-neocortex brain system and striate body in rats with neurotic condition was studied.

It was revealed that experimental neurosis in animals was accompanied by increased level of glutamate-ergic system in hippocamp and striate body and GABA-ergic in cortex, hippocamp and striate body. It was accompanied by increasing of unsaturated fatty acids (arachidonic and linoleic) in cerebral cortex. The level of linoleic acid was also increased in subcortex.

Diazepam decreased the content of GABA (excluding striate body) and glutamate below the initial level in intact animals that correlated with indications of fatty acid composition.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айрапетянц М. Г., Вейн А. М. Неврозы в эксперименте и в клинике М., Наука, 1982.
2. Kemp J. A., Foster A. C., Gill R., Woodruff G. N. Trends in Pharmacol. Sci., v. 8, № 11. p. 414—415, 1987.
3. Возбуждающие аминокислоты как нейромедиаторы (под ред. К. С. Раевского). — Физиология человека и животных, т. 36, с. 184, Итоги науки и техники, 1989.
4. Раевский К. С., Георгиев В. П. Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрохимические аспекты, М., Медицина—София. Медицина и физкультура, 1986.
5. Engelsen B. Acta Neurol. Scand., v. 74, p. 337—355, 1986.
6. Meldrum B. S. Clin. Sci., v. 68, p. 113—122, 1985.
7. Meldrum B. S., Evans M. C., Swan Y. H., Simon R. P. Med. Biol., v. 65, № 2—3, p. 153—157, 1987.
8. Pellegrini-Giampietro D. E., Cherici G., Carlà V., Moroni F. Pharmacol. Res. Commun., v. 20 Suppl. № 2, p. 295, 1988.
9. Lazarewicz Y. W., Wroblewski Y. T., Palmer M. E., Costa E. Neuropharmacology, v. 27, № 7, p. 765—769, 1988.
10. Ведяев Ф. П., Воробьева Т. М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов, Киев, Здоров'я, 1983.
11. Неруш П. А., Крауз В. А., Бородкин Ю. С., Вестн. АМН СССР, № 9, с. 54—56, 1985.
12. Burchfield H. P., Storrs E. B. Biochemical Applications of Gas Chromatography, Academic Press, N. Y., 1962.
13. Мицгер О. П., Угаров Б. Н., Власов Е. В. Методы обработки медицинской информации, Киев, Вища школа, 1982.
14. Мартикян А. Р., Вартанян Г. С., Карагезян К. Г. Нейрохимия, т. 3, № 3, с. 288—290, 1984.
15. Козловский В. Л., Гейнисман Н. В., Прахье И. В. Фармакология и токсикология, т. 53, № 2, с. 27—29, 1990.
16. Meldrum B. S. Clin. Sci., v. 68, p. 113—122, 1985.

Поступила 22 VI. 1991