



УДК 577.11:599.323.4.611.81:615.263.64

ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА МОЗГА
МЫШЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К КОРАЗОЛУ

МОИСЕЕВ И. Н.

Одесский государственный медицинский институт

Ранее нами было показано, что при «раскачке» мышей путем введения подпороговых доз эпилептогена—коразола у них развивались судорожные реакции от отдельных миоклонических вздрагиваний до развернутых тонико-клонических припадков, которые сопровождались определенными изменениями активности окислительных ферментов [1, 2]. Было также установлено, что не все экспериментальные животные в равной мере чувствительны к действию субсудорожных доз коразола. Это послужило основанием для проведения настоящей работы, целью которой явилось выяснение вопроса о существовании взаимосвязи между чувствительностью животных к эпилептогену и особенностями окислительного метаболизма клеток мозга.

Опыты проводили на мышах-гибридах $ICBA \times C57B1/6 \times BALB/c/F_1$ массой 18—22 г. «Раскачку» вызывали ежедневными (в течение 14 суток) внутрибрюшинными инъекциями субсудорожных доз коразола—30 мг/кг в объеме 0,1 мл. Животным контрольной группы инъектировали физиологический раствор в том же объеме. Подопытные животные в зависимости от чувствительности к эпилептогену были распределены в 3 группы: в I группу включены мыши, резистентные к коразолу (РК-мыши); во II вошли животные со средней чувствительностью к нему (СЧК-мыши), у которых в ответ на введение конвульсанта наблюдались вздрагивания или же клонические судороги, но отсутствовали припадки; III группу составили особи, чувствительные к коразолу (ЧК-мыши), у которых после инъекций развивались также и судорожные припадки.

По окончании эксперимента животных декапитировали. Сравниваемые участки головного мозга контрольных и подопытных мышей располагали на столике микротомы для совместного резания, замораживали в жидком азоте и переносили в криостат. На срезах (10 мкм) гистохимически определяли активность дегидрогеназ: глутамата (ГДГ), сукцината (СДГ), малата (МДГ), глюкозо-6-фосфата (Г-6-ФДГ) и NADH-тетразо-

лий-редуктазы по методу Лойды и соавт. [3], а также изоферментов лактатдегидрогеназы (Н- и М-формы АДГ) по методу Gerebtzoff [4]. Активность ферментов определяли на цитофотометре МЦФВ-1 двухволновым методом при длинах волн 550 и 640 нм. Объектом исследования служили нейроны и глиальные клетки V—VI слоев сенсомоторной зоны коры.

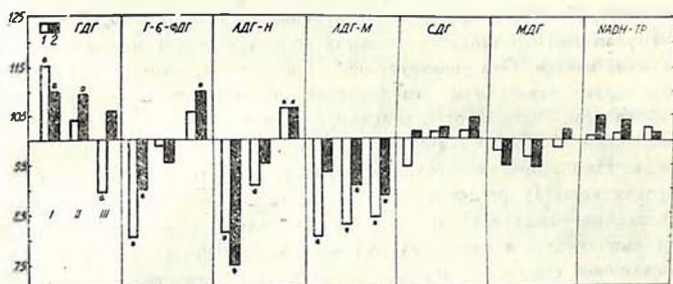


Рис. Изменения активности дегидрогеназ в клетках коры больших полушарий головного мозга мышей с различной чувствительностью к коразолу. *—обозначение достоверности различий; I—нейроны, 2—глия; 1—группа резистентных мышей, II—группа мышей со средней чувствительностью к коразолу, III—группа мышей, чувствительных к коразолу

Цитофотометрия срезов мозга РК-мышей после введения коразола показала наличие определенных сдвигов активности ферментов в сравнении с контрольной группой животных (рисунок). Так, рост активности ГДГ в нейронах (на 16%; $p < 0.001$), глии (на 10%; $p < 0.05$) сочетался со снижением активности следующих ферментов: Г-6-ФДГ в нейронах (на 20%; $p < 0.001$), глии (на 11%; $p < 0.05$), АДГ-Н в нейронах и глии (соответственно на 19 и 23%; $p < 0.001$) и АДГ-М в нервных клетках (на 19%; $p < 0.001$). В клетках мозга СЧК-мышей изменения активности ферментов имели такую же направленность, как и в предыдущей группе. Достоверно отличались от соответствующих контрольных величин значения активности: ГДГ в глии (повышение на 9%; $p < 0.05$), АДГ-Н в нейронах (снижение на 8%; $p < 0.001$) и АДГ-М в нейронах и глии (снижение на 17 и 9% соответственно; $p < 0.01$). В группе ЧК-мышей, наоборот, было отмечено снижение активности: ГДГ в нейронах (на 12%; $p < 0.01$), АДГ-М в нейронах и глии (на 15 и 11% соответственно; $p < 0.01$). Возрастала активность АДГ-Н в обоих видах клеток (на 7%; $p < 0.05$) и Г-6-ФДГ в глии (на 10%; $p < 0.01$).

Полученные результаты показали, что животные подопытных групп отличались от таковых контрольной по некоторым показателям окислительного метаболизма. Вместе с тем, сдвиги активности дегидрогеназ в мозгу РК- и СЧК-мышей хотя оказались разными по величине, но были односторонними. Характер же изменений, установленных в клетках мозга особей, чувствительных к действию коразола, был совершенно иной. В связи с этим было сочтено возможным ограничиться сопоставлением

преимущественно резистентных и чувствительных к эпилептогену животных.

Анализируя полученные результаты, нельзя было не обратить внимания на тот факт, что величины активности ферментов цикла Кребса и НАДН-тетразолий-редуктазы (основных энергообразующих систем в клетках) в подопытных и контрольной группах животных достоверно не отличались. Различия наблюдали в активности ГДГ, Г-6-ФДГ и АДГ.

Глутаматдегидрогеназная реакция занимает особое положение в метаболизме клеток. Она участвует не только в образовании аммиака, но и контролирует катаболизм аминокислот, сопрягая его с энергетическим метаболизмом. Выгоды от окисления глутамата очевидны, поскольку образующийся в этой реакции α -кетоглутарат является субстратом цикла Кребса. Нам представляется, что характер сдвигов активности ГДГ в нейронах коры (у резистентных к судорогам особей—повышение, у чувствительных—снижение) является не случайным, а отражает долю участия аминокислот в окислительном метаболизме клеток мозга животных с различной степенью чувствительности к эпилептогену. Существенно также, что активность ГДГ нейронов РК- и СЧК-мышей была выше, а в группе ЧК-особей—ниже уровня контроля. В нейроглии названных групп животных активность ГДГ, как правило, превосходила контрольные величины. Вместе с тем, нами было показано, что по мере усиления судорог в более позднем периоде «раскачки» активность данного фермента значительно снижалась в обоих видах клеток коры [2]. Эти результаты позволяют высказать предположение, что клетки нейроглии более резистентны к действию эпилептогена, чем нейроны.

Сдвиги активности Г-6-ФДГ также оказались разнонаправленными: у РК-мышей активность фермента была ниже, а у ЧК-особей—выше соответствующих контрольных величин. Изменения активности АДГ (имеется в виду ее Н-форма) в мозгу сопоставляемых групп мышей оказались аналогичными сдвигам активности Г-6-ФДГ и противоположными в случае ГДГ. Асимметричность сдвигов активности Г-6-ФДГ и АДГ-Н относительно значений ГДГ наводит на мысль о существовании обратной корреляции между показателями активности названных ферментов мозга животных с различной чувствительностью к эпилептогену.

Г-6-ФДГ является ферментом прямого пути окисления глюкозы, который в общем балансе энергетического обмена в клетках выполняет второстепенную роль, однако в условиях повышенных нагрузок значение этого пути метаболизма глюкозы может существенно возрастать [5, 6]. Что касается АДГ-Н, то данный изофермент сдвигает лактатдегидрогеназную реакцию в сторону образования пирувата [7] и таким путем интенсифицирует процесс аэробного окисления углеводов. Следовательно, функциональное значение обоих ферментов заключается в усилении катаболизма углеводов.

Таким образом, проведенные исследования показали наличие связи между чувствительностью животных к судорожному агенту и спецификой окислительного метаболизма. Мыши, в мозгу которых в ответ на дейст-

ние эпилептогена активировались ферменты окисления углеводов, характеризовались высокой судорожной готовностью. И, напротив, особи, клетки мозга которых в указанных условиях переключались на окисление аминокислот, оказались резистентными или же более устойчивыми к судорожному агенту. Понимая всю сложность проблемы противосудорожной устойчивости мозга, все же необходимо подчеркнуть, что обнаруженные нами индивидуальные различия окислительных реакций при эпилептогенезе не случайны, а обусловлены действием антиэпилептических механизмов клеток мозга.

Данные настоящего исследования, на наш взгляд, могут иметь определенное значение в плане изучения патогенеза судорожного синдрома и разработки принципов метаболической терапии.

PECULIARITIES OF BRAIN OXIDATIVE METABOLISM IN MICE WITH DIFFERENT SENSIBILITY TO CORAZOL TREATMENT

MOISEEV I. N.

Medical School, Odessa

Dehydrogenase activity was measured by cytophotometrical method: glutamate (GDH), succinate (SDH), malate (MDH), glucose-6-phosphate (G-6-PhDH), H- and M-forms of lactate dehydrogenase (LDM) and NADH-tetrazol-reductase of neurons and neuroglia of sensory-motor zone of brain cortex in mice subjected to corazol treatment—intra-abdominal corazol injections (30 mg/kg b. w., 14 days running). Three groups of animals have been studied: 1-st group was composed of mice resistant to epileptogen, 2-nd and 3-rd— with moderate and high sensibility to it respectively.

Data obtained indicate that in mice resistant to and with moderate sensibility to corazol the activity of enzymes involved in amino acid oxidation processes increases while that of the enzymes of carbohydrates oxidation decreases in brain cells.

ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеев И. Н., Шандра А. А., Годлевский А. С. Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 97, № 4, с. 418—420, 1984.
2. Крыжановский Г. Н., Моисеев И. Н., Шандра А. А., Макулькин Р. Ф., Годлевский А. С. Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 101, № 1, с. 13—15, 1986.
3. Лойла Э., Госсрау Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы, М., Мир, 1982.
4. Gerebtzoff M. A. Compt. rend. Soc. biol., v. 160, № 6, p. 1323—1325, 1966.
5. Хачатрян Г. С. V Всесоюз. конф. по нейрохимии, тезисы докл., с. 77—79, Тбилиси, 1968.
6. Хачатрян Г. С. Биохимия головного мозга при нормальных физиологических условиях. Гексомонофосфатный шунт в мозгу. Ереван, Айастан, 1967.
7. Брумберг В. А., Певзнер Л. Э. Нейрохимия изоферментов. Л., Наука, 1975.

Поступила 13. I 1988