

УДК 612.825.015:616.453—089:616.433—008.61

В. Я. Кононенко, Т. М. Мишунина

СОДЕРЖАНИЕ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ И ГЛУТАМАТДЕКАРБОКСИЛАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ В МОЗГЕ ИНТАКТНЫХ И АДРЕНАЛЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ЦИПРОГЕПТАДИНА

Основным звеном в патогенезе болезни Иценко—Кушинга является резкое усиление секреции кортикотропина и, как следствие, увеличение количества кортикостероидов в организме [4]. Одной из причин гиперпродукции кортикотропина может быть повышение уровня серотонина в гипоталамусе и ряде других структур мозга [22, 23]. В связи с этим в литературе появились работы, посвященные поискам и изучению при болезни Иценко—Кушинга соединений, обладающих антисеротонинергическим действием. Одним из таких препаратов является ципрогептадин [24], который, вероятно, блокирует в гипоталамусе рецепторы к серотонину, снижает синтез и выделение кортиколиберина [14].

В противоположность серотонину, являющемуся возбуждающим медиатором в отношении высвобождения кортиколиберина [15], гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) блокирует его секрецию [9]. В свою очередь, между ГАМК и серотонином существует тесная взаимосвязь: ГАМК ингибирует выход серотонина, причем действие тормозного медиатора локализуется на уровне мембран нервных окончаний [28].

Для исследования механизма действия ципрогептадина на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему изучено влияние этого соединения на содержание ГАМК и активность фермента ее синтеза — глутаматдекарбоксилазы (КФ 4.1.1.15) в гипоталамусе, гиппокампе, полосатом теле, гипофизе и коре головного мозга крыс.

Методика исследований

Опыты проведены на крысах-самцах массой 150—200 г. Ципрогептадин (перитол, фирма «Egyl», Венгрия) вводили интактным и адреналэктомированным крысам *per os* по двум схемам: I — в дозе 1 мг/100 г в течение 7 дней; II — в дозе 2 мг/100 г дважды в день на протяжении 14 дней. Адреналэктомированным крысам ципрогептадин начинали вводить на четвертые сутки после операции. Крыс, получавших и не получавших препарат, забивали через 10 и 17 сут после адреналэктомии (I и II схемы, соответственно). Последнее введение ципрогептадина крысам, получавшим его по II схеме, осуществляли за 4 ч до забоя.

«Свободную» и «связанную» формы ГАМК выделяли по [18]. При определении содержания суммарной ГАМК аминокислоту из ткани мозга экстрагировали 90 % этаноном. Для разделения ГАМК в смеси аминокислот использовали метод нисходящей бумажной хроматографии, применяя в качестве растворителя смесь н-бутанол:уксусная кислота:вода (40:10:50) два-три раза по 24 ч. Окраску хроматограмм и спектрофотометрическое определение проводили по [11] и [7]. Содержание ГАМК выражали в мкмольях на 1 г сырой ткани.

Глутаматдекарбоксилазную активность определяли в гомогенатах исследованных отделов мозга по [19] и выражали в мкмольях ГАМК, образовавшейся за время инкубации (60 мин, 37 °C), на 100 мг ткани или 100 мг белка, количество которого устанавливали по методу Лоури и др. в модификации [13]. Полученные данные обработаны статистически с применением критерия Стьюдента [2] и непараметрического критерия Вилкоксона—Манна—Уитни [1]. «Коэффициент возбудимости» для изученных

структур мозга рассчитывали по формуле $K_v = \frac{\Delta \text{ГДК} + 0,4 \Delta (\sqrt{\text{ГАМК}})}{1,4} + 100$, заимствованной из работы Вуд и др. [26], где $\Delta \text{ГДК}$ — изменение глутаматдекарбоксилазной активности под влиянием адреналэктомии или введения ципрогептадина; $\Delta(\sqrt{\text{ГАМК}})$ —

изменение содержания
ные экспериментально
ГАМК. «Коэффициент

Резу

Семидневное в
1) приводит к уве
мусе, «связанной»
В то же время в г
ГАМК значительно
ГАМК снижается
мы мозга. Содержа
гептадина не измен

Содержание Г
адреналэктомированных

Отдел мозга	Контр
-------------	-------

Гипоталамус	3,19±0
Гиппокамп	1,90±0
Полосатое тело	2,28±0
Кора	1,40±0

Гипоталамус	2,03±0
Гиппокамп	1,13±0
Полосатое тело	1,48±0
Кора	0,73±0

Гипоталамус	1,16±0
Гиппокамп	0,77±0
Полосатое тело	0,80±0
Кора	0,66±0

Гипоталамус	1,77±0
Гиппокамп	1,50±0
Полосатое тело	1,94±0
Кора	1,12±0

Для всех таблиц * — $p < 0$
адреналэктомии, *** — $p < 0$.

Адреналэктомия
содержания ГАМК в
полосатом теле (табл. 1
жается в гиппокампе,
ламусе и коре, в поло
тает. Соотношение «
повышается, в гиппока
Семидневное введ
крысам не меняет сум
отделах, в то же врем

изменение содержания ГАМК в тех же условиях; 0,4 и 1,4 — коэффициенты, выведенные экспериментально [26]; 100 — нормальный уровень функционирования системы ГАМК. «Коэффициент возбудимости» выражен в процентах.

Результаты исследований и их обсуждение

Семидневное введение ципрогептадина intactным животным (табл. 1) приводит к увеличению суммарного содержания ГАМК в гипоталамусе, «связанной» ГАМК в гипоталамусе и полосатом теле мозга крыс. В то же время в гиппокампе содержание суммарной и «свободной» ГАМК значительно снижается. Соотношение «свободная»/«связанная» ГАМК снижается для всех исследованных отделов лимбической системы мозга. Содержание ГАМК в коре мозга крыс при введении ципрогептадина не изменяется.

Таблица 1

Содержание ГАМК в некоторых отделах головного мозга intactных и адrenaлэктомированных крыс, получавших ципрогептадин (1 мг/100 г, 7 дней, $M \pm m$, мкмоль/1 г ткани, $n=5-8$)

Отдел мозга	Контроль	Ципрогептадин	Ложная адrenaлэктомия	Адrenaлэктомия	Адrenaлэктомия + ципрогептадин
Суммарное содержание ГАМК					
Гипоталамус	3,19±0,16	3,99±0,24*	4,14±0,26	3,58±0,27	3,87±0,29
Гиппокамп	1,90±0,14	1,26±0,13*	2,60±0,23	1,90±0,15**	1,77±0,08
Полосатое тело	2,28±0,12	2,61±0,13	3,17±0,06	3,49±0,10**	3,70±0,03
Кора	1,40±0,08	1,24±0,15	1,65±0,05	1,25±0,02**	1,30±0,05
Содержание «свободной» ГАМК					
Гипоталамус	2,03±0,10	2,23±0,13	2,46±0,22	2,35±0,14	2,14±0,13
Гиппокамп	1,13±0,07	0,66±0,04*	1,36±0,17	0,94±0,06**	0,98±0,07
Полосатое тело	1,48±0,12	1,47±0,11	1,92±0,08	1,60±0,04**	2,13±0,09***
Кора	0,73±0,03	0,72±0,09	0,97±0,04	0,76±0,03**	0,69±0,03
Содержание «связанной» ГАМК					
Гипоталамус	1,16±0,07	1,76±0,08*	1,68±0,08	1,23±0,14**	1,73±0,16***
Гиппокамп	0,77±0,08	0,60±0,04	1,10±0,10	0,96±0,11	0,79±0,04
Полосатое тело	0,80±0,07	1,14±0,04*	1,25±0,11	1,81±0,03**	1,57±0,06***
Кора	0,66±0,05	0,53±0,08	0,68±0,02	0,49±0,02**	0,61±0,03***
Соотношение «свободная»/«связанная»					
Гипоталамус	1,77±0,08	1,27±0,08*	1,47±0,13	1,95±0,14**	1,25±0,05***
Гиппокамп	1,50±0,10	1,10±0,04*	1,49±0,08	0,88±0,05**	1,25±0,09***
Полосатое тело	1,94±0,25	1,30±0,08*	1,63±0,23	0,93±0,04**	1,37±0,10***
Кора	1,12±0,05	1,46±0,22	1,43±0,07	1,57±0,11	1,14±0,08***

Для всех таблиц * — $p < 0,05$ — по отношению к контролю, ** — $p < 0,05$ — к ложной адrenaлэктомии, *** — $p < 0,05$ — к адrenaлэктомии.

Адrenaлэктомия (10 дней) сопровождается снижением суммарного содержания ГАМК в гиппокампе и коре и повышением ее уровня в полосатом теле (табл. 1). Содержание «свободной» ГАМК при этом снижается в гиппокампе, полосатом теле и коре, «связанной» — в гипоталамусе и коре, в полосатом теле уровень «связанной» ГАМК возрастает. Соотношение «свободная»/«связанная» ГАМК в гипоталамусе повышается, в гиппокампе и полосатом теле снижается.

Семидневное введение ципрогептадина адrenaлэктомированным крысам не меняет суммарное содержание ГАМК во всех исследованных отделах, в то же время содержание «свободной» ГАМК возрастает в

полосатом теле, а содержание «связанной» ГАМК увеличивается в гипоталамусе и коре и снижается в полосатом теле мозга. Соотношение между «свободной» и «связанной» ГАМК возрастает в гиппокампе и полосатом теле и снижается в гипоталамусе и коре.

Таблица 2

Суммарное содержание ГАМК в некоторых отделах головного мозга адrenaлэктомированных крыс, получавших ципрогептадин (2 мг/100 г, 14 дней; $M \pm m$, мкмоль/1 г ткани, $n=5-8$)

Отдел мозга	Ложная адrenaлэктомия	Адrenaлэктомия	Адrenaлэктомия + ципрогептадин
Гипоталамус	$3,62 \pm 0,20$	$3,34 \pm 0,18$	$3,28 \pm 0,13$
Гиппокамп	$1,94 \pm 0,15$	$1,47 \pm 0,05^{**}$	$2,25 \pm 0,06^{***}$
Полосатое тело	$3,03 \pm 0,18$	$2,95 \pm 0,16$	$3,07 \pm 0,18$
Кора	$2,48 \pm 0,08$	$1,42 \pm 0,06^{**}$	$2,02 \pm 0,05^{***}$

Таблица 3

Глутаматдекарбоксилазная активность в некоторых отделах головного мозга intactных крыс, получавших ципрогептадин (1 мг/100 г, 7 дней; $M \pm m$, мкмоль ГАМК/1 ч /100 мг белка, $n=6$)

Отдел мозга	Контроль	Ципрогептадин
Гипоталамус	$53,1 \pm 2,7$	$49,4 \pm 3,6$
Гиппокамп	$35,5 \pm 2,6$	$26,9 \pm 2,4^*$
Полосатое тело	$30,0 \pm 1,2$	$24,6 \pm 1,6^*$
Кора	$23,1 \pm 1,1$	$25,1 \pm 3,1$
Гипофиз	$9,0 \pm 1,1$	$9,5 \pm 0,6$

Через 10 и 17 дней после адrenaлэктомии наблюдается снижение суммарного содержания ГАМК в гиппокампе и коре мозга крыс (табл. 2). Введение ципрогептадина на протяжении 14 дней в дозе 2 мг приводит к повышению суммарного содержания ГАМК в этих отделах мозга. Уровень аминокислоты в гипоталамусе и полосатом теле при адrenaлэктомии и введении ципрогептадина адrenaлэктомированным крысам не меняется.

При исследовании глутаматдекарбоксилазной активности установлено ее снижение в гиппокампе и полосатом теле мозга intactных крыс, получивших ципрогептадин (табл. 3). При адrenaлэктомии (10 дней) наблюдается снижение удельной глутаматдекарбоксилазной активности в гипоталамусе и полосатом теле (табл. 4); в гиппокампе и гипофизе установлено снижение общей ферментативной активности ($1,98 \pm 0,07$ мкмоль ГАМК на 100 мг ткани в контроле, $1,66 \pm 0,04$ — при адrenaлэктомии, $p < 0,05$ и $1,31 \pm 0,11$ — $0,99 \pm 0,08$, $p < 0,05$, соответственно). Ципрогептадин не меняет глутаматдекарбоксилазную активность в гипоталамусе, гиппокампе, полосатом теле и коре мозга адrenaлэктомированных крыс, в гипофизе ферментативная активность резко повышается. Через 17 дней после удаления надпочечников глутаматдекарбоксилазная активность в гипоталамусе и гиппокампе возрастает, а в гипофизе снижается еще более, чем через 10 дней. Введение ципрогептадина оказывает значительный эффект на глутаматдекарбоксилазную активность исследуемых отделов мозга: в гипоталамусе, гиппокампе, полосатом теле она снижается, коре и гипофизе возрастает.

Следовательно, полученные данные указывают на влияние ципрогептадина на содержание ГАМК и глутаматдекарбоксилазную активность в лимбических образованиях, гипофизе и коре мозга крыс. Обраща-

ет на себя внимание изменение ГАМК в мозге при повышенном уровне ее содержания. Существенные изменения активности ГАМК в мозге при более длительном введении ципрогептадина в б... Как видно из... не наблюдается... изменениями содержания ГАМК в мозге при более длительном введении ципрогептадина в б... ловлено влиянием... ловий на другие с... ГАМК или ее тра... же не обнаружено... ду изменениями с... тивности фермента... ем различных воз...

Изменение ГАМК-ергической активности для некоторых отделов мозга при адrenaлэктомии и введении ципрогептадина. 1 — гипоталамус, 2 — гиппокамп, 3 — полосатое тело, 4 — кора, 5 — гипофиз. Стрелка — действие ципрогептадина «коэффициента возрастания» после адrenaлэктомии.

Учитывая, что ГАМК-ергическая система является одной из основных в нервной системе, то изменение ее активности может оказывать влияние на работу других отделов нервной системы.

Глутаматдекарбоксилазная активность в некоторых отделах головного мозга крыс, получавших ципрогептадин (1 мг/100 г, 7 дней; $M \pm m$, мкмоль ГАМК/1 ч /100 мг белка, $n=6$)

Отдел мозга

Гипоталамус
Гиппокамп
Полосатое тело
Кора
Гипофиз

Гипоталамус
Гиппокамп
Полосатое тело
Кора
Гипофиз

структур мозга, связанное с введением ципрогептадина, выражается в повышении содержания ГАМК в мозге. Коэффициент возрастания содержания ГАМК в мозге составил 86,6 и 87,0 %, соответственно, в гипоталамусе и гиппокампе.

ется в ги-
Соотноше-
иппокампе

а 2
га
дней;

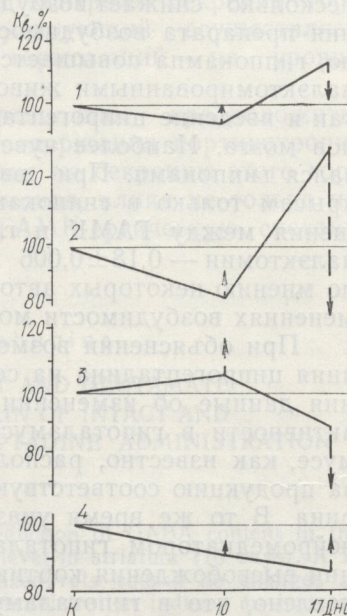
мня+
дни

ет на себя внимание более значительное влияние ципрогептадина на обмен ГАМК в мозге адреналэктомированных животных, т. е. на фоне повышенного уровня кортикотропина в организме [8], а также более существенные изменения содержания ГАМК и глутаматдекарбоксилазной активности в исследованных отделах мозга при более длительном введении ципрогептадина в большей дозе.

Как видно из представленных данных, не наблюдается четкой корреляции между изменениями содержания ГАМК и глутаматдекарбоксилазной активности в изученных структурах мозга, что, возможно, обусловлено влиянием экспериментальных условий на другие стороны обмена в системе ГАМК или ее транспорт. В ряде работ также не обнаружено прямой корреляции между изменениями содержания ГАМК и активности фермента ее синтеза под влиянием различных воздействий [10, 27].

Изменение ГАМК-ергического «коэффициента возбудимости» для некоторых отделов головного мозга при адреналэктомии и введении адреналэктомированным крысам ципрогептадина (в %).

1 — гипоталамус, 2 — гиппокамп, 3 — полосатое тело, 4 — кора. Стрелка — действие ципрогептадина. По вертикали величина «коэффициента возбудимости», по горизонтали — дни после адреналэктомии.



Учитывая, что ГАМК является медиатором торможения в центральной нервной системе [3], представляет интерес анализ изменений «коэффициента возбудимости», по величине которого, как считают предложившие его авторы [26], можно косвенно оценить возбудимость

снижение
ис (табл.
2 мг при-
делах моз-
при адре-
ным кры-

установ-
ных крыс,
10 дней)
тивности
гипофизе
(1,98±
при адре-
ственно).
ть в ги-
эктомии-
по повы-
екарбок-
а в гипо-
тептади-
лазную
покампе,

е ципро-
актив-
обраща-

Таблица 4

Глутаматдекарбоксилазная активность в некоторых отделах головного мозга адреналэктомированных крыс, получавших ципрогептадин ($M \pm m$, мкмоль ГАМК/1 ч /100 мг белка, $n=6$)

Отдел мозга	Ложная адренал-эктомия	Адреналэктомия	Адреналэктомия+ +ципрогептадин
1 мг/100 г, 7 дней			
Гипоталамус	37,2±3,1	28,5±2,6**	33,8±0,7
Гиппокамп	14,9±1,3	14,7±0,7	18,0±1,5
Полосатое тело	21,7±1,6	16,6±0,7**	15,6±0,9
Кора	16,2±2,4	16,0±2,5	14,7±1,1
Гипофиз	5,8±0,7	5,7±0,8	8,0±0,9***
	$n=6-8$	$n=5-7$	$n=6$
2 мг/100 г, 14 дней			
Гипоталамус	44,9±2,3	71,0±5,0**	56,0±2,2***
Гиппокамп	27,3±1,5	35,0±3,0**	20,9±1,3***
Полосатое тело	41,2±2,5	36,1±3,6	24,8±1,4***
Кора	27,4±4,0	23,8±1,0	32,6±1,7***
Гипофиз	8,7±1,3	4,5±0,6**	8,4±0,7***

структур мозга, связанную с функционированием системы ГАМК. Введение ципрогептадина интактным крысам приводит к снижению величины данного коэффициента для гиппокампа и полосатого тела ($K_v = 86,6$ и $87,0$ %, соответственно), что указывает на повышение возбудимости этих отделов лимбической системы мозга. Адреналэктомия вызы-

вает фазные изменения величины коэффициента для исследованных отделов в зависимости от длительности гипокортицизма (см. рисунок). Наиболее значительные изменения установлены в гиппокампе. Введение ципрогептадина адrenaлэктомированным крысам на протяжении 7 дней несколько снижает возбудимость полосатого тела, через 14 дней введения препарата возбудимость гипоталамуса, полосатого тела и, особенно, гиппокампа повышается, а коры — снижается по сравнению с адrenaлэктомированными животными. Таким образом, как адrenaлэктомия, так и введение ципрогептадина изменяет возбудимость изученных отделов мозга. Наиболее чувствительным к влиянию ципрогептадина оказался гиппокамп. При введении препарата адrenaлэктомированным крысам только в гиппокампе установлено также и нарушение соотношения между ГАМК и глутаминовой кислотой ($0,15 \pm 0,006$ при адrenaлэктомии — $0,18 \pm 0,006$ при введении ципрогептадина, $p < 0,05$), что, по мнению некоторых авторов, наблюдается лишь при значительных изменениях возбудимости мозга [6].

При объяснении возможной роли системы ГАМК в механизме влияния ципрогептадина на секрецию кортикотропина заслуживают внимания данные об изменении уровня ГАМК и глутаматдекарбоксилазной активности в гипоталамусе, гиппокампе и гипофизе. Так, в гипоталамусе, как известно, расположена гипофизотропная зона, ответственная за продукцию соответствующих либеринов, в том числе и кортиколиберина. В то же время указывается, что ГАМК является ингибиторным нейромедиатором гипоталамических нейронов, участвующих в регуляции высвобождения кортикотропина [20]. В наших исследованиях установлено, что в гипоталамусе при адrenaлэктомии, когда наблюдается повышение уровня кортикотропина [8], снижается содержание биологически активной формы ГАМК — «связанной» (табл. 1). Введение ингибитора секреции кортикотропина как интактным, так и адrenaлэктомированным крысам повышает содержание «связанной» ГАМК в гипоталамусе. Исходя из этих данных, можно предположить, что ципрогептадин повышает связывание ГАМК и оказывает тем самым, наряду с возможным прямым действием на серотонинергическую систему, ингибирующее влияние на содержание и/или выход серотонина из нервных окончаний, что приводит к торможению секреции кортиколиберина. Ранее показано, что повышение уровня ГАМК блокирует стимуляцию секреции кортиколиберина [9].

По современным представлениям, существуют также механизмы регуляции секреции кортикотропина на уровне гиппокампа, а именно: активация гиппокампа тормозит секрецию гормона [15]. В этом плане обращает на себя внимание значительное снижение возбудимости гиппокампа через 17 дней после адrenaлэктомии и повышение ее при введении интактным и адrenaлэктомированным крысам ципрогептадина (см. рисунок). Можно предположить, что действие ципрогептадина реализуется по обоим указанным путям, однако, в зависимости от длительности воздействия и дозы препарата один из них может преобладать.

Наконец показано, что рецепторы ГАМК локализуются преимущественно в гипофизе [12]. Не исключена возможность, что ципрогептадин оказывает также и прямое действие на связывание, содержание и обмен ГАМК в клетках гипофиза. Так, при адrenaлэктомии снижение активности фермента синтеза ГАМК соответствует повышенному уровню кортикотропина в организме, тогда как введение препарата адrenaлэктомированным крысам повышает глутаматдекарбоксилазную активность в гипофизе.

Следует отметить, что ципрогептадин оказывает влияние и на секрецию и содержание пролактина и соматотропина, уровень которых в организме больных болезнью Иценко — Кушинга повышен [16, 21]. Известно также, что действие ципрогептадина на секрецию пролактина

не опосредовано механизмы [5]. участие в регул. которых других двойственного х. монов, в частно. свое действие ч. аденогипофиза [

Следовательно что ципрогептад на в организме мона и, возможн серотонинергичес лимбических стр

GAMMA
DECARB
ADRENALECTOM

Adrenalectomy hippocampus and he day administration GABA content in th of GABA content in «bound» GABA leve takes place in the h and a more prolong mus and hippocamp and rises with cypro

Institute of Endocrin

1. Гублер Е. В., Г. медико-биологи
2. Ойвин И. А. С. ний. — Патол. ф
3. Сытинский И. А. ука, 1977. —139
4. Юдаев Н. А. ф рем. вопр. эндо
5. Besser G. M., suppress prolac chanism.— Brit.
6. Bhaskar R. A., tyric acid metab an. J. Biochem.
7. Bode F. Eine Y stimmung von J. Biochem. Ztschr
8. Buckingham J. phin and plasm N 1, p. 213—22
9. Buckingham J., corticotrophin r p. 421—431.
10. Ghazal A.-E. M on rat brain ga p. 115—118.
11. Giri K. V.— Ind ва Н. П., Коли образования ме

ованных от-
см. рисунок).
е. Введение
ении 7 дней
дней введе-
и, особен-
нию с адре-
налектоми-
енных отде-
тадина ока-
мированным
ение соотно-
06 при адре-
($<0,05$), что,
тельных из-

анизме вли-
вают внима-
оксилазой
в гипотала-
ветственная
ртиколибе-
тибиторным
в регуля-
аниях уста-
аблюдается
ание биоло-
и. Введение
и адrenaл-
ий» ГАМК
ть, что ци-
самым, на-
ую систему,
на из нерв-
колиберина.
стимуляцию

механизмы
а именно:
этом плане
имости гип-
ее при вве-
рогептадина
тадина реа-
ти от дли-
может пре-

преимуще-
ципрогепта-
сержание и
снижение
ному уров-
рата адре-
ксилазную

и на се-
которых в
[16, 21].
пролактина

не опосредовано через серотонинергические или дофаминергические механизмы [5]. В свою очередь установлено, что ГАМК принимает участие в регуляции секреции пролактина [12], соматотропина и некоторых других гормонов гипофиза [25], причем показано наличие двойственного характера ГАМК-ергического контроля секреции гормонов, в частности пролактина: один стимулирующий осуществляет свое действие через гипоталамус, другой тормозящий — на уровне аденогипофиза [17].

Следовательно, полученные данные позволяют предположить, что ципрогептадин в условиях избыточного содержания кортикотропина в организме может оказывать свое действие на секрецию этого гормона и, возможно, других гипофизарных гормонов, влияя не только на серотонинергические механизмы, но и на ГАМК-ергическую систему лимбических структур мозга и гипофиза.

V. Ya. Kononenko, T. M. Mishunina

GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID CONTENT AND GLUTAMATE DECARBOXYLASE ACTIVITY IN THE BRAIN OF INTACT AND ADRENALECTOMIZED RATS UNDER CYPROHEPTADINE ADMINISTRATION

Summary

Adrenalectomy (10-17 days) is accompanied by reduction of GABA content in the hippocampus and hemispheres and by enhancing of its level in striatum (10 days). A 7-day administration of cyproheptadine to adrenalectomized rats causes no changes of GABA content in the studied regions, but its 14-day administration induces an increase of GABA content in hippocampus and hemispheres. Simultaneously changes in «free» and «bound» GABA levels were established. A decrease of glutamate decarboxylase activity takes place in the hypothalamus, hippocampus and striatum 10 days after adrenalectomy, and a more prolonged administration causes an increase of this activity in the hypothalamus and hippocampus. Enzymic activity falls in the pituitary body after adrenalectomy and rises with cyproheptadine administration.

Institute of Endocrinology and Metabolism, Kiev

Список литературы

1. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. — Л.: Медицина, 1973. — 141 с.
2. Ойвин И. А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований. — Патол. физиология и эксперим. терапия, 1960, № 4, с. 76—86.
3. Сытинский И. А. Гамма-аминомасляная кислота — медиатор торможения. — Л.: Наука, 1977. — 139 с.
4. Юдаев Н. А. Физиолого-биохимические аспекты болезни Иценко—Кушинга. — Соврем. вопр. эндокринологии. 1975, вып. 5, с. 3—8.
5. Besser G. M., Delitala G., Grossman A., Yeo T. Metergoline and cyproheptadine suppress prolactin release by a non-5-hydroxytryptaminergic, non-dopaminergic mechanism. — Brit. J. Pharmacol., 1980, 70, N 1, p. 5—7.
6. Bhaskar R. A., Joseph P. K., Ramarrishna R. P. et al. — Glutamate-gamma-amino butyric acid metabolism in cerebral cortex of rat in leptasolinduced convulsions. — Indian. J. Biochem. and Biophys., 1978, 15, N 4, p. 308—310.
7. Bode F. Eine Vereinfachung und Verbesserung der Methode zur quantitativen Bestimmung von Aminosäuren und Peptiden mittels der Ninhydrin Kupferkomplexes. — Biochem. Ztschr., 1955, 326, N 3, p. 453—456.
8. Buckingham J. C., Hodges J. R. Interrelationships of pituitary and plasma corticotrophin and plasma corticosterone in adrenalectomized rats. — J. Endocrinol., 1974, 63, N 1, p. 213—222.
9. Buckingham J. C., Hodges J. R. Hypothalamic receptors influencing the secretion of corticotrophin releasing hormone in the rat. — J. Physiol. (Gr. Brit.), 1979, 290, N 2, p. 421—431.
10. Ghazal A.-E. M., Makar A. B., Daabees T. T. Effect of oral contraceptives (Lyndiol) on rat brain gamma aminobutyric acid system. — Biochem. Pharmacol., 1976, 25, N 2, p. 115—118.
11. Giri K. V. — Indian. Inst. Sci., 1953, 35, p. 145—147. — Цит. по: Зайцева Г. Н., Тюленева Н. П., Количественное определение аминокислот на хроматограммах посредством образования медных производных с нингидрином. — Лаб. дело, 1958, № 3, с. 24—30.

12. Grandison L., Guidotti A. γ -Aminobutyric acid receptor function in rat anterior pituitary: evidence for control of prolactin release.—*Endocrinology*, 1979, 105, N 3, p. 754—759.
13. Hartree E. F. Determination of protein: a modification of the Lowry method that gives a linear photometric response.—*Anal. Biochem.*, 1972, 48, N 2, p. 422—427.
14. Jones M. T., Birmingham M., Gillham B. et al. The effect of cyproheptadine on the release of corticotrophin releasing factor.—*Clin. Endocrinol.*, 1979, 10, N 2, p. 203—205.
15. Kriger D. T. The central nervous system and Cushing's disease.—*Med. Clin. N. Amer.* 1978, 62, N 3, p. 261—268.
16. Lamberts S. W., MacLeod R. M. Studies on the effect of cyproheptadine on grown hormone secretion.—*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1979, 162, N 1, p. 116—120.
17. Locatelli V., Cocchi D., Frigerio C. et al. Dual γ -aminobutyric acid control of prolactin secretion in the rat.—*Endocrinology*, 1979, 105, N 3, p. 778—785.
18. Lovell R. A., Elliott K. A. C. The γ -aminobutyric acid and factor I content of brain.—*J. Neurochem.*, 1963, 10, N 7, p. 479—488.
19. Lowe J. P., Robins E., Eyerman G. S. The fluorimetric measurement of glutamic decarboxylase and its distribution in brain.—*J. Neurochem.*, 1958, 3, N 1, p. 8—18.
20. Makara G. B., Stark E. Effect of gamma-aminobutyric acid (GABA) and GABA antagonist drugs on ACTH release.—*Neuroendocrinology*, 1974, 16, N 3/4, p. 178—190.
21. Mayer G., Leimkühler V. Influence of cyproheptadine, clemostine fumarate and TRH on exercise-induced GH secretion in normal men.—*Acta endocrinol.*, 1980, 94, N 234, p. 45—46.
22. Telegdy G. Action of corticosteroid on brain serotonin metabolism in correlation with avoidance behaviour in rats.—In: *Neural and neurohumoral organization of motivated behaviour*. Budapest, 1978, p. 251—268.
23. Ulrich R., Jawiler A., Geller E. Effect of hydrocortisone on biogenic amine levels in the hypothalamus.—*Neuroendocrinology*, 1975, 19, N 3, p. 259—268.
24. Vetter W., Vetter H., Beckerhoff R. Nicht dauerhafte Remission des Hyperkortizismus durch cyproheptadin bei einer Patientin mit Cushing Syndrom.—*Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1976, 106, N 39, p. 1320—1322.
25. Vijayan E., McCann S. M. Effects of intraventricular injection of γ -aminobutyric acid (GABA) on plasma growth hormone and thyrotropin in conscious ovariectomized rats.—*Endocrinology*, 1978, 103, N 5, p. 1888—1893.
26. Wood J. D., Peesker S. J. Development of an expression which related the excitable state of the brain to the level of GAD activity and GABA content with particular reference to the action of hydralazine and its derivatives.—*J. Neurochem.*, 1974, 23, N 4, p. 707—712.
27. Wood J. D., Peesker S. J. The anticonvulsant action of GABA-elevating agents: a re-evaluation.—*J. Neurochem.*, 1975, 25, N 3, p. 277—282.
28. (Есаян Н.) Yessaian N. GABA and central monoamine release.—*Вопр. биохимии мозга*, 1978, вып. 13, с. 207—208.

Киевский институт эндокринологии
и обмена веществ

Поступила в редакцию
23.06.81

УДК 612—825

ХАРАК И ФУНКЦИОН

Данные, получены в основе деятельности возбуждения и из основных нервных деятельности к возбуждения, дифференциальных не могут осязаться. И. П. Павлов писал, что участвует так же в [с. 7, 329].

Однако вопрос формирования долготы, благодаря ширине и внутриклеточные получить объективные значения в корковых и основных законах сделаны достаточно коркового торможения головного мозга.

В данном обзоре описаны свойства и нейроны головного мозга.

Первые данные получены при изучении вивисекторной активности нейрона, выражается в этих синапсах, а возбуждения коры мозга, участвуют мало реагирующих большинства нейронах возбуждения и торможения временного начального периода 30—300 мс, с началом торможения. Эти данные. У других нейронах, т. е. первичных, описаны и более сложные.

При повторном стимулы нейрона ответ сохраняется одинаковым, так и реакция характер ответа. С понижением реакции на корковые нейроны предшествующего ему нейрона без видимого момента фоновой активности или нескольких