

Н. Г. Сергиенко

О ВРЕМЕНИ СОХРАНЕНИЯ МЕДИАТОРОВ, ЛОКАЛЬНО ВВЕДЕННЫХ В ТКАНЬ МОЗГА

Ранее нами было показано [5], что однократное локальное введение медиаторов в ядра миндалевидного комплекса приводит к значительному и стабильному (в отдельных случаях — до 3 нед) изменению его функционального состояния. Было высказано предположение, что изменение возбудимости миндалевидного комплекса связано с «триггерными» эффектами, когда нейромедиаторы выполняют только пусковые или переключающие функции для отдельных нейронных цепей, и при этом осуществление эффекта не связано с длительным сохранением молекул медиатора в области введения. Для проверки данного предположения мы выполнили эксперименты, задачей которых явилось исследование времени сохранения серотонина, норадреналина и дофамина в точке введения.

Методика исследований

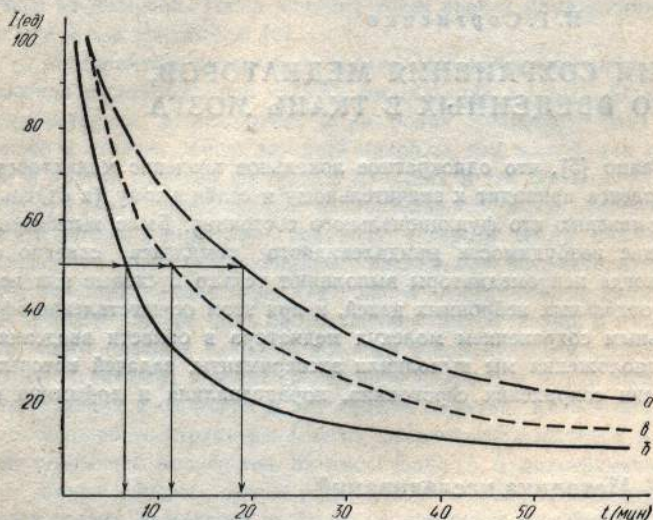
Эксперименты выполнены на кроликах породы шиншилла обоего пола массой 2,0—2,5 кг. Исследуемые вещества вводили в виде 1 % водных растворов (рН 7,4) в количестве 1 мкл в базальное ядро (AB) миндалевидного комплекса. Координаты AB определяли по атласу Фифковой и Маршалла [6]. В точке локализации кончика канюли выделяли участок ткани массой 10—15 мг, в котором измеряли количество медиатора по интенсивности люминесценции [7] или уровню радиоактивности (при использовании меченых медиаторов). Исследования проводили немедленно после введения препаратов, а также через 10, 20, 40, 60 мин. Интенсивность люминесценции определяли на спектрофлуориметре МПФ-4А фирмы Хитахи (Япония), счет активности вели на счетчике СБС-2. В работе использованы препараты: серотонин-креатин-сульфат, норадреналин-битартрат и дофамин-гидрохлорид, а также их аналоги, меченые по тритию (фирма Амершам, Англия). Все полученные результаты были нормированы относительно исходного уровня, принимаемого за 100 %, и статистически обработаны.

Результаты исследований и их обсуждение

Определение интенсивности люминесценции медиаторов в различное время после введения препаратов в AB показывает, что скорость уменьшения интенсивности люминесценции достаточно велика и в определенной степени подчиняется закону обратной пропорциональности (табл. 1). При этом скорость снижения концентрации медиатора наибольшая у дофамина, меньше у серотонина и еще меньше у норадреналина. «Полупериод жизни» медиатора, т. е. время снижения концентрации до 50 %, рассчитанное из кривых зависимостей «интенсивность люминесценции — время» (см. рисунок), составляет для дофамина 6 мин, для серотонина 11 мин и для норадреналина — 19 мин.

Результаты экспериментов, в которых определяли динамику содержания медиаторов в точке введения по активности метки и по интенсивности люминесценции хорошо коррелируют между собой. Так, через 20 мин сохраняется 40 % радиоактивности серотонина, 60 % радиоактивности норадреналина и 35 % радиоактивности дофамина. Через 60 мин в области введения сохраняется 15—30 % радиоактивности введенных препаратов (табл. 2). «Полупериоды жизни», измеренные этим способом, мало отличаются от полученных в опытах с определением интенсивности люминесценции. Однако, следует отметить, что во всех экспериментах с мечеными медиаторами измеренная скорость снижения концентрации несколько меньше, чем в опытах с люминесценцией. Можно предполагать, что это связано с особенностями использованных методических приемов: в опы-

тах с определением интенсивности люминесценции регистрируется концентрация молекул данного медиатора (изменения молекулы медиатора в процессе метаболизма приводят к изменению спектра люминесценции), в опытах же с радиоактивно меченными медиаторами определяется активность метки (метка может сохраняться в биохимических превращениях, что в свою очередь, может привести к некоторому завышению результатов).



Динамика изменения интенсивности люминесценции норадреналина (а), дофамина (б) и серотонина (в) в различное время после введения медиаторов в АВ.

Важно также отметить, что скорость снижения концентрации медиаторов, независимо от применявшихся методов определения, наибольшая у дофамина, меньше — у серотонина и самая низкая — у норадреналина.

Очевидно, снижение концентрации экзогенного медиатора связано со многими процессами — интенсивностью включения его в метаболические процессы, скоростью диффузии, скоростью обратного интранейронального захвата — как специфического (захват 1), так и неспецифического (захват 2), проникновением в капиллярную систему и вымыванием из области введения, поглощением глиальными элементами и др.

Невозможно определить однозначно, какой из перечисленных факторов является решающим. По-видимому, скорость уменьшения концентрации экзогенно введенного медиатора является результатом влияния многих факторов, среди которых имеется только один, в равной степени затрагивающий дофамин, норадреналин и серотонин — уход в кровеносную систему. Данный фактор может оказаться определяющим для общей скорости снижения концентрации медиатора. Различия в реально наблюдавшихся нами скоростях снижения концентрации, по-видимому, могут отражать неодинаковую

Таблица 1

Интенсивность люминесценции (в относительных единицах) в области миндалевидных ядер в различное время после введения медиаторов

Препарат	Время после введения, мин				
	Немедленно	10	20	40	60
Серотонин	99,0±2,1 (n=10)	53,4±1,9 (n=10)	33,4±1,5 (n=9)	16,9±0,6 (n=9)	13,4±1,3 (n=5)
Норадреналин	99,9±2,7 (n=9)	66,8±1,4 (n=9)	46,8±1,4 (n=9)	24,9±1,9 (n=9)	18,4±1,5 (n=9)
Дофамин	98,7±2,1 (n=10)	35,7±2,0 (n=9)	20,6±2,0 (n=8)	12,1±0,7 (n=8)	10,0±0,8 (n=8)

Таблица 2

Относительная интенсивность метки (в % к исходному уровню) в области миндалевидных ядер в различное время после введения медиаторов (во всех экспериментах количество наблюдений, $n=5$)

Препарат	Время после введения, мин				
	Немедленно	10	20	40	60
Серотонин- ^3H	100	$62,1 \pm 4,1$	$40,6 \pm 2,6$	$28,3 \pm 1,3$	$21,5 \pm 1,3$
Норадреналин- ^3H	100	$83,3 \pm 6,2$	$59,8 \pm 4,6$	$39,1 \pm 2,2$	$30,8 \pm 1,8$
Дофамин- ^3H	100	$48,1 \pm 3,7$	$33,2 \pm 2,2$	$27,4 \pm 2,1$	$18,4 \pm 1,2$

скорость включения данных соединений в метаболические процессы, а также их захвата нейронами или глиальными элементами.

В литературе имеются сведения, подтверждающие различную скорость метаболизма отдельных медиаторов. Так, известно, что процесс захвата серотонина хромаффинными гранулами мозгового вещества надпочечников протекает интенсивнее, чем адреналина [10]. Моноаминоксидаза мозга дезаминирует биогенные моноамины с различной скоростью [3, 4], и ее субстраты по скорости дезаминирования могут быть расположены в следующем порядке: тирамин > норадреналин > дофамин > серотонин > триптамин > адреналин [2]. Величина t_{50} (полупериод жизни) для различных медиаторов также неодинакова, так, для гистамина она составляет несколько минут, для серотонина — менее часа, для норадреналина — несколько часов (2–4 ч) [2, 8, 9]. Показана также обратная зависимость между содержанием моноамина и скоростью его обмена в различных областях мозга.

Таким образом, результаты наших экспериментов, подтверждая литературные данные о различной скорости обмена медиаторов, позволяют сделать вывод, что «полупериод жизни» экзогенного медиатора не превышает 20 мин, а физиологические эффекты последствий, наблюдавшиеся в отдаленные периоды после введения веществ в мозг, не связаны с длительным сохранением молекул медиатора в точке введения.

Список литературы

1. Блинков С. М., Глезер И. И. Мозг человека в цифрах и таблицах. Л.: Медицина, 1964. 472 с.
2. Глебов Р. Н., Крыжановский Г. Н. Функциональная биохимия синапсов. М.: Медицина, 1978. 325 с.
3. Горкин В. З. Ингибиторы моноаминоксидаз (современные представления). — В кн.: Катехоламинэргические нейроны. М., 1979, с. 202–211.
4. Северина И. С. О множественности митохондриальных моноаминоксидаз и путях избирательного блокирования активности фермента. — Биохимия, 1976, 41, № 6, с. 955–967.
5. Сергиенко Н. Г. Нейроэндокринные механизмы регуляции возбудимости мозга. — В кн.: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии. Харьков, 1979, с. 30–38.
6. Фифкова Е., Маршалл Дж. Стереотаксические атласы мозга кошки, кролика и крысы. — В кн.: Я. Буреш, М. Петрань, И. Захар. Электрофизиологические методы исследований. М., 1962, с. 456–460.
7. Юденфред С. Флуоресцентный анализ в биологии и медицине. М.: Мир, 1965. 483 с.
8. Glowinski J. Metabolism of norepinephrine in the central nervous system. — Pharmacol. Rev., 1966, 18, N 4, p. 1201–1238.
9. Hornykiewicz O., Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. — Pharmacol. Rev., 1966, 18, N 2, p. 925–964.
10. Phillips O. Цит. по [2].

Центральная научно-исследовательская лаборатория
Харьковского медицинского института

Поступила в редакцию
6.III 1980 г.