

Маргарете ОТТЕР, Тойво ХИИРИКУС

ВЛИЯНИЕ ПОЛИПЕПТИДНОГО ПРЕПАРАТА НАЯКСИНА НА ЦЕНТРАЛЬНЫЕ МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ МОЗГА

В последние годы увеличивается число как природных, так и синтетических фармакологически активных препаратов и гормонов с пептидной структурой и расширяется изучение биохимической основы их действия (Клуша и др., 1979; Bisette и др., 1978). Природным полипептидом является препарат наяксин, изготовленный экспериментальной исследовательской лабораторией Таллинского химфармзавода из нейротоксической фракции яда среднеазиатской кобры. Полипептидная цепь наяксина состоит из 16 остатков аминокислот. В ходе экспериментального исследования наяксина, проведенного на кафедре Тартуского государственного университета, выяснилось, что препарат имеет болеутоляющий, нейролептический, противосудорожный, гипотензивный и некоторые другие эффекты (Раявэ, Котть, 1974; Раявэ, 1973). Совокупность данных о том, что наяксин при внутривенном введении вызывает анальгезию, предупреждает судороги, косвенно доказывает способность полипептида или его частей проходить через гематоэнцефалический барьер и давать центральные эффекты. Многообразие эффектов наяксина указывает на его действие через многие рецепторы центральной нервной системы (возможно опиатные, серотонинергические, катехоламинергические и др.). В пользу этого говорит синергический эффект от его совместного с аминазином введения и антагонизм к действию фенамина на моторику, ориентировочные и эмоциональные реакции, а также противосудорожное действие при ареколиновых и никотиновых судорогах (Раявэ, Котть, 1974; Раявэ, 1973).

Целью настоящей работы было изучить действие наяксина как природного полипептидного препарата на катехоламинергические и серотонинергические системы мозга лабораторных животных для уточнения биологической основы фармакологических эффектов.

Экспериментальная часть

Опыты проводили на кроликах (массой тела 2,5—3 кг) и белых крысах (200 г), разделенных на группы по 8 животных в каждой группе. Наяксин вводили кроликам однократно и повторно 1 раз в день в течение 8 дней (доза 0,2 мг/кг). Через час после введения наяксина животных умерщвляли и определяли содержание дофамина (ДА), норадреналина (НА) и главного метаболита дофамина — гомованилиновой кислоты (ГВК) в коре головного мозга (ГМ), гипоталамусе (Г) и четверохолмии (ЧХ) с помощью флуоресцентного спектрофотометра МПФ-2А фирмы «Hitachi». Белым крысам вводили наяксин однократно (дозы 0,25 и 0,75 мг/кг) внутривенно за 1 ч до декапитации животных. В переднем (ПМ) (стриатум, гиппокамп, миндалина и часть коры) и

межуточном (ММ) мозге (гипоталамус, таламус, четверохолмие) определяли катехоламины (ДА, НА, ГВК) и индоламины — серотонин (5-ОТ) и его главный метаболит 5-оксииндолуксусную кислоту (5-ОИУК) спектрофлуоресцентными методами (Оттер, 1978; Shellenberger, Gordon, 1971).

В качестве контроля служили равные группы подопытных животных, которым вместо наяксина вводили физиологический раствор. Данные экспериментов подвергали статистической обработке с использованием *t*-теста Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Из табл. 1 и 2 видно, что как у кроликов, так и у белых крыс наяксин влияет на обмен и содержание моноаминов. При однократном и длительном внутривенном введении наяксин подавляет обмен ДА в коре головного мозга кролика (понижение ГВК) и ускоряет его в гипоталамусе и четверохолмии, о чем свидетельствует повышение содержания ГВК. Аналогичные тенденции проявляются и при введении наяксина крысам (соответственно в ПМ — понижение, в ММ — повышение). При длительном введении препарата кроликам явно наблюдается развитие толерантности к нему дофаминовых рецепторов гипоталамуса, т. к. в этом случае его действие уже не вызывает повышения ДА и ГВК, что имело место при однократном введении, а их уровень даже ниже контрольного в Г и ГМ. С уровнем НА дело обстоит иначе, а именно однократное введение наяксина уменьшает его содержание, а длительное увеличивает по отношению к контрольному уровню. Это согласуется с гипотезой развития толерантности ДА-рецепторов, а именно повышение содержания указывает на отклонения катехоламинергического баланса не в сторону ГВК, а в сторону НА.

Внутрибрюшинное введение препарата белым крысам в зависимости от дозы повышает содержание катехоламинов в изучаемых частях мозга, в то время как на количество метаболита дофамина ГВК оно существ-

Таблица 1

Влияние наяксина (0,2 мг/кг) на содержание катехоламинов ($M \pm m$) в коре головного мозга (ГМ), четверохолмии (ЧХ) и гипоталамусе (Г), мкг/г ткани мозга

Вещество	Число животных	Часть мозга	НА	ДА	ГВК
Контроль: физиологический раствор	8	ГМ	0,16±0,01	0,06±0,01	0,35±0,02
		ЧХ	0,20±0,01	0,07±0,01	0,24±0,02
		Г	0,38±0,04	0,18±0,01	0,96±0,10
		сумма	0,74±0,06	0,31±0,03	1,55±0,14
Наяксин однократно	8	ГМ	0,14±0,01	0,06±0,01	0,12±0,01
		ЧХ	0,14±0,01	0,09±0,01	0,38±0,03
		Г	0,33±0,03	0,24±0,02	1,13±0,10
		сумма	0,61±0,05	0,39±0,03	1,69±0,14
Наяксин в течение 8 дней	8	ГМ	0,20±0,01	0,10±0,01	0,29±0,02
		ЧХ	0,29±0,02*	0,11±0,01	0,44±0,03
		Г	0,78±0,04**	0,18±0,01	0,90±0,10
		сумма	1,27±0,08	0,39±0,03	1,63±0,15

Примечание. Различия статистически достоверно по отношению к контролю при * $P \leq 0,05$; ** $P \leq 0,01$.

Влияние наясина на содержание катехол- и индоламинов ($M \pm m$) в переднем (ПМ) и промежуточном (ММ) мозге белых крыс, мкг/г ткани мозга

Вещество	Число животных	Часть мозга	НА	ДА	ГВК	ДА+ГВК	5-ОТ	5-ОИУК	5-ОТ+5-ОИУК
Контроль: физиологический раствор	24	ПМ	$0,33 \pm 0,03$	$1,14 \pm 0,09$	$0,22 \pm 0,02$		$0,58 \pm 0,05$	$0,49 \pm 0,04$	
		ММ	$0,49 \pm 0,04$	$0,44 \pm 0,04$	$0,39 \pm 0,03$		$0,86 \pm 0,08$	$1,18 \pm 0,10$	
		сумма	$0,82 \pm 0,07$	$1,58 \pm 0,13$	$0,61 \pm 0,05$	1,44	$1,44 \pm 0,13$	$1,67 \pm 0,14$	3,11
Наясин 0,25 мг/кг	24	ПМ	$0,33 \pm 0,03$	$1,59 \pm 0,15$	$0,21 \pm 0,02$		$0,42 \pm 0,04$	$0,31 \pm 0,03^*$	
		ММ	$0,67 \pm 0,07$	$0,31 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,01^*$		$0,95 \pm 0,10$	$0,77 \pm 0,07^*$	
		сумма	$1,0 \pm 0,10$	$1,90 \pm 0,17$	$0,35 \pm 0,03^*$	2,25	$1,37 \pm 0,14$	$1,08 \pm 0,10$	2,45*
Наясин 0,75 мг/кг	24	ПМ	$0,36 \pm 0,03$	$1,70 \pm 0,15^*$	$0,31 \pm 0,03^*$		$0,42 \pm 0,04$	$0,48 \pm 0,04$	
		ММ	$0,95 \pm 0,10^*$	$0,49 \pm 0,04$	$0,30 \pm 0,03$		$0,88 \pm 0,08$	$1,01 \pm 0,09$	
		сумма	$1,31 \pm 0,13^*$	$2,19 \pm 0,19^*$	$0,61 \pm 0,06$	2,80	$1,30 \pm 0,12$	$1,49 \pm 0,13$	2,79

венно не влияет. Обмен серотонина у крыс значительно понижается, о чем говорит понижение как содержания 5-ОИУК в ПМ и ММ, так и 5-ОТ в ПМ.

Особенно заметно повышение уровня катехоламинов и понижение серотонина под действием нааяксина при условном суммировании содержания моноаминов и их метаболитов в ПМ и ММ. На основании вышесказанного можно заключить, что действие нааяксина совершается через изменение активности центральных моноаминергических механизмов.

Нейролептический эффект нааяксина, как и у настоящих нейролептиков (Алликметс и др., 1979), по-видимому, связан с блокадой дофаминергических рецепторов ЦНС, что по механизму обратной связи вызывает повышение синтеза и катаболизма ДА. Данные о поведенческих нейролептических действиях нааяксина хорошо согласуются с данными об изменении содержания ДА. Как и настоящие нейролептики, нааяксин, введенный однократно, блокирует дофаминергические рецепторы мозга, а вводимый в течение длительного времени, вызывает развитие толерантности дофаминовых рецепторов.

Хотя в литературе (Benesmana, Gascon, 1978) доказаны существование корреляции между появлениями анальгезии и повышенным оборотом всех изученных нами биогенных аминов (ДА, НА, 5-ОТ), большинство авторов связывает анальгетический эффект с оборотом серотонина (Мурахина, 1976; Gintzler, Tamir, 1978). В лаборатории К. С. Раевского доказано, что вещества, снижающие содержание серотонина в мозге, вызывают повышение болевого порога (Мурахина, 1976). Но некоторые авторы (Gintzler, Tamir, 1978) отводят серотонину роль регулятора антиноцицептивной активности наркотических анальгетических веществ, в том числе опытных пептидов. Не исключено, что и нааяксин, проявляя активность на уровне центральной нервной системы, участвует в модуляции антиноцицептивных реакций.

Из вышесказанного можно заключить, что главный фармакологический эффект (болеутоляющее действие нааяксина), по-видимому, основывается на изменениях обмена биогенных аминов, в частности серотонина, в центральной нервной системе. Нейролептические эффекты препарата, наоборот, больше связаны с блокадой дофаминовых рецепторов в мозге животных, о чем при однократном введении свидетельствует повышение содержания и катаболизма ДА, а при длительном — выработка толерантности дофаминовых рецепторов гипоталамуса к нааяксину.

ЛИТЕРАТУРА

- Алликметс Л. Х., Жарковский А. М., Оттер М. Я., Хинрикус Т. Х. Поведение толерантности дофамин- и серотонинергической систем при хроническом введении галоперидола и левомепромазина. — Ж. высш. нервной деятельности, 1979, 29, 6, 1067—1070.
- Клуша В. Е., Свирскис Ш. В., Муцениене Р. К., Германе С. К., Бриде Я. Л., Одынец Т. Г., Мышлякова Н. В. Центральные эффекты С-концевых фрагментов гастринна. — Хим.-фармацевт. ж., 1979, 9, 24—31.
- Мурахина Л. К. Влияние веществ, изменяющих содержание серотонина в мозге на анальгетический эффект промедола у крыс. — Фармакология и токсикология, 1976, 19, 31—35.
- Оттер М. Я. Определение серотонина и 5-оксиндолуксусной кислоты спектрофлуориметрическим микрометодом в разных биологических объектах. — Изв. АН ЭССР. Биол., 1978, 27, 125—131.
- Раявэ О., Котъ А. Э. О нейролептическом действии нааяксина. — В кн.: Вопросы фармакологии нейротропных средств. Рига, 1974, 87—89.
- Раявэ О. Л. О действии нааяксина на центральную нервную систему. — В кн.: Материалы совещания по актуальным проблемам нейрофармакологии. Тарту, 1973, 132—133.
- Benesmana, D., Gascon, A. L. Relationship between analgesia and turnover of brain biogenic amines. — Canad. J. of Physiol. and Pharmacol., 1978, 56, 721—730.

- Bisette, G., Nemeroff, C. B., Loosen, P. T., Breese, G. R., Burnett, G. B., Lipton, M. A., Brange, A. J. Modification of pentobarbital-induced sedation by natural and synthetic peptides. — *Neuropharmacology*, 1978, **17**, 228—237.
- Gintzler, A. R., Tamir, H. Interaction between morphine and serotonin binding protein. — *Brain Res.*, 1978, **149**, 519—524.
- Shellenberger, M. K., Gordon, J. H. A rapid, simplified procedure for simultaneous assay of norepinephrine, dopamine and 5-hydroxytryptamine from discrete brain areas. — *Anal. Biochem.*, 1971, **39**, 356—372.

Тартуский государственный
университет

Поступила в редакцию
14/VI 1983

Margareete OTTER, Toivo HINRIKUS

POLÜPEPTIIDPREPARAADI NAJAKSIINI TOIME KESKSETELE MONOAMIINERGILISTELE PROTSESSIDELE AJUS

Najaksiini süsteemsel manustamisel küülikutele ja valgetele rottidele suurenes katseloomade aju kesksete katehoolamiinergiliste ja vähenes serotoniinergiliste protsesside aktiivsus. Pärast najaksiini manustamist toimus dopamiinisalduse suurenemine ja serotoniinisalduse vähenemine ajus, millega kaasnes nende amiinide metabolismi samaaegne muutumine.

Najaksiini poolt esilekutsutud käitumuslike efektide võrdlemine monoamiinide sisalduse nihetega ajus lubab oletada, et preparaadi neuroleptiline toime on seotud dopamiinergiliste ja analgeetiline toime serotoniinergiliste protsesside muutustega ajus.

Margareete OTTER, Toivo HINRIKUS

EFFECT OF THE POLYPEPTIDE PREPARATION NAIAXIN ON THE CENTRAL MONOAMINERGIC SYSTEMS IN THE BRAIN

In experiments on rabbits and albino rats a systemic administration of Naiaxin increased the activity of the central catecholaminergic systems and decreased the activity of the serotonergic processes in the brain. After an administration of Naiaxin, an increase of dopamine and a diminishing of serotonin concentration in the brain was observed, accompanied by similar corresponding changes in the metabolism of those amine.

On the basis of the biochemical alterations and behavioral effects of Naiaxin it may be assumed that the neuroleptic syndrome of that preparation is connected with changes in the dopaminergic processes, and the analgetic effect — with the serotonergic processes in the brain.