

УДК 612.822.1:547

ГЛУТАМАТДЕКАРБОКСИЛАЗНАЯ И ГАМК-АМИНОТРАНСФЕРАЗНАЯ АКТИВНОСТИ В МИТОХОНДРИЯХ ОТДЕЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭТАНОЛА В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

С. А. МИКАИЛОВА, А. Н. ФАРАДЖЕВ, М. И. САФАРОВ

*Азербайджанский государственный педагогический университет, Баку;
e-mail: sudaba13@rambler.ru*

Исследована активность энзимов обмена ГАМК — глутаматдекарбоксилазы и ГАМК-аминотрансферазы в митохондриях отделов головного мозга в разные периоды постнатального онтогенеза при введении этанола в высокой дозе. Установлено, что этанол в высокой дозе (3,5 г/кг 25%-ного раствора внутривенно) повышает активность этих энзимов в митохондриях коры головного мозга, мозжечка, гипоталамуса и ствола мозга. При этом ГАМК-аминотрансферазная активность у 10- и 21-дневных животных значительно понижается, а в другие периоды, наоборот, повышается.

Ключевые слова: этанол, ГАМК, глутаматдекарбоксилаза, ГАМК-аминотрансфераза, ГЭБ.

Легкость прохождения алкоголя через ГЭБ, быстрое проникновение в нейроны зависит от его физических свойств и степени кровоснабжения разных отделов головного мозга [1, 2]. Острая этанольная интоксикация влияет на проведение нервного импульса и обмен веществ в нейронах, освобождение нейромедиаторов и их действие на функции нейроглии и аксоплазматический транспорт [3, 4]. Определенное значение при остром воздействии этанола имеет его доза и функциональное состояние, как отдельных областей мозга, так и систем, определяющих интегративную деятельность ЦНС [3, 5, 6]. Взаимодействие социальных, психологических и биохимических факторов алкоголизма осуществляется через ЦНС, которая выполняет функцию объединения и регулирования вегетативных, биохимических процессов, связанных с включением ряда функциональных систем мозга в процессе развития алкоголизма [7–9]. При острой этанольной интоксикации фазовое изменение обмена γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) является компенсаторной реакцией организма. В начальный период развития толерантности к этанолу активность глутаматдекарбоксилазы (ГДК; 4.1.1.15), ГАМК-аминотрансферазы (ГАМК-Т; 2.6.1.19) повышается, а содержание ГАМК увеличивается. Поскольку связывание ГАМК с ее рецепторами углубляет депрессивное действие этанола, то угнетение активности тормозных ГАМК-ергических нейронов, которое обнаруживаются при приеме алкоголя, является также компенсаторной реакцией ор-

ганизма с физической зависимостью от алкоголя.

Данных об изменении активности ГДК и ГАМК-Т, при остром алкогольном отравлении крайне мало и они весьма противоречивы. Так, в работе [3] острое отравление этанолом не влияло на активность ГАМК-Т и скорость исчезновения 3Н-ГАМК не изменялась, при этом активность ГДК возрастала на 10–12%. По другим данным [10] активность этих энзимов менялась в зависимости от дозы однократно введенного этанола.

При длительной интоксикации животных этанолом получены противоположные результаты активности ГДК и ГАМК-Т [3, 7]. После 3-х недель приема 14% раствора этанола вместо воды, активность ГДК не изменялась, а активность ГАМК-Т повышалась на 9% [7]. ГАМК примерно одинаково распределена в ядерной, митохондриальной и микросомальной фракциях гомогенатов мозга с наибольшим ее содержанием в нервных окончаниях [11, 12, 13].

Как показано в работах [10, 11, 14–16], в митохондриях содержание ГАМК почти всегда зависит от активности ГДК. Так обнаружено, 27% активности ГДК в митохондриях из гомогената мозга [17]. В митохондриях определили 44% общего количества ГАМК, уровень которой на единицу протеина в этой фракции был наиболее высоким [18]. В коре больших полушарий головного мозга активность ГДК обнаруживали в митохондриях, а в мозжечке — только в растворимой фракции.

Относительно субклеточного распределения активности ГАМК-Т особых разногла-

сий нет, большинство исследователей считает, что этот энзим является митохондриальным [6, 11, 9, 20].

Таким образом, компоненты системы ГАМК (ГАМК, ГДК и ГАМК-Т) локализуются в основном в митохондриях. Учитывая вышеизложенное, а также актуальность и важность проблемы, цель данной работы – изучить активность ГДК и ГАМК-Т в митохондриальных фракциях некоторых структур головного мозга в постнатальном развитии при воздействии на животных этанола в высокой дозе.

Материалы и методы

Эксперименты проводили на 240 белых беспородных крысах-самцах разного возраста, которым вводили 25%-ный этанол (3,5 г/кг 25%-ного раствора этанола) внутривенно.

Подопытных животных декапитировали через 30 мин после введения этанола. Отделы мозга (кора больших полушарий головного мозга, мозжечок, гипоталамус и ствол мозга) анализировали у таких групп крыс: интактные (новорожденные), 10-дневные (начало миелинизации аксонов), 21-дневные (завершение миелинизации аксонов), трехмесячные (половая зрелость или кризисный период), 12-месячные (взрослые или стабильный период), 24-месячные (старые). Сразу после декапитации головной мозг извлекали и охлаждали. Согласно принципам Международной Конвенции все экспериментальные животные подвергались декапитации под уретановым наркозом. Для определения продуктов реакции исследуемых энзимов использовали электрофорез на бумаге по К. Досе [21] с применением буферной смеси (рН 3,5): вода – уксусная кислота – пиридин в соотношении 44 : 8 : 1. Аминокислоты разделяли при напряжении 350 В и силе тока 12,5 мА в течение 4 ч. Активность ГДК в митохондриях измеряли по увеличению ГАМК при инкубации с глутаминовой кислотой в течение 30 мин при 37 °С в атмосфере азота [22]. Активность энзима выражали в мкмоль ГАМК, образовавшейся за 1 ч на 1 г свежей ткани (мкмоль ГАМК/ч на 1 г ткани). Активность ГАМК-Т определяли по методу Н. С. Ниловой [23] и выражали в мкмоль глутаминовой кислоты, образовавшейся за 1 ч на 1 г свежей ткани (мкмоль Глу/ч на 1 г ткани). Митохондрии из клеток мозга крыс выделяли по методу Somogyi J. et al. [24].

При обработке экспериментальных данных применяли *t*-критерий Стьюдента, а также непараметрический *U*-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни [25]. Результаты обрабаты-

вались при помощи статистических программ Microsoft Excell (Office-2003).

Результаты и обсуждение

Проведенных исследования показали, что на протяжении трех месяцев после рождения ГДК-активность митохондрий коры головного мозга возрастает почти на 180% ($P < 0,001$), в мозжечке почти в 4 раза ($P < 0,001$), в гипоталамусе на 79% ($P < 0,001$) (табл. 1). У крыс 12-ти месяцев ГДК-активность существенно снижается, в сравнении с трехмесячными животными, во всех исследованных тканях, но у двухлетних крыс вновь возрастает примерно до уровня трехмесячных животных.

При этом ГАМК-аминотрансферазная активность в нормальных условиях в митохондриях коры больших полушарий головного мозга также возрастает (табл. 2, норма) в процессе онтогенетического развития до 3-месячного возраста (8,1–12%, $P < 0,01$ и 5%, $P < 0,05$), затем резко понижается (табл. 2, норма) у 12-месячных животных (на 58,2%) и относительно предыдущего периода ее активность несколько повышается, но по сравнению с новорожденными достоверно понижается (на 14,7%, $P < 0,02$) и вновь несколько повышается (табл. 2 норма) у старых (24-месячных) крыс. В митохондриях мозжечка по сравнению с новорожденными активность этого энзима у 10-дневных животных понижается на 77,5%, 21-дневных – на 2,7% ($P < 0,05$), 3-месячных 7,7% ($P < 0,02$), 12-месячных на 2,5% ($P < 0,05$) и 24-месячных – на 26,2% ($P < 0,01$). В митохондриях гипоталамуса с первого дня рождения до 24-месячного возраста активность энзима несколько понижается (33,9; 26,6; 25,5; 53,4 и 44,5% – $P < 0,01–0,001$) (табл. 2, норма), а в митохондриях ствола мозга у интактных животных с первого дня рождения до 12-ти месяцев отмечается повышение ГАМК-аминотрансферазной активности на 26,7; 30,7; 50,6% – $P < 0,01$, а у 12- и 24-месячных наоборот отмечается понижение на 5,7 и 9,4% соответственно, $P < 0,05$, (табл. 2, норма).

ГДК-Активность в митохондриях коры больших полушарий после острой интоксикации этанолом (табл. 1) повышается у новорожденных на 40% ($P < 0,01$), 10-дневных – на 52% ($P < 0,01$), 21-дневных – на 17% ($P < 0,01$), трехмесячных – на 24% ($P < 0,01$), 12-месячных – на 85% ($P < 0,001$) и 24-месячных крыс – на 23% ($P < 0,01$). Как видно из приведенных данных, наибольшее повышение активности этого энзима при введении этанола наблюдается у 10-дневных и 12-месячных животных (на 52 и

Таблиця 1. Глутаматдекарбоксилазна активність (мкмоль ГАМК/ч на 1 г ткани) в мітохондріях структур головного мозгу крыс до і після впливу етанолу (3,5 г/кг 25%-ного розчину), ($M \pm m$; $n = 10$)

Групи животних	Новорож- денні	10-денні	21-денні	3-місячні	12-місячні	24-місячні
<i>Кора великих півкуль</i>						
Норма	9,94 ± 0,24	10,07 ± 0,35	19,92 ± 0,40	27,74 ± 0,47	14,44 ± 0,23	21,73 ± 0,58
Опыт	13,90 ± 0,34	15,32 ± 0,33	23,34 ± 0,28	39,43 ± 0,38	26,25 ± 0,59	26,78 ± 0,48
$P <$	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
%	140	152	117	124	185	123
<i>Мозжечок</i>						
Норма	9,90 ± 0,46	19,04 ± 0,45	26,65 ± 0,38	38,82 ± 0,36	9,94 ± 0,26	13,67 ± 0,78
Опыт	14,18 ± 0,36	21,13 ± 0,34	31,10 ± 0,37	46,68 ± 0,37	23,34 ± 0,33	20,27 ± 0,26
$P <$	0,001	0,01	0,001	0,001	0,001	0,001
%	143	111	117	120	235	148
<i>Гіпоталамус</i>						
Норма	9,91 ± 0,34	11,13 ± 0,23	12,81 ± 0,37	17,75 ± 0,28	11,12 ± 0,36	22,83 ± 0,35
Опыт	13,50 ± 0,32	14,43 ± 0,20	16,62 ± 0,30	26,60 ± 0,27	28,81 ± 0,25	28,53 ± 0,39
$P <$	0,001	0,01	0,01	0,001	0,001	0,001
%	136	130	130	150	259	125
<i>Ство́л мозгу</i>						
Норма	5,53 ± 0,37	6,62 ± 0,03	10,09 ± 0,56	11,13 ± 0,47	5,47 ± 0,41	8,00 ± 0,23
Опыт	14,32 ± 0,47	11,13 ± 0,45	14,30 ± 0,32	17,61 ± 0,44	9,03 ± 0,34	13,33 ± 0,25
$P <$	0,001	0,001	0,01	0,01	0,001	0,001
%	259	168	142	158	165	167

85%, відповідно, $P < 0,01$). В мітохондріях мозжечка в цих умовах ГДК-активність підвищується у новонароджених на 43% ($P < 0,01$), 10-денних – 11%, 21-денних – 17% ($P < 0,01$), тримісячних – 20% ($P < 0,01$), 12-місячних – 135% ($P < 0,001$) і 24-місячних – на 48% ($P < 0,01$). Після введення етанолу в мітохондріях гіпоталамуса ензиматическа активність підвищується у новонароджених на 36% ($P < 0,01$), 10-денних і 21-денних – на 30% ($P < 0,01$), тримісячних – на 50% ($P < 0,01$), 12-місячних – на 159% ($P < 0,001$) і у 24 місячних – на 25% ($P < 0,01$). В цих умовах ГДК-активність в мітохондріях стовла мозгу крыс також підвищується у новонароджених на 159% ($P < 0,001$), 10-денних – 68% ($P < 0,001$), 21-денних – 42% ($P < 0,01$), тримісячних – 58% ($P < 0,001$), 12-місячних – 65% ($P < 0,001$) і 24-місячних – на 67% ($P < 0,001$). Отримані дані показують, що в мітохондріях досліджуваних образів головного мозгу під впливом етанолу найбільш виражене підвище-

ння ГДК-активності спостерігається у 12-місячних тварин.

ГАМК-амінотрансферазна активність під впливом високої дози алкоголю (табл. 2) в мітохондріях кори великих півкуль головного мозгу у новонароджених крыс підвищується на 54% ($P < 0,001$), у 10- і 21-денних відзначається зниження на 17% і 19% ($P < 0,01$), у тримісячних активність підвищується на 13% ($P < 0,01$), а у 12- і 24-місячних тварин також відзначається підвищення активності на 122 і 22% відповідно. У новонароджених тварин в мітохондріях мозжечка активність ензима під дією високої дози етанолу зростає на 18%, у 10-денних – на 181% ($P < 0,001$), а у 21-денних, навпаки, відзначається зниження активності на 29% ($P < 0,01$), а у тримісячних знову відзначається підвищення на 41% ($P < 0,01$). У 12-місячних ГАМК-амінотрансферазна активність знижується на 34% ($P < 0,01$), тоді як у 24-місячних, навпаки, підвищується на 20% ($P < 0,01$). В мітохон-

Таблица 2. ГАМК-аминотрансферазная активность (мкмоль Глу/ч на 1 г ткани) в митохондриях структур головного мозга крыс до и после воздействия этанола (3,5 г/кг 25%-ного раствора), ($M \pm m$; $n = 10$)

Группы животных	Новорожденные	10-дневные	21-дневные	3-месячные	12-месячные	24-месячные
<i>Кора больших полушарий</i>						
Норма	24,33 ± 0,33	26,30 ± 0,43	27,26 ± 0,34	25,50 ± 0,55	10,17 ± 0,42	20,75 ± 0,44
Опыт	37,37 ± 0,55	21,70 ± 0,54	22,03 ± 0,44	28,40 ± 0,48	23,70 ± 0,54	25,27 ± 0,55
<i>P</i> <	0,001	0,02	0,01	0,01	0,001	0,001
%	154	83	81	113	222	122
<i>Мозжечок</i>						
Норма	32,20 ± 0,57	7,30 ± 0,34	31,33 ± 0,34	29,73 ± 0,56	31,40 ± 0,76	23,76 ± 0,42
Опыт	40,36 ± 0,70	20,53 ± 0,58	22,30 ± 0,66	41,80 ± 0,72	20,77 ± 0,42	28,40 ± 0,80
<i>P</i> <	0,01	0,001	0,001	0,001	0,01	0,01
%	118	281	71	141	66	120
<i>Гипоталамус</i>						
Норма	46,53 ± 0,55	30,74 ± 0,34	34,13 ± 0,55	34,67 ± 0,68	21,70 ± 0,58	25,80 ± 0,58
Опыт	48,30 ± 0,40	23,53 ± 0,35	27,40 ± 0,52	44,87 ± 0,67	37,63 ± 0,70	33,90 ± 0,71
<i>P</i> <	0,02	0,01	0,01	0,001	0,001	0,01
%	104	77	80	129	173	131
<i>Ствол мозга</i>						
Норма	18,00 ± 0,54	22,80 ± 0,35	27,13 ± 0,36	27,10 ± 0,55	16,97 ± 0,55	16,30 ± 0,58
Опыт	23,33 ± 0,56	16,67 ± 0,34	21,40 ± 0,44	36,30 ± 0,65	25,55 ± 0,57	20,33 ± 0,76
<i>P</i> <	0,01	0,01	0,01	0,001	0,001	0,01
%	130	73	79	134	151	125

дриях гипоталамуса активность энзима после введения алкоголя у 10-дневных и 21-дневных понижается (на 23 и 20% соответственно, $P < 0,01$), а у 3-, 12- и 24-месячных активность энзима опять повышается (на 29; 73 и 31% соответственно, $P < 0,01$). В митохондриях ствола мозга ГАМК-аминотрансферазная активность под действием этанола у новорожденных повышается на 30% ($P < 0,01$), а у 10- и 21-дневных, наоборот, понижается на 27 и 21% соответственно ($P < 0,01$), у 3-, 12- и 24-месячных отмечается повышение активности этого энзима на 34, 51 и 25% соответственно ($P < 0,01$). Примечательно, что у 10-ти и 21-дневных животных (в периоды начала и завершения миелинизации аксонов) в митохондриях под действием этанола ГАМК-аминотрансферазная активность понижается (в мозжечке на 34,0%, гипоталамусе на 44–24,6% — $P < 0,01$). В то же время, в коре головного мозга происходит повышение ее активности на 8,1–12%, а в стволе мозга — на 20–50% ($P < 0,01$). Вероятно, что

это явление связано с накоплением ГАМК в митохондриях исследуемых образований головного мозга в ответ на воздействие острого отравления алкоголем.

Изучение ранних стадий развития показало, что скорость образования ГАМК под действием глутаматдекарбоксилазы превышает скорость ее утилизации, хотя активность ГДК в мозге крыс в период их постнатального развития составляет всего 30–40% от активности гомогената мозга взрослых особей [17, 19].

Увеличение уровня ГАМК в мозге возрастает вместе с активностью ГДК, достигая максимума на 25 день [17, 18]. Повышение активности ГДК совпадает с увеличением массы мозга и процессом его дифференциации. Из всех исследованных в течение постнатального развития медиаторных аминокислот, содержащихся в головном мозге, наибольшая корреляция между активностью энзима и появлением продукта реакции установлена для ГДК и ГАМК-Т.

Активность обоих энзимов в течение постнатального онтогенеза у интактных животных возрастает параллельно. В мозге крыс активность ГАМК-Т до 16-го дня эмбриогенеза низкая, но быстро нарастает к моменту рождения и повышается в 6 раз в течение постнатального развития [26]. Наибольшее повышение активности ГАМК-Т происходит между 1 и 2 месяцами постнатального развития в середине критического периода развития мозга крыс [26, 27].

Показано, что отношение ГАМК-Т:ГДК (2,7:3,2) сохранялось в процессе постнатального онтогенеза [28]. У старых (24-месячных) крыс наблюдалось падение ГДК активности и снижение активности ГАМК-Т. Соотношение этих энзимов у старых крыс составляет 1,2 : 1,4 [15, 29]. У 2,5-3-х летних крыс ГДК-активность была пониженной, а у 33-месячных крыс активность ГАМК-Т повышалась, и еще более выражена у 37-месячных крыс [1, 16]. Однако в хвостом ядре и коре больших полушарий мозга крыс в возрасте от 2 до 29-и месяцев не было обнаружено значительных изменений ГДК активности [30]. Накопление ГАМК происходит параллельно формированию нейронов и их структурной дифференцировки и отражает как функциональное созревание мозга, так и развитие его метаболической активности [11]. Одновременно с этим установлено, что увеличение активности ГДК и ГАМК-Т происходит параллельно с увеличением площади дендритов. Все это подтверждает, что компоненты системы ГАМК тесно связаны с дендритным и аксональным развитием. После созревания нервной системы, завершением морфологического развития нейронов, когда потенциал роста нервных структур становится менее важным, чем проявление их функции, возникает компартментализация системы ГАМК мозга [11, 12, 13, 16].

Установлено, что после воздействия высокой дозы этанола глутаматдекарбоксилазная и ГАМК-аминотрансферазная активность в митохондриях исследуемых структур головного мозга повышается в шести периодах постнатального развития (за исключением 10- и 21-дневных животных, где в нескольких случаях наблюдается понижение активности ГАМК-Т). Эти изменения больше выражены в митохондриях мозжечка, коре больших полушарий и в стволе мозга, чем в митохондриях гипоталамуса. Возможно, что эти отличия больше всего связаны с ГАМК-ергическими нейронами этих структур мозга, выполняющих сложные вегетативные, физиологические и биохимические

функции. Таким образом, при воздействии этанола в митохондриях коры больших полушарий мозга, мозжечка, гипоталамуса и ствола мозга возрастает глутаматдекарбоксилазная активность. При этом активность ГАМК-Т в митохондриях исследуемых структур головного мозга у 10- и 21-дневных животных значительно понижается, а в остальные периоды постнатального развития, наоборот, несколько возрастает.

Основные изменения уровня ГАМК в различные периоды постнатального развития при воздействии на организм высокой дозы этанола связаны с повышением активности ГДК и угнетением ГАМК-Т. В настоящее время нет надежных данных для четкого объяснения этого факта. Можно лишь указать на высокую лабильность этого энзима и выраженную зависимость от нейротропных факторов. Вероятно, что при воздействии этанола нарушаются окислительные процессы в митохондриях, обуславливающие более интенсивный биосинтез коэнзима ГДК — пиридоксальфосфата, а также имеет место сдвиг рН в митохондриях этих структур мозга в сторону оптимума декарбоксилирования глутамата. Можно полагать, что этанол свое действие на активность ГДК и ГАМК-Т оказывает через протеиновые элементы активного центра этих энзимов.

Результаты предыдущих исследований показали, что под воздействием высокой дозы алкоголя в течение 1 и 30 дней в плазме периферической крови содержание тестостерона резко уменьшается [10]. Кроме того известно, что после воздействия на организм андрогенных гормонов (метилтестостерон и тестостерон-пропионат) содержание ГАМК и активность ГДК в митохондриях различных структур головного мозга также резко уменьшается [15, 16].

На основании полученных результатов и данных литературы можно сделать заключение, что острое воздействие алкоголя уменьшает содержание тестостерона в плазме периферической крови, приводящее к снижению влияния андрогенных гормонов у крыс-самцов на обмен ГАМК в митохондриях структур ЦНС. Другими словами, одной из причин повышения активности энзимов, участвующих в обмене, особенно синтезе, ГАМК — ГДК и изменения содержания ГАМК при остром воздействии этанола, вероятно, является падение уровня тестостерона в плазме периферической крови.

Под влиянием высокой дозы этанола в митохондриях структур головного мозга про-

исходит значительное увеличение содержания ГАМК и повышение ГДК-активности [10]. По-видимому, в указанных условиях возможности организма, обеспечивающие сопротивляемость неблагоприятным условиям в значительной степени снижаются. В этот период нарушается работа нейронов и начинает функционировать ГАМК, участвующая в процессах торможения. Нормальное функционирование компенсаторных механизмов организма тесно связано с поддержанием постоянства уровня ГАМК в мозге.

Можно сделать заключение, что повышение глутаматдекарбоксилазной и ГАМК-аминотрансферазной активности в митохондриях структур ЦНС в постнатальном периоде развития животных после острого воздействия этанола можно рассматривать как защитную и компенсаторную реакцию системы ГАМК при экстремальных состояниях организма, а в данном конкретном случае при воздействии на организм высокой дозы этанола.

Этанол оказывает значительное влияние на глутаматдекарбоксилазную и ГАМК-аминотрансферазную активность в митохондриях коры головного мозга, мозжечка, гипоталамуса и ствола мозга. Показано, что глутаматдекарбоксилазная активность в митохондриях исследуемых отделов головного мозга под влиянием этанола повышается, не меняя характера онтогенетического развития. Так, у крыс в возрасте 12-месяцев установлена наибольшая активность ГДК. Примечательно, что ГАМК-аминотрансферазная активность не изменяется под влиянием этанола столь же закономерно, как глутаматдекарбоксилазная активность исследуемых образований головного мозга. С первого дня развития до трех месяцев обычно наблюдается понижение активности этого фермента под влиянием высокой дозы этанола. В трехмесячном возрасте реакция наименее выражена. А в более поздние сроки онтогенетического развития наблюдается повышение ГАМК-аминотрансферазной активности, которое особенно заметно в гипоталамусе. В отличие от митохондрий других отделов, в стволе мозга активность этого фермента после трех месяцев не повышается, а наоборот, несколько снижается под влиянием высокой дозы этанола.

Представленные данные указывают на особое значение зрелости структур головного мозга для проявления изменений ГАМК-аминотрансферазной и глутаматдекарбоксилазной активностей под влиянием высокой дозы этанола. Отсутствие параллелизма в изменениях

активности ГДК и ГАМК-Т свидетельствуют, что под влиянием этанола изменяется соотношение (коэффициент) субстрат-энзим в системе ГАМК (содержание ГАМК и активность ГДК и ГАМК-Т), причем на отдельных этапах постнатального развития по-разному.

Таким образом, при воздействии высокой дозы этанола (3,5 г/кг 25%-ного раствора внутривенно) в митохондриях отделов головного мозга преобладает процесс синтеза ГАМК. В случае нормального функционирования компенсаторных систем организма содержание ГАМК в митохондриях исследуемых отделов мозга поддерживается на стабильном уровне. Повышение глутаматдекарбоксилазной и ГАМК-аминотрансферазной активности в митохондриях после отравления этанолом, особенно в период наиболее активной дифференциации нервных образований и нейронов, связано с функциональными особенностями соответствующих отделов мозга, в которых увеличение уровня ГАМК может вызвать «защитное» торможение нервных клеток, способствующее их сохранению при алкогольной интоксикации.

ГЛУТАМАТДЕКАРБОКСИЛАЗНА І ГАМК-АМІНОТРАНСФЕРАЗНА АКТИВНІСТЬ В МІТОХОНДРІЯХ ВІДДІЛІВ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПІД ВПЛИВОМ ЕТАНОЛУ В ПОСТНАТАЛЬНОМУ ОНТОГЕНЕЗІ

*С. А. Мікаїлова, А. Н. Фараджев,
М. І. Сафаров*

Азербайджанський державний
педагогічний університет, Баку;
e-mail: sudabal3@rambler.ru

Досліджено активність ферментів обміну ГАМК – глутаматдекарбоксилази і ГАМК-амінонотрансферази в митохондріях відділів головного мозку в різні періоди постнатального онтогенезу у разі введення етанолу у високій дозі. Встановлено, що етанол у високій дозі (3,5 г/кг 25%-ного розчину внутрішньочеревно) підвищує активність цих ферментів у митохондріях кори головного мозку, мозочка, гіпоталамуса і стовбура мозку. Внаслідок цього ГАМК-амінонотрансферазна активність у 10- і 21-денних тварин помітно знижується, а в інші періоди, навпаки, підвищується.

Ключові слова: етанол, ГАМК, глутаматдекарбоксилаза, ГАМК-амінонотрансфераза, ГЕБ.

**GLUTAMATE DECARBOXYLASE
AND GABA-AMINOTRANSFERABLE
ACTIVITY IN RAT BRAIN
MITOCHONDRIA UNDER THE
IMPACT OF ETHANOL IN POSTNATAL
ONTOGENESIS**

*S. A. Mikailova, A. N. Faradzhev,
M. I. Safarov*

Azerbaijan State Pedagogical University, Baku;
e-mail: sudaba13@rambler.ru

S u m m a r y

The activity of the enzymes of GABA–GDK and GABA-T metabolism in the brain mitochondria in 6 periods of postnatal development under the conditions of high dose of ethanol was studied. It has been revealed that after the impact of high dose of ethanol (3.5 g/kg of 25% solution, intraperitoneally) the enzymes' activities in initial mitochondrial fractions of cerebral cortex, cerebellum, hypothalamus and brain stem increases. The activity of GABA-T in 10- and 21-days animals significantly decreases, while in other periods on the contrary it increases.

Key words: ethanol, GABA, glutamate decarboxylase, GABA-aminotransferase, NEB.

1. Анохина И. П., Векшина Н. Л., Кузнецова М. Н. и др. // Физиол. журнал им. И. М. Сеченова. – 1992. – **12**. – С. 30–38.
2. Белозерцева И. В., Андреев Б. В. // Журн. высш. нервн. деятельности. – 1999. – **49**, № 5. – С. 780–788.
3. Сытинский И. А. Биохимические основы действия этанола на центральную нервную систему. – М: Медицина, 1980. – 191 с.
4. Besheer J., Schroeder J. P., Sterenson R. A., Hodge C. W. // Brain Res. – 2008. – **1232**. – P. 124–131.
5. Williams K. L., Broadbridge C. L. // Alcohol. – 2009. – **43**. – P. 119–126.
6. Knapp S., Mandell A. I. // Life Sci. – 1972. – **11**. – P. 761–771.
7. Rawat A. K. Effects of ethanol on brain metabolism / In: Biochemical Pharmacology of Ethanol / Ed. E. Majchrowicz. New York – London. Plenum Press., 1975. – P. 165–177.
8. Spangler E., Cote D. M., Anacker A. M. J. et al. // Neuroscience. – 2009. – **160**, Issue 1. – P. 115–125.
9. Timberlake W., Leffel J. K., Chester S. A., Frochich S. C. // Alcohol. – 2009. – **43**. – P. 105–118.
10. Микаилова С. А., Фараджев А. Н., Сафаров М. И. // Известия АГПУ. – 2008. – № 1. – С. 51–59.
11. Сытинский И. А. Гамма-аминомасляная кислота – медиатор торможения. – Л: Наука, 1977. – 128 с.
12. Roberts E., Kuriama K. // Life Sci., Japan, Tokio (Scitai-no-Kagake). – 1967. – **15**. – P. 2–27.
13. Robinson N., Wells F. // J. Anatomy. – 1973. – **114**. – P. 365–378.
14. Алиева Н. Н., Сафаров М. И., Санад Мохамед Заин Али. Матер. XVIII съезда физиологического общества им. И. П. Павлова. – Казань, Россия. – 2001. – С. 7.
15. Джафарова Н. М. Система гамма-аминомасляной кислоты в развивающемся мозге при воздействии электромагнитного поля.: Автореф. дисс. ... канд.биол.наук. – Б., 2008. – 21 с.
16. Сафаров М. И. Обмен гамма-аминомасляной кислоты в развивающемся мозге при экстремальных состояниях организма. – Баку, «Азернешр», 2008. – 210 с.
17. Susz J. P. Haber B., Roberts E. // Biochemistry. – 1966. – **5**. – P. 2870–2879.
18. Shimoda M., Kihara T., Kurimoto K. et al. // Acta. Anat. Nippon. – 1972. – **32**. – P. 138–153.
19. Himwich W. A. // Intern. Rev. Neurobiol. – 1962. – **4**. – P. 117–158.
20. Vernadakis A., Woodbury D. C. // Amer. J. Physiol. – 1962. – **203**. – P. 748–752.
21. Dose K. // Mitteilng Biochem. – 1957. – **329**, N 2. – P. 416–419.
22. Sytinsky I. A., Priyatkina T. N. // Biochem. Pharmacol. – 1966. – **115**, N 1. – P. 49–57.
23. Нулова Н. С. // Доклады АН СССР. – 1966. – **166**, № 2, – С. 483–486.
24. Somogyi J., Fonyo A., Vineze J. // Acta Physiol. Nung. – 1962. – N 1. – P. 61–63.
25. Лакин Г. Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
26. Berg C. J. Van Den., Kempen G. M. J. Glutamate decarboxylase and γ -aminobutyric transaminase in developing rat brain // Maturation changes in cerebral cortex. IX / Expereintia. – 1964. – **20**. – P. 375–376.
27. Сафаров М. И., Сытинский И. А. Гамма-аминомасляная кислота в развивающемся мозге. – Баку, «Элм», 1980. – 182 с.

28. Agrawal H. C., Davis J. M., Himwich W. A. // Brain Res. — 1967. — **3**, Issue 4. — P. 374–380.
29. Bayer S. M., Mc Nurray W. C. // J. Neurochem. — 1967. — **14**. — P. 695–706.
30. Mc Geer E. G., Fibiger H. C., Mc Geer P. L., Wickson V. // Exp. Geront. — 1971. — **6**. — P. 391–396.

Получено 11.06.2009