

ВЛИЯНИЕ ПСИХОТОМИМЕТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН МИТОХОНДРИЙ МОЗГА

Г. П. Гулидова

Лаборатория общей патофизиологии Института психиатрии АМН СССР, Москва

Полярнографическим методом исследовали влияние сернила и ЛСД-25 (веществ, вызывающих различное по характеру изменение психики) на процесс окисления и фосфорилирования митохондрий коры больших полушарий и ядер межучного мозга кошки. В качестве субстрата окисления в опытах с ЛСД-25 использовали сукцинат, а в опытах с сернилом — сукцинат и глютамат натрия. Установлено, что оба вещества снижают интенсивность окисления и фосфорилирования, когда субстратом окисления является сукцинат натрия. В отличие от ЛСД-25 сернил снижает также сопряженность окисления с фосфорилированием при использовании обоих субстратов окисления. Митохондрии коры больших полушарий отличаются большей чувствительностью к действию сернила по сравнению с митохондриями ядер межучного мозга.

Таблица 1. Иллюстраций 2. Библиография: 23 названия.

Summary: The purpose of the study was to investigate the influence of sernil and LSD-25 on the oxidative and phosphorylation processes in the cortical mitochondria and nuclei of the mesencephalon of a cat by the aid of polarographic method. As a substrate of oxidation in experiments with LSD-25 the author used succinate, and in experiments with sernil — succinate and natrii glutamate. It was established that both products decreased the intensity of oxidation and phosphorylation when the substrate of oxidation is natrii succinate. Unlike LSD-25, sernil also decreases the conjugation of oxidation and phosphorylation in using both substrates of oxidation. The cortical mitochondria are more sensitive to the action of sernil as compared to that of the mitochondria in the nuclei of the mesencephalon.

Одним из возможных путей изучения биохимических основ психических заболеваний является экспериментальное исследование нарушений метаболизма под влиянием веществ, воспроизводящих отдельные психопатологические симптомы или усиливающих их проявление. К таким веществам относятся, в частности, диэтилаид лизергиновой кислоты (ЛСД-25) и 1-фенилциклогексил-1-пиперидин гидрохлорид (сернил). Эти вещества вызывают у психически здоровых лиц разные по своим внешним проявлениям нарушения психики. Изменения психической деятельности, вызываемые ЛСД-25, имеют полиморфный характер и не укладываются в рамки определенного синдрома. Наиболее типичны в этих случаях зрительные галлюцинации и эмоциональные расстройства [1—3]. Сернил в противоположность ЛСД-25 и другим психотомиметикам редко вызывает зрительные галлюцинации, но существенно нарушает процессы мышления у здоровых людей, в связи с чем психические расстройства, вызываемые им, по своей клинической картине более всего приближаются к проявлениям шизофрении [3—10].

Биохимические механизмы психотомиметического действия этих веществ в достаточной степени не выяснены. Имеются отдельные сведения о нарушении некоторых сторон обмена веществ (снижение уровня серотонина в мозгу, изменение активности моноаминоксидазы и холинэстеразы, а также нарушение превращения адреналина, норадреналина и пр.) [2, 11—16]. Некоторые данные свидетельствуют об изменении под влиянием ЛСД-25 окислительного обмена в нервной ткани животных [14, 15, 17]. Сернил, по предположению некоторых исследователей, очевидно, приводит к снижению процессов образования энергии в организме [9]. Однако четких данных о влиянии этих психотомиметиков на процессы образования энергии в нервной ткани в литературе нет. Поскольку нарушение энергетического обмена в организме больных может вызвать серьезные сдвиги самых различных биохимических процессов и изменить нормальную деятельность нервной системы, представляет интерес детальное исследование влияния указанных психотомиметиков на энергетический обмен в областях мозга, различающихся по структуре и выполняемой функции.

В настоящее время исследования, посвященные влиянию психотомиметических веществ на процессы в митохондриях, являются одними из наиболее актуальных. В настоящее время изучаются функции и физиология митохондрий, наиболее молодых и активных элементов клетки, выполняющих функцию энергетического обмена в мозге — функции

Исследование митохондрий и изоляцию митохондрий для исследования энергетических процессов, связанных с потреблением кислорода, проводилось с помощью нового электрода, позволяющего измерять потребление кислорода в 0,8 мл. В пробе со сукцинатом. Белок определяли по методу Lowry и соавт. [19]. Температуру инкубации 25°. В качестве субстрата окисления использовали сукцинат натрия и глютамат натрия. В экспериментах с психотомиметическими веществами в концентрации 0,1 мкг/мл в течение 10 мин в пробирках с обычной концентрацией субстрата in vivo. Изменения в показателях окислительного процесса, действительно, были. Показатель (P) был критерием студента.

Результаты Изучены результаты исследования, представленные в таблице и рисунке. Изучено, что характер изменений энергетического обмена в митохондриях под влиянием психотомиметиков зависит от субстрата окисления. В присутствии сукцината окисление и фосфорилирование митохондрий в присутствии этих веществ снижаются. Воздействие на митохондрии коры больших полушарий ЛСД-25 (0,8; 1 мкг/мл) достоверно снижает скорость окисления сукцината ($V_{\text{адф}}$ ($P < 0,01$;

соответственно), а в присутствии глютамата ($V_{\text{адф}}$ ($P < 0,01$;

соответственно):

АДФ/АТФ и дыхательная цепь

и дыхательная цепь

и дыхательная цепь

и дыхательная цепь

и дыхательная цепь

и дыхательная цепь

и дыхательная цепь

и дыхательная цепь

и дыхательная цепь

и дыхательная цепь

и дыхательная цепь

и дыхательная цепь

и дыхательная цепь

вызывающих
рождения мито-
хондриаль-
м — сукцинат
окисления
В отличие от
при исполь-
отличаются
ондриями ядер

and LSD-25
and nuclei of
of oxidation
with sernil —
d the intensity
sinate. Unlike
ation in using
e action of ser-
halon.

снов психи-
нарушений
ые психи-
К таким ве-
ты (ЛСД-25)
ти вещества
иним прояв-
ьности, выз-
ются в рамки
зрительные
в противо-
ает зритель-
ния у здоро-
емые им, по
проявлениям

ия этих ве-
ые сведения
овня серото-
линэстеразы,
пр.) [2, 11—
нием ЛСД-25
17]. Сернил,
водит к сни-
нако четких
ания энергии
ергетического
и самых раз-
деятельность
ание влияния
астьях мозга,

В настоящей работе исследованы влияние ЛСД-25 на интенсивность дыхания, фосфорилирования, а также сопряженность этих процессов в митохондриях коры больших полушарий и сернила на соответствующие процессы в митохондриях коры больших полушарий и ядер межзачаточного мозга кошки. Названные участки существенно различаются по структуре, функции и филогенетическому возрасту. Кора больших полушарий — наиболее молодой в филогенетическом отношении участок мозга — выполняет функцию интеграции поступающих импульсов, а ядра межзачаточного мозга — функцию переключения импульсов.

Исследование проведено на мозге 18 кошек, забитых декапитацией. Обработку тканей и изоляцию митохондрий проводили по методу, описанному ранее [18]. О характере изменения энергетического обмена судили по измеренной полярографическим методом интенсивности потребления митохондриями кислорода. Катодом служил стационарный платиновый электрод, покрытый полистиролом. Объем полярографической ячейки равнялся 0,8 мл. В пробе содержались митохондрии в количестве, соответствующем 2—3 мг белка. Белок определяли по методу Лоури и соавт. [19]. Температура среды инкубации 25°. В качестве субстрата окисления использовался сукцинат и глютамат натрия (10 мМ). Психотомиметические вещества использовались в концентрациях, сопоставимых с обычно применяемыми в опытах *in vivo*. Изменения исследованных показателей принимались за действительные, когда уровень значимости (P) был меньше 0,05 по критерию Стьюдента.

Результаты опытов (см. таблицу и рис. 1) показали, что характер изменения энергетического обмена в митохондриях под влиянием психотомиметиков зависит от субстрата окисления, типа исследуемых митохондрий и концентрации этих веществ. При воздействии на митохондрии коры больших полушарий ЛСД-25 (0,8; 1,6; 2,4 мкМ) достоверно снижается скорость окисления сукцината $V_{\text{АДФ}}$ ($P < 0,01$; 0,001; 0,001

соответственно), скорость фосфорилирования — $\frac{\text{АДФ}}{\Delta t}$ ($P < 0,01$; 0,01; 0,0001 соответственно); недостоверно изменяется сопряженность этих процессов — $\frac{\text{АДФ}}{\Delta O}$ и дыхательный контроль митохондрий — величина, являющаяся отношением скоростей дыхания при наличии АДФ в среде инкубации и при его полном превращении в АТФ — $\left(\frac{V_{\text{АДФ}}}{V_{\text{АТФ}}}\right)$. Эта величина отражает уровень регу-

ляции интенсивности дыхания акцептором неорганического фосфата — АДФ. В тех же условиях опыта сернил в концентрации 42 и 144 мкМ статистически достоверно снижает скорость дыхания, фосфорилирования и сопряженность этих процессов ($P < 0,001$ и 0,05 соответственно). Выявляется тенденция к уменьшению дыхательного контроля ($P < 0,2$).

При окислении глютамата натрия скорость дыхания митохондрий коры больших полушарий под влиянием сернила остается без изменений. Скорость фосфорилирования и сопряженность окисления с фосфорилированием меняются в зависимости от концентрации сернила. Эти показатели с различной степенью достоверности снижены при концентрациях серни- ла 14, 32, 72 и 144 мкМ ($P < 0,05$; 0,01 и $P < 0,05$; 0,001 соответственно),

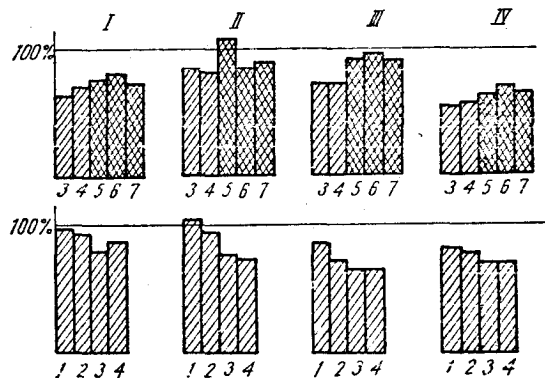


Рис. 1. Влияние сернила и ЛСД-25 на процесс окисления и фосфорилирования в митохондриях коры больших полушарий мозга кошки (в % к показателям интактных митохондрий, которые приняты за 100).

I — $V_{\text{АДФ}}$; II — дыхательный контроль; III — $\frac{\text{АДФ}}{\Delta O}$; IV — $\frac{\text{АДФ}}{\Delta t}$; 1, 2, 3, 4 — воздействие сернила в концентрациях 14, 32, 72 и 144 мкМ соответственно; 5, 6, 7 — воздействие ЛСД-25 в концентрациях 0,8, 1,6, 2,4 мкМ соответственно. Верхний ряд столбиков — субстрат сукцинат, нижний ряд — глютамат.

Влияние сернилы и ЛСД-25 на энергетический обмен митохондрий мозга кошки

	Концентрация вводимых веществ (в мМ)	Кора больших полушарий				Ядра межточного мозга					
		V АДФ	дыхательный контроль	$\frac{\text{АДФ}}{\Delta \text{O}}$	$\frac{\text{АДФ}}{\Delta t}$	число опытов	V АДФ	дыхательный контроль	$\frac{\text{АДФ}}{\Delta \text{O}}$	$\frac{\text{АДФ}}{\Delta t}$	число опытов
Субстрат сукцинат											
Интактные митохондрии	—	99±3,3	2,2±0,14	1,9±0,1	190±10,1	15	72±3,4	2,2±0,18	1,8±0,05	116±10,9	14
ЛСД-25	0,8	79±5,3	2,4±0,27	1,7±0,10	123±7,9	7	—	—	—	—	—
	1,6	82±2,8	1,9±0,03	1,9±0,19	136±4,6	4	—	—	—	—	—
	2,4	76±3,6	2,0±0,21	1,7±0,23	129±5,2	7	—	—	—	—	—
Сернил	72	65±5,2	1,9±0,21	1,4±0,02	108±10,2	12	56±4,7	1,9±0,15	1,6±0,07	99±11,7	7
	144	72±6,1	1,8±0,36	1,4±0,06	110±9,0	6	60±2,5	1,9±0,12	1,4±0,13	94±11,8	4
Субстрат—глутамат											
Интактные митохондрии	—	59±3,1	2,8±0,2	2,6±0,10	150±9,0	12	54±4,4	2,5±0,24	2,3±0,13	110±8,7	9
Сернил	14	58±3,4	3,0±0,22	2,3±0,09	126±7,0	4	—	—	—	—	—
	32	57±3,8	2,7±0,23	1,9±0,07	118±3,9	7	—	—	—	—	—
	72	53±3,1	2,2±0,20	1,7±0,19	108±10,2	13	47±6,8	2,3±0,19	2,0±0,07	104±10,9	5
	144	52±3,0	2,1±0,34	1,7±0,09	108±7,4	7	52±7,3	2,5±0,14	1,6±0,035	80±6,5	4

Примечание. V АДФ измеряется в $\frac{\text{мкмоль О}_2}{\text{мин} \cdot \text{мг белка}}$; $\frac{\text{АДФ}}{\Delta \text{O}}$ в $\frac{\text{мкмоль АДФ}}{\text{мкмоль О}_2}$; $\frac{\text{АДФ}}{\Delta t}$ в $\frac{\text{мкмоль АДФ}}{\text{мин} \cdot \text{мг белка}}$.

Среды инкубации (в мМ): сахароза 170; трис-буфер 10; неорганический фосфор 10; KCl 30; ЭДТА 0,2. Концентрация АДФ—150 мМ; остальные данные по условиям опыта — в тексте.

а дыхательный верно уменьшен.

Митохондрии коры больших полушарий, так и представленных шарий и ядер форилирования является хондриях ядер полушарий (Р-женность этих хательный конт риях этих обла наковы. При о мата различия дыхания отсутс этом случае у рость фосфори <0,01) и сопр ления с фос (Р=0,05).

Сопоставле нила на мит больших полу межточного м что характер цессов окисле ния в эти сходен, однак ядер межточнс чаются меньш ностью к дей ствства. При о ната интенсивн сопряженность форилирование янием сернилы меньшей степе ниях коры бо роля недостато и сопряженнос межточного м 144 мМ (Р<0,05).

Существенн коры больших и томиметиков с ДНФ (100 мМ).

При добав: вается до уров линейной впло что уменьшенн томиметиков, с воуксусной кс ирия путем пер рующее воздей

Менее выра вания в митох

Примечание. $V_{\text{АДФ}}$ измеряется в $\frac{\text{мкмоль } \text{O}_2}{\text{мин} \cdot \text{мг белка}}$; $\frac{\text{АДФ}}{\Delta t}$ в $\frac{\text{мкмоль АДФ}}{\text{мин} \cdot \text{мг белка}}$; $\frac{\text{АДФ}}{\Delta \text{O}}$ в $\frac{\text{мкмоль АДФ}}{\text{мкмоль } \text{O}_2}$; $\frac{\text{АДФ}}{\Delta t}$ в $\frac{\text{мкмоль АДФ}}{\text{мин} \cdot \text{мг белка}}$.

Среда инкубации (в мМ): сахара 170; трис-буфер 10; неорганический фосфор 10; KCl 30; ЭДТА 0,2. Концентрация АДФ — 150 мкМ; остальные данные по условиям опыта — в тексте.

а дыхательный контроль митохондрий коры больших полушарий достоверно уменьшен при концентрациях 72 и 144 мкМ ($P < 0,05$).

Митохондрии ядер межуточного мозга отличаются от митохондрий коры больших полушарий как по исходному уровню дыхания и фосфорилирования, так и по реакции на воздействие сернила. Как следует из данных, представленных в таблице, интактные митохондрии коры больших полушарий и ядер межуточного мозга различаются по уровню дыхания, фосфорилирования и сопряженности этих процессов. Когда субстратом окисления является сукцинат, скорость дыхания и фосфорилирования в митохондриях ядер межуточного мозга ниже, чем в митохондриях коры больших полушарий ($P < 0,001$), сопряженность этих процессов и дыхательный контроль в митохондриях этих областей мозга одинаковы. При окислении глутамата различия в интенсивности дыхания отсутствуют, однако в этом случае уменьшаются скорость фосфорилирования ($P < 0,01$) и сопряженность окисления с фосфорилированием ($P = 0,05$).

Сопоставление влияния сернила на митохондрии коры больших полушарий и ядер межуточного мозга показало, что характер изменения процессов окисления и фосфорилирования в этих митохондриях сходен, однако митохондрии ядер межуточного мозга отличаются меньшей чувствительностью к действию этого вещества. При окислении сукцината интенсивность дыхания и сопряженность окисления с фосфорилированием в них под влиянием сернила изменяется в меньшей степени, чем в митохондриях коры больших полушарий ($P < 0,01$). Изменения дыхательного контроля недостоверны. При окислении глутамата скорость фосфорилирования и сопряженность окисления с фосфорилированием в митохондриях ядер межуточного мозга достоверно снижены лишь при концентрации сернила 144 мкМ ($P < 0,01$), а дыхательный контроль практически не изменен. Существенно, что при окислении сукцината (рис. 2) в митохондриях коры больших полушарий и ядер межуточного мозга в присутствии психотомиметиков снижена стимуляция дыхания 2—4-динитрофенолом — ДНФ (100 мкМ), которая сменяется торможением.

При добавлении глутамата натрия (5 мМ) скорость дыхания увеличивается до уровня, характерного для интактных митохондрий, и остается линейной вплоть до исчерпания кислорода. Этот факт указывает на то, что уменьшение интенсивности окисления сукцината под влиянием психотомиметиков, очевидно, вызвано накоплением в митохондриях шавелевоуксусной кислоты — ингибитора сукцинатдегидрогеназы. Глутамат натрия путем переаминирования снижает ее концентрацию, снимая ингибирующее воздействие.

Менее выраженные изменения в процессах окисления и фосфорилирования в митохондриях ядер межуточного мозга под влиянием сернила,

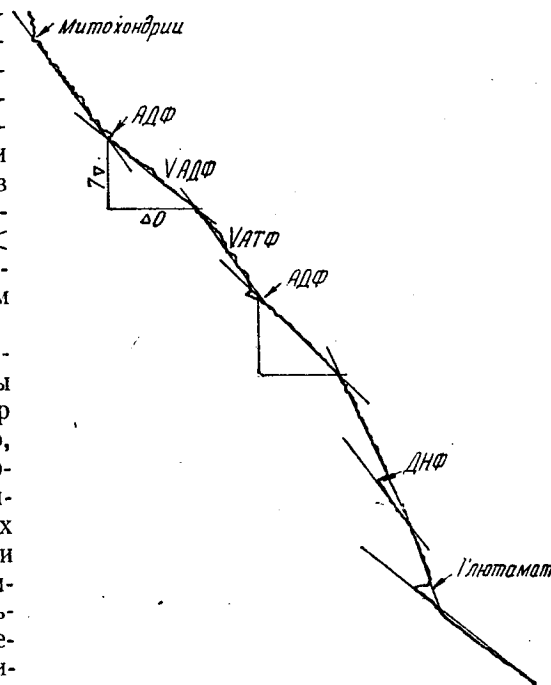


Рис. 2. Поларограмма дыхания митохондрий коры больших полушарий мозга кошки при воздействии 2,4 мкМ ЛДС-25. Субстрат — сукцинат натрия.

очевидно, определяются качественными различиями митохондрий в этих отделах мозга, что подтверждается данными о неодинаковой активности ферментов в них и о различных свойствах их мембран [20—23]. На основании полученных результатов можно предположить, что сернил нарушает энергетический обмен, а следовательно, и деятельность нервных клеток в большей степени в корковом отделе головного мозга, чем в его межучастном отделе.

Таким образом, становится очевидным, что ЛСД-25 и сернил—вещества, вызывающие различные нарушения психики, не одинаково влияют на энергетический обмен митохондрий мозга. Основное различие заключается в том, что в отличие от ЛСД-25 сернил снижает сопряженность окисления с фосфорилированием. Действие этих веществ на энергетический обмен увеличивается по мере повышения их концентрации и зависит от субстрата окисления и типа исследуемых митохондрий. Митохондрии коры больших полушарий отличаются большей чувствительностью к действию сернилы, чем митохондрии ядер межучастного мозга.

ЛИТЕРАТУРА. 1. Hofmann A. В кн.: Биохимия психозов. М., 1963, с. 77. — 2. Варганян М. Е. Ж. невропатол. и психиатр., 1962, в. 8, с. 1238. — 3. Столяров Г. В. Лекарственные психозы и психотомиметические средства. М., 1964, с. 278. — 4. Rosenbaum G., Cohen B., Luby E. et al. Arch. gen. Psychiat., 1959, v. 1, p. 113. — 5. Idem. Ibid., p. 651. — 6. Levy L., Cameron D., Aitken R., Am. J. Psychiat., 1960, v. 116, p. 843. — 7. Davies B. M., J. ment. Sci., 1961, v. 107, p. 109. — 8. Van T. A., Lohrenz J. J., Lehmann H. E., Canad. Psychiat. Ass. J., 1961, v. 6, p. 150. — 9. Luby E. D., Gottlieb I. S., Cohen B. et al. Am. J. Psychiat., 1962, v. 119, p. 61. — 10. Баншиков В. М., Столяров Г. В. Ж. невропатол. и психиатр., 1965, в. 11, с. 1741. — 11. Мак-Айзен У. Клин. мед., 1962, № 6, с. 25. — 12. Marchbanks R. M., Rosenblatt F., O'Brien R. D., Science, 1964, v. 144, p. 1135. — 13. Образцова Г. А. Тезисы докл. 20-го Совещания по проблемам высшей нервной деятельности. М.—Л., 1963, с. 45. — 14. Попова Э. Н. Ж. невропатол. и психиатр., 1969, в. 3, с. 457. — 15. Cellietti A. Биохимия психозов. М., 1963, с. 58. — 16. Essman Walter B., Psychol. Repts., 1967, v. 20, № 1, p. 124. — 17. Мауер-Гросс В., J. ment. Sci., 1953, v. 99, p. 804. — 18. Гулидова Г. П., Полянская Н. П. Ж. невропатол. и психиатр., 1970, в. 8, с. 1211. — 19. Lowry O. H., Rosenbrough N. I., Farr A. L. et al. J. biol. Chem., 1951, v. 193, p. 265. — 20. Weiner N., J. Neurochem., 1959, v. 6, p. 79. — 21. Гулидова Г. П. Цитология, 1965, в. 6, с. 759. — 22. Пигарева З. Д., Боголепов Н. Н., Гулидова Г. П. и др. В кн.: Митохондрии, структура и функция. М., 1966, с. 25. — 23. Гулидова Г. П. Ж. эволюц. биохим. и физиол., 1967, № 4, с. 300.

Поступила 10/XII 1970 г.

УДК 615.214.31.038

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НОВОГО ПСИХОСТИМУЛЯТОРА СИДНОКАРБА

М. Д. Машковский, Р. А. Альшулер, Г. Я. Авруцкий
Ю. А. Александровский, Р. Л. Смелевич

Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт им. С. Орджоникидзе, Институт психиатрии АМН СССР, Московский научно-исследовательский институт психиатрии Министерства здравоохранения РСФСР

Сиднокарбом лечили 406 больных. У 184 из них имели место астенические и неврастенические состояния после перенесенных интоксикаций, инфекций и травмы мозга, у 222 — шизофрения. Результаты лечения свидетельствуют о высокой эффективности препарата при астенических, адинамических и апатических состояниях. Стимулирующее действие сиднокарба не сопровождается эйфорией и периферическими симпатомиметическими эффектами. Препарат малотоксичен. При длительном его применении (от 2 месяцев до 1 года) не происходит привыкания к нему.

Библиография: 12 названий.

Summary: Sydnocarb (N-phenylcarbamoyl derivative of 3- β -phenylisopropyl — sidnominin) in animal experiments exerts an expressed central stimulating action. The preparation is not very toxic and according to some pharmacological indices of its influence on the

CNS differs from p following diagnostic infections and brain data testify to a h disorders. The stimu sympathomimetic et 1 year and more) di ration.

Среди совр ставлены небол мин, первитини опасностью при томиметического

В поисках производных с исследовательск и Л. Е. Холод отобрать для к. 3-(β -фенилизопр нокарб. Привод

Препарат п со слегка зелен с температурой

Результ ния. Экспери мощью тестов, р щее действие 1 суспензии.

Исследовани на животных яв оно отчетливо п а у собак и коу через 5—10 мин и продолжается дение не сопрое нениями поведе

При электр лином кошек об давало активир коры и мезэнце частоты и умень но усиливалась циональных наг

Влияние с на крысах по м ния [3]. В эти: латентный перн реакции.

Возбуждаю проявлялось та и крыс седативн продолжительнс