



УДК 612.822.1

ВЛИЯНИЕ ПИРАМЕМА НА МЕТАБОЛИЗМ ЯДЕРНЫХ БЕЛКОВ НЕЙРОНОВ И ГЛИОЦИТОВ НЕКОТОРЫХ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ В НОРМЕ И ПРИ ЛИШЕНИИ ПАРАДОКСАЛЬНОЙ ФАЗЫ СНА

КЛЕНИКОВА В. А., ГЛУЩЕНКО Т. С., ТЕНЧЕВА Ц.

Институт физиологии им. И. П. Павлова АН СССР, Ленинград

В последнее время в клинической и экспериментальной практике находят применение структурные аналоги и производные ГАМК различного строения. Один из таких аналогов—ноотропный препарат пирамам (международное название пирацетам), относящийся по последней классификации психотропных средств к атипичным психостимуляторам, влияет на функции ЦНС, действуя на разные звенья синаптической передачи нервного возбуждения, способствуя повышению устойчивости условных рефлексов, облегчению обучения и запоминания, удлинняя период бодрствования и уменьшая потребность в сне [1, 2]. В то же время известно, что избирательное лишение парадоксальной фазы сна (ПФС), по электрофизиологическим данным, приводит к увеличению возбудимости нейронов [3], вызывает амнезирующий эффект на долговременную память, на сохранение полученной информации [4].

По экспериментальным данным, пластические репаративные процессы в нейронах и нейроглии в течение сна тесно связаны прежде всего с метаболизмом РНК и белков [3]. Нарушение же цикла бодрствования—сон у крыс, в частности лишение их ПФС, приводило к сдвигам метаболизма РНК и белков в нейронах и глиоцитах стволовой части мозга [3, 5]. Было показано, что клеточные структуры дорзального ядра шва (ДЯШ) имеют прямое отношение к организации сна [5]. При этом следует отметить, что с помощью анализа вызванной нейронной активности были выявлены связи этого ядра с зоной СА₃ гиппокампа [6].

В системе *in vitro* пирамам повышал скорость включения меченых предшественников в РНК и белки в клеточные структуры коры больших полушарий [7]. Ранее было показано, что этот препарат при оральном введении увеличивает синтез ядерных РНК и белков в головном мозгу крыс *in vitro* [10].

В связи с вышеизложенным представляло интерес выяснить влияние пирамема на метаболизм белков разных отделов головного мозга на клеточном уровне в норме и в условиях лишения ПФС. Объектами исследования были ДЯШ, синее пятно (СП) и зона CA_3 гиппокампа.

Опыты были поставлены на взрослых крысах-самцах линии *Wistar* массой 180—200 г. Пирамем вводили по ранее апробированной схеме [7]. Исследовали 4 группы животных: 1) крысы, лишённые ПФС в течение 24 ч по методу Youvet; 2) крысы, которым орально вводили пирамем, растворённый в дистиллированной воде в дозе 100 мг/кг три раза в течение 24 ч; 3) контрольная группа крыс, которым вводили физиологический раствор в том же объёме, что и пирамем, и содержали в клетках в стандартных условиях; 4) крысы, получавшие пирамем по той же схеме, что и вторая группа, на фоне лишения ПФС в течение 24 ч. Для определения интенсивности белкового синтеза всем крысам за 1 ч до окончания эксперимента внутривентриально вводили $DL-^3H$ -фенилаланин (У. А. 31,3 Ки/мМоль, В/О «Изотоп») в дозе 10 мКи/г. Головной мозг после быстрой декапитации фиксировали в охлажденной жидкости Карнуа и подвергали общепринятой гистологической обработке [15]. Каждая группа состояла из 4—5 животных. Методами количественной цитофотометрии и автордиографии в параллельных срезах исследованных отделов головного мозга определяли содержание суммарных белков и интенсивность включения метки в них в расчете на одно ядро нейрона и глиоцита. Детали использованных методов описаны ранее [10, 15]. Средние арифметические величины находили по данным фотометрии или подсчета зерен серебра от 60—100 клеток по 20—25 клеток от каждого животного. Весь цифровой материал обрабатывали статистически по непараметрическому критерию Розенбаума Q [11].

Полученные результаты представлены на рисунке. Введение пирамема по сравнению с контрольной группой животных приводило к активированию включения меченой аминокислоты в ядерные белки нейронов ДЯШ, но в глиоцитах ДЯШ достоверных изменений не обнаружено. В другом ядре ствола мозга—СП, так же как в зоне CA_3 гиппокампа, при введении пирамема в условиях наших экспериментов по сравнению с контролем достоверных изменений в интенсивности включения метки не выявлено. Количество белков увеличивалось в ядрах нейронов и глиоцитов ДЯШ и в глиоцитах СП.

24-часовое избирательное лишение ПФС по сравнению с контролем активировало белковый метаболизм мозга, что подтверждается данными по скорости включения метки в белки и по содержанию суммарных белков в ядрах нейронов и глиоцитов ДЯШ [9]. В зоне CA_3 гиппокампа отмечали повышение интенсивности включения меченой аминокислоты только в ядерные белки нейронов без каких-либо достоверных сдвигов в глиоцитах и клеточных структурах СП. Содержание суммарных белков в ядрах нейронов и глиоцитов зоны CA_3 гиппокампа и СП при этом не изменялось.

По сравнению с животными, находящимися в состоянии относительного физиологического покоя, введение пирамема крысам, подвергавшимся 24-часовому избирательному лишению ПФС, сопровождалось более значительным увеличением скорости включения меченой аминокислоты в ядерные белки нейронов ДЯШ без изменений в глиоцитах, при этом и содержание суммарных белков увеличивалось в нейронах ДЯШ. Анало-

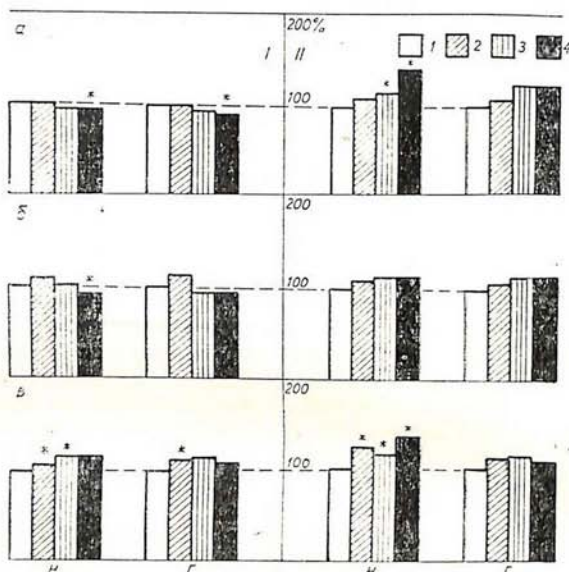


Рис. Влияние пирамема на содержание (I) и интенсивность включения $[^3\text{H}]$ фенилаланина (II) в ядерные белки нейронов (н) и глиоцитов (г) гиппокампа (а), синего пятна (б) и дорзального ядра шва (в) на фоне 24 ч лишения парадоксальной фазы сна. По оси ординат—изменения в % по отношению к контролю, принятому за 100%; 1—контроль, 2—пирамема, 3—лишение ПФС, 4—пирамема+лишение ПФС

гичное повышение интенсивности включения меченой аминокислоты отмечено в ядрах нейронов зоны СА₃ гиппокампа, но оно наблюдалось на фоне незначительного, но достоверного снижения содержания суммарных белков в ядрах нейронов и глиоцитов. В СП выявлено достоверное снижение содержания суммарных белков в ядрах нейронов без каких-либо изменений в глиоцитах; сдвиги интенсивности включения меченой аминокислоты отсутствовали. Выявленное снижение содержания суммарных ядерных белков в нейронах и глиоцитах гиппокампа и нейронах СП позволяет предполагать более высокую скорость распада белков по сравнению со скоростью их синтеза.

Таким образом, по полученным данным, в неодинаковых по своей морфофункциональной организации нейронах выявлен метаболический ответ на разные фазы сна и на нейрофармакологическое воздействие, что согласуется с данными литературы [3, 12].

Высокая реактивность ядра, его белковый синтез обеспечивает основное течение метаболических процессов всей клетки [13].

Причины функционально обусловленных изменений содержания нуклеиновых кислот и белков в нейронах неоднократно обсуждались [14]. Колебания уровня содержания макромолекул могут быть связаны с изменениями скорости их синтеза и распада, транспортом внутри клетки.

По данным Демина и соавт. [3, 14], при нарушениях сна происходит биохимическая модификация мембранных структур в ткани разных отделов головного мозга.

Таким образом, у контрольных животных пирамем при использованной схеме введения активировал белковый метаболизм ДЯШ. Объяснить такое избирательное действие пирамема на данную структуру пока трудно, требуются дальнейшие экспериментальные исследования в динамике.

Изменения белкового метаболизма при 24-часовом избирательном лишении ПФС подтверждают данные, полученные ранее, и свидетельствуют о прямом участии ДЯШ в организации цикла бодрствование—сон и метаболической связи этого ядра с зоной СА₃ гиппокампа [5, 15].

Введение пирамема на фоне 24-часового лишения ПФС приводило к более значительному активированию белкового метаболизма в ДЯШ и гиппокампе по сравнению с действием препарата на контрольных животных. Это указывает на различные метаболические эффекты пирамема на белковый метаболизм в разных структурах мозга и в различных физиологических условиях—нормы и депривации сна. Возможно, что уже в таких дозах пирамем переводит всю НС на более высокий уровень функционирования [1], способствуя восстановлению метаболизма всего мозга, измененного нарушением нормального цикла бодрствование—сон.

EFFECTS OF PYRAMEM ON METABOLISM OF NUCLEAR PROTEINS OF THE NEURONS AND GLYOCYTES IN SOME BRAIN STRUCTURES OF NORMAL AND REM-SLEEP DEPRIVATED RATS

KLENIKOVA V. A., GLUSHCHENKO T. S., TENCHEVA Z.

I. P. Pavlov Institute of Physiology USSR Acad. Sci., Leningrad

By means of autoradiography and double wave-length cytophotometry it was revealed that pyramem activated protein metabolism only in n. raphe dorsalis (NRD)-neurons. The incorporation of labelled phenylalanine in the proteins and the content of the total protein were increased in the neuronal and glial nuclei of NRD in the case of 24 h sleep deprivation in comparison with the control rats. Administration

of pyramem to 24 h REM-sleep deprived rats led to more effective incorporation of the label into nuclear proteins of NRD-neurons without changes in the glial cells, content of the total protein was increased in NRD-neurons. The same increase of intensity of incorporation of the label takes place in the hippocampal neurons nuclei. Factors that mediate the effect of pyramem on the neuronal membranes are discussed.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лаврецкая Э. Ф. Фармакологическая регуляция психических процессов (отв. ред. А. А. Пирузян), М., Наука, 1985.
2. Машковский М. Д., Нощина Л. Ф., Полежаева Н. С., Арутюнян Г. С., Зайцева К. А., Медведев Б. А. Хим.-фармацевт. журн., т. 11, № 8, с. 132—138, 1977.
3. Демин Н. Н., Котан А. Б., Моисеева Н. И. Нейрофизиология и нейрохимия сна, Л., Наука, 1978.
4. Fishbein W., Gutwein B. M. Behav. Biol., v. 19, № 4, p. 425—464, 1977.
5. Панов А. Н., Маликов У. М. Цитология, т. 23, № 12, с. 1381—1385, 1981.
6. Чиковани Т. А., Гловели Т. Б. Материалы II конф. молодых физиологов Закавказья, Ереван, с. 233—237, 1981.
7. Tuneva C., Tencheva Z. Science, v. 32, № 2, p. 261—264, 1979.
8. Tencheva Z., Tuneva C., Tyutyulkova N. Comp. rond. de l'Acad. Bulgdes Sci., v. 32, № 6, p. 817—820, 1979.
9. Кленникова В. А., Глущенко Т. С. Тезисы симпозиума «Функция нейроглии», Тбилиси, с. 70, 1984.
10. Грачева Н. Д. Авторадиография (отв. ред. А. Н. Живкин), Л., Наука, 1968.
11. Sidak Z. Y., Vondrocek S. Applie. math., v. 2, № 3, p. 41—48, 1957.
12. Ротенберг В. С. Адаптивная функция сна, причины и проявление ее нарушения (отв. ред. М. Г. Айрапетянц), М., Наука, 1982.
13. Бродский В. Я. Трофика клетки (отв. ред. А. Н. Беловерский), М., Наука, 1966.
14. Демин Н. Н. Нейрохимия, т. 1, № 1, с. 20—27, 1982.
15. Кленникова В. А., Глущенко Т. С., Тенчева Ц. Физиол. журн. СССР, т. 68, № 1, с. 9—11, 1982.

Поступила 20. III 1987