

7. Румянцев С. Н., Перкус Л. В. ЖМЭИ, 1972, 11, с. 69.
8. Румянцев С. Н., Перкус Л. В., Бобракова Л. В. Тезисы докл. конф.: Использование лабораторных животных в разработке, производстве и контроле биологических медицинских препаратов. М., 1976, с. 230.
9. Юдицкая Н. М., Савченко Т. А., Литинский Ю. И., Головинова М. А. ЖМЭИ, 1984, 4, с. 37.

УДК 616.133.33

С. А. МИРЗОЯН, Э. С. СЕКОЯН, Э. А. МАРКАРЯН

## ИЗМЕНЕНИЯ АДЕНИННУКЛЕОТИДНОГО ФОНДА МОЗГОВОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ ОККЛЮЗИИ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ МОЗГА И ВВЕДЕНИЯ МОНОАМИНОВ

Показаны определенная чувствительность эндогенных аденинсодержащих соединений и количественные сдвиги в условиях воздействия моноаминов, сложная перестройка адениннуклеотидного фонда в условиях развивающегося спазма сосудов и циркуляторной гипоксии, ведущая к распаду адениновых макроэргических фосфатов, сдвигам в содержании АМФ, накоплению ц-АМФ, аденозина и аденина.

Исходя из позиций нейрохимической концепции о способности низкомолекулярных соединений, образующихся в мозге, участвовать в регуляции мозгового кровообращения [3], а также данных последних лет, свидетельствующих о внутрисинаптической функции эндогенных аденинсодержащих соединений [15], были продолжены исследования по изучению роли адениновых нуклеотидов (АН) и нуклеозидов (Н) в регуляции мозгового кровообращения.

Обнаружение системы пуриновых рецепторов в нейромедиаторных синапсах [11], а также изучение механизмов участия эндогенных адениновых соединений в процессах нейротрансмиссии позволяют рассматривать АН и Н в качестве модуляторов внутрисинаптических процессов [13].

В работе предпринята попытка проследить за реакцией адениннуклеотидной системы при циркуляторной гипоксии (ЦГ) и в условиях воздействия адренергических влияний на головной мозг.

### Материал и методы

Эксперименты проводились на беспородных белых крысах. Содержание АН и Н в гомогенатах мозговой ткани определяли методом хроматографического разделения их на пластинах силуфол УФ-254 с последующим сканированием хроматограмм сканирующим устройством флуоресцентного спектрофотометра МР-2А фирмы «Hitachi» (Япония) [2]. После декапитации головной мозг выделяли и гомогенизировали

в холодных условиях при добавлении раствора перхлорной кислоты, белки осаждали центрифугированием 1500 об/мин, 2°C, 15 мин. Для разделения АН использовали систему диоксан—аммиак—вода, для Н—бутанол—ацетон—аммиак. В качестве стандартных препаратов были использованы: аденозин-5-трифосфорная кислота динатриевая соль (Sigma), аденозин-5-дифосфорная кислота динатриевая соль (Reanal), аденозин-5-монофосфорная кислота натриевая соль (Reanal), аденозин (Sigma), аденин (Sigma), аденозин-3,5-циклофосфорная кислота натриевая соль (Reanal).

### Результаты и обсуждение

Через 30 мин после односторонней полной перевязки сонной артерии в мозговой ткани наблюдались сдвиги в содержании АН, ц-АМФ и Н по сравнению с интактными животными. Уменьшение количества высокоэнергетических нуклеотидных соединений—АТФ на 6,8%, АДФ

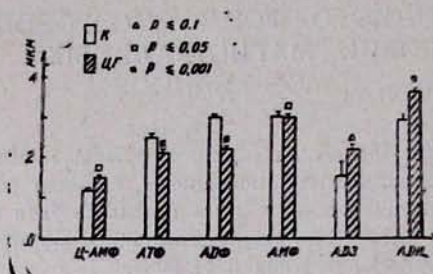


Рис. 1. Количественные сдвиги эндогенных АН и Н в мозговой ткани в условиях циркуляторной гипоксии. Латентный период 30 минут.

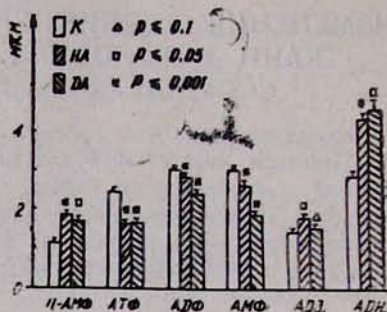


Рис. 2. Количественные сдвиги АН и Н в мозговой ткани при в/в введении НА и ДА в дозе 50 мкг/кг.

на 19,8% свидетельствует на нарушении процессов окислительного и субстратного фосфорилирования, обусловленного определенным дефицитом кислорода и субстратов окисления в условиях ЦГ (рис. 1). Наблюдаемое при этом увеличение содержания ц-АМФ на 23,4% обусловлено понижением активности фосфодиэстеразы при ишемии мозга, а не активацией аденилатциклазы [6] и может быть направлено на регуляцию нарушенного мозгового кровообращения благодаря вазодилаторному действию ц-АМФ [7]. Относительно постоянное количество АМФ может быть объяснено как повторной утилизацией, так и дефосфорилированием ее 5-нуклеотидазой, активность которой в мозговой ткани обычно повышается в условиях дефицита АТФ [1].

В условиях ЦГ мы наблюдали также увеличение содержания аденозина в мозговой ткани на 61,4%, источниками которого в пуриновом обмене могут служить АМФ, АТФ и ц-АМФ. Это увеличение, очевидно, является существенным звеном в комплексе механизмов, направленных на регуляцию нарушенного мозгового кровообращения, поскольку аденозин, возбуждая  $A_2$ -рецепторы, активирует аденилатциклазу, стимулирует образование ц-АМФ в пресинаптических мембранах [18] и через нее регулирует освобождение транмиттеров, вы-

полняя функции нейромодулятора. Аденозин является регулятором мозгового кровообращения, действуя как посредник между постсинаптической поверхностью и пресинаптическим окончанием [14]. Местная аппликация аденозина в мозге вызывает расширение пилальных сосудов [9]. Кроме того, в условиях дефицита АТФ и включения запасных путей синтеза пуриновых нуклеотидов значительно возрастает активность аденозинкиназы [8], непосредственно фосфорилирующей аденозин в мозговой ткани, что показано рядом авторов в экспериментах с использованием меченого  $^{14}\text{C}$  аденозина [10].

Наблюдающееся увеличение содержания аденина на 27,4% в мозговой ткани в условиях ЦГ может быть следствием активации аденинрибозилтрансферазы и направлено, с одной стороны, на ресинтез АТФ [5], с другой—на включение аденина в процессы дыхания, учитывая электронно-донорные свойства аденина и способность его к взаимодействию с никотинамидом в структуре НАД, изоаллоксазиновой частью в молекуле ФАД и пиррольными кольцами гема в цитохроме С [4], а также развивающийся при гипоксии мозга феномен «гипоксического парадокса» [17].

В серии экспериментов с внутрибрюшинным введением норадреналина НА и дофамина ДА в дозе 50 мкг/кг наблюдалось уменьшение суммы высокоэнергетических нуклеотидных соединений на 18,6% при воздействии НА и на 27,9% при воздействии ДА, что свидетельствует о нарушении процессов окислительного и субстратного фосфорилирования при развивающемся спазме сосудов (рис. 2). Значительное увеличение содержания ц-АМФ в мозговой ткани на 46,9 и 36,1% при введении соответственно НА и ДА, очевидно, можно объяснить, наряду с понижением активности фосфодиэстеразы, активацией также и аденилатциклазы.

Вместе с тем наблюдалось увеличение содержания аденозина на 26,1 и на 30% в условиях воздействия НА и ДА соответственно в сочетании с одновременным увеличением аденина на 60%, что свидетельствует о прямом переходе аденозина в аденин, катализируемом аденинрибозилтрансферазой.

В следующей серии экспериментов была предпринята попытка проследить за реакцией эндогенных адениновых соединений в условиях развивающегося спазма сосудов в сочетании с осмотическим «открытием» гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) по методу Rapoport в модификации Пикарда [16]. Наблюдаемое суммарное уменьшение адениновых макроэргов существенно не отличалось от аналогичной картины, развивающейся в головном мозге в условиях воздействия НА и ДА при сохранной целостности ГЭБ. Со стороны ц-АМФ существенного накопления не наблюдалось как под воздействием НА, так и ДА. В отношении аденозина полученные результаты противоречивы, что, видимо можно объяснить поломкой механизмов транспорта аденозина через ГЭБ [12]. При этом содержание аденина было стабильно высоким в условиях воздействия моноаминов как при целостности ГЭБ, так и его прорыва.

Таким образом, выявлена определенная чувствительность эндогенных АН и Н к воздействию моноаминов, установлены количественные сдвиги адениновых соединений при воздействии НА и ДА, обнаружена сложная перестройка в адениннуклеотидной системе в условиях развивающегося спазма сосудов и ЦГ, сопровождающаяся распадом макроэргических аденинфосфорилированных соединений, накоплением ц-АМФ, аденина и аденозина.

Кафедра фармакологии  
Ереванского медицинского института

Поступила 28/XII 1987 г.

Ս. Հ. ՄԻՐԶՅԱՆ, Է. Ս. ՍԵԿՅԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐԻԱՆ

ԱԴԵՆԻՆԵՆՈՒԿԼԵՈՏԻԴԱՅԻՆ ՖՈՆԻԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԳԼԽՈՒՂԵՂԱՅԻՆ  
ՀՅՈՒՍՎԱԾՔՈՒՄ ՈՒՂԵՂԻ ՄԱԳԻՍՏՐԱԼ ԱՆՈՔՆԵՐԻ ԽՅԱՆՄԱՆ ԵՎ  
ՄՈՆՈԱՄԻՆՆԵՐԻ ՆԵՐՄՈՒՄԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ուսումնասիրված են էնդոգեն ադենին պարունակող նուկլեոտիդների և նուկլեոզիդների զգայունությունը մոնոամինների ներազդման հանդեպ և ցիրկուլյատոր հիպոքսիայի պայմաններում:

Ի հայտ են բերված էնդոգեն ադենին պարունակող միացությունների քանակական տեղաշարժերը նորադրենալինի և դոֆամինի ազդեցության ներքո, ադենինֆոսֆորիլացված մակրոէրգիկ միացությունների տրոհմամբ, ց-ԱՄՖ-ի ադենոզինի և ադենինի կուտակմամբ ուղեկցվող ադենիննուկլեոտիդային համակարգում տեղի ունեցող բարձր վերակառուցումը անոթների զարգացող սպազմի և ցիրկուլյատոր հիպոքսիայի պայմաններում:

S. A. MIRZOYAN, E. S. SEKOYAN, E. A. MARKARIAN

CHANGES OF ADENINE NUCLEOTIDE FUND IN THE BRAIN TISSUE  
IN CONDITIONS OF THE BRAIN MAGISTRAL VESSELS  
OCCLUSION AND MONOAMINES INJECTION

A definite sensibility of endogenous adenine-containing compounds and quantitative shifts are shown in conditions of monoamines influence.

A complicated reconstruction of adenine nucleotide fund in developing circulatory hypoxia is revealed which results in decay of adenine macroergic phosphates, shifts in AMP content, accumulation of c-AMP, adenosine and adenine.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Дмитренко Н. П. Укр. биохим. журн., 1981, 1, с. 114.
2. Зарубина И. В., Криворучко Б. И. Укр. биохим. журн., 1982, 54, 4, с. 437.
3. Мирзоян С. А. Фармакол. и токсикол., 1983, 4, с. 5.
4. Скулачев В. П., Козлов И. Л. Протонные аденозинтрифосфатазы. М., 1977.
5. Хватова В. М., Варыпаева И. С., Миронова Г. В. и др. В кн.: Вопр. нейрохимии. Л., 1977, с. 101.

6. Чиквадзе В. Н., Мелитаури Н. Н. В кн.: Ишемия головного мозга. Тбилиси, 1976, с. 37.
7. Adelstein R. S., Hathaway D. P. *Am. J. Cardiol.*, 1979, 44, 5, p. 783.
8. Arch J. R. S., Newsholme E. A. *Essay Biochem.*, 1978, 14, p. 82.
9. Berne R., Belardelli L., Winn H., Rubio R. In: *International Symposium on Protection of Tissues against Hypoxia*. Amsterdam, 1982, p. 105.
10. Berne R. M., Rubio R., Gurnish R. R. *Circulat. Res.*, 1974, 35, p. 252.
11. Burnstock G. *Cell Membrane Receptors for Drugs and Hormones*. Eds. R. W. Straub, L. Bolis. New York, 1978, p. 107.
12. Cornford E. M., Oldendorf W. H. *Biochem. Biophys. Acta.*, 1975, 394, p. 211.
13. Hollins C., Stone T. W. *Brit. J. Pharmacol.*, 1980, 69, p. 107.
14. Israel M., Lesbats B., Manaranche R. et al. *J. Neurochem.*, 1980, 34, p. 923.
15. Phillis J. W., Wu P. H. *Progr. Neurobiol.*, 1981, 16, p. 187.
16. Rapoport S. I., Hart M., Klatzo I. *Am. J. Physiol.*, 1972, 223, p. 323.
17. Siesjo B. K., Nordstrom C. H., Rehneron S. In: *Tissue hypoxia and ischemia*. Ed M. Reivich, R. Coburn, J. Lahiri et al. New York, 1977, p. 211.
18. Van Calker D., Muller M., Hamprecht B. *J. Neurochem.*, 1979, 33, p. 999.

УДК 612.397.8.015.3 : 577.1

Л. В. МХИТАРЯН, М. И. АГАДЖАНОВ, В. Г. МХИТАРЯН

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦИКЛА КРЕБСА В УСЛОВИЯХ ИЗБЫТОЧНОЙ ЛИПИДНОЙ ПЕРОКСИДАЦИИ

Изучена активность некоторых ферментов цикла Кребса, АТФ-азы и содержание АТФ в условиях избыточной липидной пероксидации, а также на фоне введения  $\alpha$ -токоферола в гомогенатах и митохондриях головного мозга белых крыс.

Установлены разнонаправленные изменения в активности изученных ферментов с преимущественным их ингибированием, особенно в митохондриях, и снижение содержания АТФ. Введение  $\alpha$ -токоферола в определенной степени приводит к коррекции изученных параметров.

Учитывая исключительно важную роль цикла Кребса в жизнедеятельности организма и ссылаясь на литературные данные относительно активности его ферментов в головном мозге, весьма изменчивой под влиянием различных факторов среды [4, 5, 22], была поставлена задача изучить в условиях избыточной липидной пероксидации, вызванной введением хлоропрена и ненасыщенных жирных кислот (НЖК) [1, 8], активность основных ферментов цикла Кребса, а также выявить возможность их коррекции с помощью антиоксиданта  $\alpha$ -токоферола ( $\alpha$ -ТФ). Предстояло определить активность цитратсинтазы (ЦС), пируват-,  $\alpha$ -кетоглутарат- и малатдегидрогеназ (ПДГ,  $\alpha$ -КДГ и МДГ), содержание АТФ, активность АТФ-азы.

### Материал и методы

Опыты ставили на белых крысах-самцах массой 150—200 г. Хлоропрен вводили внутривентрально в количестве 600  $\mu\text{кмоль}$  ежедневно в течение 7, 15 и 30 дней. Из НЖК использовали олеиновую и линоленовую кислоты (ОК, ЛК) с содержанием перекисного кислорода около 200  $\mu\text{кмоль/g}$  кислоты. Кислоты вводили ежедневно внутривентрально