

УДК 591.11: 547.466

## МОДУЛЯЦИЯ БЕТА-АЛАНИНОМ И N-(1,2:3,4-ДИ-О-ИЗОПРОПИЛИДЕН-АЛЬФА-D-ГАЛАКТОПИРАНУРОНОИЛ)-БЕТА-АЛАНИНОМ ПОВЕДЕНИЯ КРЫС В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ»

*Раваева М.Ю., Коренюк И.И.*

Аланин, или сеаминопропионовая кислота, является ациклической аминокислотой, которая широко распространена в живой природе. В составе белков β-аланин [CH<sub>2</sub>(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>COOH] не встречается, но является продуктом промежуточного обмена аминокислот и входит в состав некоторых биологически активных соединений, например азотистых экстрактивных веществ скелетной мускулатуры – карнозина и анзерина, коэнзима а, а также одного из витаминов – пантотеновой кислоты [1]. β-аланин (β-ala) обнаруживается в свободном состоянии в мозге и действует на одни и те же рецепторы нейронов что и глицин [2], оказывая тормозное действие [3]. В настоящее время синтезировано большое количество соединений, имеющих в своем составе β-ala и одним из таких соединений относят N-(1,2:3,4-ди-0-изопропилиден-α-D-галактопирануроноил)-β-аланин (DAGU-Ala). В предыдущей нашей работе [4] было показано, что DAGU-Ala при непосредственном воздействии на нейроны моллюска дозозависимо угнетает трансмембранные входящие и выходящие ионные токи, с преимущественным ингибированием последних. Поскольку ионные механизмы электрогенеза и закономерности функционирования нейронов моллюска принципиально сходны с таковыми для нейронов млекопитающих [5, 6], можно предполагать, что в случае проникновения через гематоэнцефалический барьер при системном введении млекопитающим β-ala и DAGU-ala проявят психотропную активность. В связи с этим, целью нашей работы явилось изучение влияния β-ala и DAGU-ala на поведение крыс.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выяснение наличия психотропной активности соединений проводили с помощью теста «открытого поля» [7] на белых беспородных крысах-самцах со средней двигательной активностью, массой 180-220 г.

Исследуемые вещества вводили внутривентриально в объеме 0,2 мл в дозе 50 мг/кг, предварительно растворив их в физиологическом растворе. Отдельной группе крыс вводили физиологический раствор того же объема (контроль).

Каждое соединение вводили 10 крысам, которых тестировали в течение 2 минут через 1,5, 3 и 24 часа после момента инъекций. Исследовали следующие

поведенческие феномены: горизонтальная двигательная активность (ГДА) – по числу пересеченных квадратов, причем засчитывалось пересечение квадрата в случае переход его границ обоими задними лапами; вертикальная двигательная активность (ВДА) – по числу вертикальных стоек, исследовательская активность (ИА) – по числу заглядываний в отверстия и обнюхивания фишек; груминг – по числу умываний передними лапками головы; дефекация (Деф) – по числу болюсов.

Экспериментальный материал обработан статистически с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Оценивали значимость различий поведенческих показателей между контрольной и экспериментальной группами крыс в указанные часы эксперимента. Данные представлены как средние значения  $\pm$  ошибка среднего. При проведении экспериментов биоэтические нормы были соблюдены.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения влияния  $\beta$ -Ala, DAGU-Ala представлены в таблице. Из таблицы видно, что аминокислотный остаток  $\beta$ -Ala достоверно повышал ГДА через 1.5 и 24 ч, ВДА через 3 и 24 ч, ИА через 1.5, 3 и 24 ч, груминг через 1.5 ч и количество болюсов через 3 и 24 ч от момента инъекции. Наиболее существенное изменение ГДА и ВДА наблюдалось через 24 ч от момента инъекции, а показатели ИА были достоверно выше контрольных на протяжении всего эксперимента.

DAGU-Ala достоверно повышал ГДА, ВДА и ИА через 1.5 ч после инъекции, груминг через 3 ч и количество болюсов через 1.5 и 24 ч (табл. 1).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что как  $\beta$ -Ala так и DAGU-Ala преодолевают гематоэнцефалический барьер и, взаимодействуя с элементами ЦНС, обуславливают изменения поведения животных. При этом, свободная аминокислота  $\beta$ -Ala оказывает более выраженное действие, чем в составе гликопептида DAGU-Ala, содержащего  $\beta$ -Ala в качестве радикала. Анализ динамики эффектов соединений в течении 24 ч эксперимента показал, что данные соединения обладают пролонгированной психотропной активностью.

Известно, что двигательная активность животных зависит от соотношения процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе (ЦНС) [8, 9], а показатели груминга и дефекации – от уровня возбуждения вегетативной нервной системы зависят [10]. Поскольку у крыс под влиянием данных препаратов происходит повышение двигательной активности можно полагать, что тестируемые соединения взаимодействуя с нервными элементами ЦНС, сдвигают баланс между центральными процессами возбуждения и торможения в сторону возбуждения. Благодаря этому повышается уровень ориентировочно-исследовательской и когнитивной активности животных.

Полученные при внутриклеточном отведении биопотенциалов нейронов моллюска данные, свидетельствуют, что гликопептид DAGU-Ala при непосредственном приложении оказывает возбуждающее влияние на нервную систему [4], что согласуется с результатами настоящего этологического исследования.

МОДУЛЯЦИЯ БЕТА-АЛАНИНОМ И N-(1,2:3,4-ДИ-О-ИЗОПРОПИЛИДЕН-АЛЬФА-D-ГАЛАКТОПИРАНУРОНОИЛ)-БЕТА-АЛАНИНОМ ПОВЕДЕНИЯ КРЫС В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ»

Таблица 1.

Показатели поведенческой активности крыс в тесте "открытое поле" при действии β-аланина (β-Ala) и N-(1,2:3,4-ди-о-изопропилиден-α-D-галактопирануроноил)-β-аланина (DAGU-Ala)

Вид поведенческой активности	Время, часы	ВЕЩЕСТВА, ДОЗЫ И ПОКАЗАТЕЛИ		
		Физ.раствор (контроль)	β-Ala 50 мг/кг	DAGU-Ala 50 мг/кг
ГДА	1.5	17,4±3,9	15,2 ±2,1	24 ±2,8*
	3	14,6±3,9	20 ±6,6*	19,8 ±4,4
	24	12,2±3,6	33,8±4,05***	17 ±4,9
ВДА	1.5	3,1±1,02	5,6 ±1,6	6 ±0,9**
	3	3,6±0,9	6 ±1,3**	5,3 ±1,4*
	24	1,8±0,6	7,2 ±1,7**	4,5 ±1*
ИА	1.5	5,7±0,8	11 ±1,9**	9,8 ±0,8**
	3	5±0,9	16,4 ±2,1***	7,2 ±1,6
	24	5,1±0,7	12 ±0,8**	8,1 ±1,4*
Гр	1.5	0,2±0,1	0,4 ±0,1**	0,8 ±0,38*
	3	0,3±0,1	0,6 ±0,2	1 ±0,39**
	24	0,7±0,2	0,8 ±0,2	0,9 ±0,4
Деф	1.5	0,1±0,1	0,6 ±0,4	2,5 ±0,9**
	3	0,2±0,1	2 ±0,4**	1,7 ±0,7
	24	0,1±0,1	2,2 ±0,9**	1,9±0,75**

Примечания: \* – p = 0,05; \*\* – p < 0,05; \*\*\* – p < 0,01. ГДА – горизонтальная двигательная активность, ВДА – вертикальная двигательная активность, ИА – исследовательская активность, Гр – груминг, Деф – количество дефекационных болюсов.

Вероятно, возбуждающее нервную систему действие тестируемых агентов при системном введении, обусловлено способностью аланина катализировать биохимические процессы, увеличивать тем самым метаболизм сахаров и органических кислот [1].

Нельзя упускать из виду, что данные соединения могут влиять на поведение и изменяя соотношения концентраций соответствующих медиаторов в различных отделах головного мозга. Поскольку у крыс со средней двигательной активностью, используемых в наших экспериментах, активность серотонин- и дофаминергических систем доминирует над другими медиаторными системами [13, 14], и не исключено, что тестируемые соединения в первую очередь изменяют соотношение этих систем. В отношении серотонина известно, что в случае

повышения его уровня в структурах головного мозга, увеличивается эмоциональность и угнетается двигательная активность [15, 16]. Так как при системном введении  $\beta$ -Ala и гликопептида DAGU-Ala повышается двигательная активность, мы полагаем, что они или снижают уровень серотонина в ЦНС, или являются антагонистами серотонина, вследствие чего и активируется поведение животных. Серотониновые рецепторы как правило, связаны с G-белками, действуют на аденилатциклазу и фосфолипазу C и изменяют проницаемость для  $K^+$  [17]. Наши данные о действии гликопептида на трансмембранные ионные токи нейронов моллюска [4], также указывают на ингибирующее влияние данного соединения преимущественно на выходящие  $K^+$ -токи. Это может быть косвенным доказательством участия серотонинэргической системы в реализации данных эффектов.

Нельзя исключить и влияния этих соединений на дофаминергическую систему, которая, также играет важную роль в регуляции движений [18]. Однако, наличие значительного количества серотониновых рецепторов на дофаминергических nigростриатных нейронах [19], предполагает опосредованное действие серотонина на дофаминергическую систему [20], в результате которого осуществляется контроль выделения дофамина в базальных ганглиях, являющихся основным двигательным центром у крыс [21].

## ВЫВОДЫ

$\beta$ -аланин и N-(1,2,3,4-ди-*o*-изопропилиден- $\alpha$ -D-галактопирануроноил)- $\beta$ -аланин могут представлять значительный интерес как психотропные средства, обладающие анксиогенным профилем и дальнейшая модификация структуры гликопептида представляет собой перспективный путь поиска психокорректирующих средств среди производных нейроактивных аминокислот.

## Список литературы

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Издание тринадцатое. – Харьков. «Торсинг». – Т. 1. – 1997. – С. 432-433.
2. Раевский К.С., Георгиев В.П. Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрохимические аспекты. – М.: Медицина, 1986. – 239 с.
3. Керцер С.Л., Баев К.В. Связь между строением кристаллической решетки и биологическим действием некоторых агонистов аминокислотных рецепторов // Нейрофизиология. – 1992. – Т. 24, № 1. – С. 44 – 51.
4. Раваева М.Ю., Коренюк И. И., Гамма Т.В., и др. // Ученые записки ТНУ, серия «Биология». – 2003. – Т. 16, №2. – С. 115-123.
5. Костюк П.Г., Крышгаль О.А. Механизмы электрической возбудимости нервной клетки. – М., 1981. – 286 с.
6. Костюк П.Г. Кальций и клеточная возбудимость. – М., 1986. – 185 с.
7. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П. (Bures J., Buresova O., Houston D.P.) Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения (пер. с англ.). – М., 1991. – 268 с.
8. Маркель А. Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте открытого поля // Журн. высш. нервн. деятельности. – 1981. – Т. 31, №2. – С. 301-307.
9. Симонов П.В. Модификация типологии Айзенка для крыс // ЖВНД. – 1984. – С. 953-957.
10. Калуев А.В. Стресс и груминг. Москва: Авикс, 2002. – 146 с

**МОДУЛЯЦИЯ БЕТА-АЛАНИНОМ И N-(1,2:3,4-ДИ-O-ИЗОПРОПИЛИДЕН-АЛЬФА-D-ГАЛАКТОПИРАНУРОНОИЛ)-БЕТА-АЛАНИНОМ ПОВЕДЕНИЯ КРЫС В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ»**

---

11. Бондаренко О.М., Манухина Е.Б. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 126, №8. – С. 157-160.
12. Самохвалов В.П. Эволюционная психиатрия. Симферополь: Движение, 1993. – 286 с.
13. Кругликов Р.И., Орлова Н.В., Герцова В.М. Содержание норадреналина и серотонина в симметричных отделах головного мозга крыс в норме, при обучении и введении пептидов // ЖВНД. – 1991. – Т. 41, №2. – С. 359-363.
14. Кругликов Р.И., Герцова В.М., Орлова Н.В. Изменение содержания моноаминов в мозге влияет на реакцию эмоционального резонанса // ЖВНД. – 1995. – Т. 45, №3. – С. 551-557.
15. Кулагин Д.А., Болондинский Б.К. Нейрохимические аспекты эмоциональной реактивности и двигательной активности крыс в новой обстановке // Успехи физиологических наук. – 1986. – №1. – С. 92-110.
16. Warbritton J.D., Stewart R.M., and Baldessarini R.J. Decreased locomotor activity and attenuation of amphetamine hyperactivity with intraventricular infusion of serotonin in the rat // Brain Res. – 1978. – V. 143, № 2. – P. 373-382.
17. Анонг В.Ф. Физиология людини. Підручник. – Львів: БАК, 2002. – 784 с.
18. Кратин Ю.Г. Сотниченко Т.С. Неспецифические системы мозга. – Ленинград: Наука, 1997. – 342с.
19. Sershen H., Hashim A, and Lajtha A Serotonin-mediated striatal dopamine release involves the dopamine uptake sites and the serotonin receptors // Brain Res. – 2000. – V. 53, № 3. – P. 535-537.
20. Marby P.D., Campbel B.A Serotonergic inhibition of catecholamine-induced behavioral arousal // Brain Res. – 1973. – V. 49, № 2. – P. 381-393.
21. Калуев А.В. Стресс, тревожность и поведение. – Киев: Энигма, 1998. – 92 с.

*Поступила в редакцию 15.10.2005 г.*