

Н. Р. ЕЛАЕВ

**ВЛИЯНИЕ ХОЛИНО- И АДРЕНОМИМЕТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ  
НА ВКЛЮЧЕНИЕ АЦЕТАТА ( $C^{14}$ ) И ФОСФАТА ( $P_i^{32}$ )  
В ЛИПИДЫ МОЗГА КРЫСЫ**

*(Представлено академиком Е. М. Крепом 7 I 1974)*

В настоящее время показано, что ацетилхолин и его аналог карбамилхолин индуцируют включение фосфата ( $P_i^{32}$ ) и инозитола ( $H^3$ ) в липиды цельного мозга, срезов коры мозга и нервных окончаний (<sup>1-6</sup>). Влияние другого медиатора ц.н.с. — норадреналина — на синтез липидов в срезах мозга оказалось двойственным (<sup>7</sup>). В то же время его фармакологический аналог фенамин, по литературным данным (<sup>8</sup>), не оказывает влияния на включение инозитола  $H^3$  в липиды мозга. Таким образом, вопрос о том, сопряжено ли с процессом синаптической передачи изменение синтеза липидов в нервных клетках, нельзя считать решенным. В настоящей работе исследовано влияние физиологических миметиков ацетилхолина (возбуждающий медиатор) и норадреналина (тормозной медиатор) на включение ацетата ( $C^{14}$ ) и фосфата ( $P_i^{32}$ ) в липиды мозга. Используемые нами ареколин и фенамин, в отличие от ацетилхолина и норадреналина, хорошо проникают в мозг при системном введении и вызывают физиологические эффекты, обусловленные либо прямым взаимодействием с М-холинорецепторами (ареколин), либо высвобождением норадреналина из депо и его взаимодействием с  $\alpha$ -адренорецепторами (фенамин) (<sup>9-13</sup>).

Опыты выполнены на крысах-самках весом около 200 г. Ареколин вводили животным внутривенно в водном растворе в дозах 0,15 и 1,0 мг на 100 г веса в объеме 0,1 мл; дозы фенамина составляли 0,075 и 0,5 мг на 100 г; контрольным животным вводили воду. Вслед за этим вводили  $1-C^{14}$ -ацетат натрия (20 мкС/100 г) или  $KN_2^{32}PO_4$  (50 мкС/100 г). Животных обезглавливали через 30 мин.; в случае ареколина отбирали кору мозга как область с преимущественно холинергической медиацией, в опытах с фенамином брали цельный передний мозг. Экстракцию и очистку липидов вели по методу Фолча и соавторов (<sup>14</sup>). Эта суммарная фракция липидов содержит все компоненты, кроме полифосфоинозитидов и ганглиозидов. Измерение радиоактивности липидов и сухого порошка гомогената мозга проводили в стандартных условиях на газопоточном счетчике с естественным фоном, не превышающим 5% от активности проб. Мерой интенсивности включения  $C^{14}$ -ацетата и  $P_i^{32}$  служила относительная удельная радиоактивность (у.а. липидов/у.а. гомогената) в процентах.

Ареколин в дозе 0,15 мг/100 г вызывает небольшую, но достоверную, активацию включения  $C^{14}$ -ацетата в липиды (табл. 1); включение  $P_i^{32}$  также увеличено, причем активация в данном случае гораздо более выражена. Большая доза холиномиметика оказывает противоположный эффект. Известно, что малые дозы холиномиметиков (порядка использованной нами) вызывают возбуждение холинорецепторов мозга, адекватным критерием чего является потенцирование образования и реализации условных рефлексов (<sup>12, 13</sup>). Большие дозы оказывают выраженное тормозное воздействие, подобное таковому для холинолитиков. Поэтому состояние возбуждения М-холинорецепторов (а следовательно, и увеличение проводимости в хо-

линергических синапсах) нейронов мозга сопровождается интенсификацией синтеза липидов, состояние заторможенности — подавлением этого процесса.

Фенамин в малой дозе подавляет включение предшественников в липиды, в большой дозе — активирует включение (табл. 1).  $\alpha$ -Адренорецепторы, на которые действует норадреналин, высвобождаемый фенамином, являются тормозными по своей электрохимической природе, и адекватное взаимодействие с ними медиатора приводит к торможению нейронов (<sup>12</sup>, <sup>13</sup>, <sup>15-17</sup>). Перевозбуждение  $\alpha$ -адренорецепторов избытком норадреналина

Таблица 1

Включение  $C^{14}$ -ацетата и  $P_i^{32}$  в липиды коры мозга крыс при воздействии ареколина и фенамина

Показатель	C <sup>14</sup> -ацетат		P <sub>i</sub> <sup>32</sup>		C <sup>14</sup> -ацетат		P <sub>i</sub> <sup>32</sup>	
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт
Ареколин 0,15					Ареколин 1,00			
M ± m, %	49 ± 1,6	55 ± 0,5	4,0 ± 0,10	5,0 ± 0,31	58 ± 2,6	46 ± 2,5	7,8 ± 0,46	6,2 ± 0,42
% от контроля	100	112	100	125	100	79	100	80
n	19	20	6	6	15	13	6	6
P	<0,005		<0,02		<0,05		<0,05	
Фенамин 0,075					Фенамин 0,5			
M ± m, %	32 ± 1,7	23 ± 1,7	7,2 ± 0,34	5,9 ± 0,40	48 ± 1,9	55 ± 3,1	4,8 ± 0,21	5,4 ± 0,20
% от контроля	100	72	100	81	100	115	100	113
n	7	7	16	16	18	16	16	13
P	<0,005		<0,02		<0,05		<0,05	

Примечание. Доза ареколина и фенамина дана в миллиграммах на 100 г.

должно приводить к их десенситизации («блокаде») и, следовательно, снятию тормозного влияния на нейроны. Физиологическим проявлением этого является двигательное возбуждение животных при больших дозах фенамина (<sup>13</sup>). Таким образом, метаболическим следствием тормозного влияния  $\alpha$ -адренорецепторов является угнетение синтеза липидов, а снятие их тормозного действия приводит к активации этого процесса. Следовательно, интенсивность синтеза липидов в мозге является отражением уровня межнейронной передачи в холино- и адренергических синапсах. Учитывая полиреактивность нейронов, т. е. наличие синапсов различного химизма, тормозных и возбуждающих (<sup>18</sup>), можно предполагать, что противоположные эффекты ацетилхолина и норадреналина на синтез липидов реализуются на уровне одного нейрона.

В свете представленных фактов указанную выше противоречивость литературных данных о влиянии норадреналина и фенамина на синтез липидов можно объяснить использованием разных концентраций медиатора и его аналога. Результаты настоящей работы дают основание полагать, что при адекватных физиологических нагрузках ацетилхолин вызывает активацию синтеза липидов в нервных клетках мозга, а норадреналин — угнетение. Обращает на себя внимание тот факт, что при воздействии разных доз ареколина и фенамина интенсивность включения радиоактивных предшественников в липиды изменяется в пределах 30% в ту или иную сторону. Это позволяет предположить, что метаболическим превращениям в процессе проведения нервного импульса подвергается лишь ограниченный класс липидов.

Институт токсикологии  
Министерства здравоохранения СССР  
Ленинград

Поступило  
15 XII 1973

# ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> L. E. Hokin, M. R. Hokin, J. Biol. Chem., v. 233, 818 (1958).
- <sup>2</sup> W. L. Magee, J. F. Berry et al., Biochem. J., v. 88, 45 (1963).
- <sup>3</sup> E. G. Lapetina, R. H. Mitchell, Biochem. J., v. 126, 1141 (1972).
- <sup>4</sup> J. Schacht, B. W. Agranoff, J. Biol. Chem., v. 247, 771 (1972).
- <sup>5</sup> Y. Yagichara, J. N. Hawthorne, J. Neurochem., v. 19, 355 (1972).
- <sup>6</sup> R. O. Friedel, S. M. Schanberg, J. Pharmacol. and Exp. Therap., v. 183, 326 (1972).
- <sup>7</sup> M. R. Hokin, J. Neurochem., v. 16, 127 (1969).
- <sup>8</sup> R. U. Margolis, A. Heller, J. Pharmacol. and Exp. Therap., v. 151, 307 (1966).
- <sup>9</sup> М. Я. Михельсон, Э. В. Зеймаль, Апетитколин, «Наука», 1970.
- <sup>10</sup> С. Н. Голиков, Фармакол. и токсикол., т. 19, 38 (1956).
- <sup>11</sup> J. Glowinsky, J. Axelrod, Pharm. Rev., v. 18, 775 (1966).
- <sup>12</sup> А. Т. Селиванова, Действие холинергических веществ на высшую нервную деятельность, Л., 1969.
- <sup>13</sup> Р. Ю. Ильюченко, Фармакология поведения и памяти, Новосибирск, 1972.
- <sup>14</sup> J. Folch, M. Lees, G. H. Sloane-Stanley, J. Biol. Chem., v. 226, 497 (1957).
- <sup>15</sup> К. Krnjevič, J. W. Phillis, Brit. J. Pharmacol., v. 20, 471 (1963).
- <sup>16</sup> Н. А. Посев, Ю. С. Бородкин, Фармакол. и токсикол., т. 35, 549 (1972).
- <sup>17</sup> C. E. Spooner, W. D. Winters, Experientia, v. 21, 256 (1965).
- <sup>18</sup> Д. Экклс, Тормозные пути ЦНС, М., 1971.