

# Эффективность дельта-сон-индуцирующего пептида при нарушении метаболизма нейромедиаторов

Е.Л. Доведова, Л.М. Герштейн

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Изучено влияние однократного введения дельта-сон-индуцирующего пептида (ДСИП, 60 мкг/кг массы тела) на показатели обмена мозга крыс при хроническом действии амфетамина (2,5 мкг/кг массы тела, 21 день) или препарата Мадопар-125 в дозе, соответствующей дозе L-ДОФА 50 мкг/кг массы тела (30 дней). Исследовались нейромедиаторные системы по содержанию биогенных аминов, их метаболитов и активности ферментов утилизации нейромедиаторов: серотонинергическая система – активность MAO A, уровень серотонина (5'-ОТ) и 5'-оксииндолуксусной кислоты (5'-ОИУК); дофаминергическая система – активность MAO B, уровень дофамина (ДА), норадреналина (НА), гомованилиновой кислоты (ГВК) в коре и хвостом ядре мозга контрольных и экспериментальных крыс. Изменения показателей метаболизма нейромедиаторов, вызванные ДА-активирующими веществами, имели определенную специфику. Показаны особенности корректирующего эффекта ДСИП на фоне действия амфетамина или L-ДОФА в зависимости от фармакологического препарата и структур мозга. Предполагается, что эффект ДСИП *in vivo* основан на активации серотонинергической системы и нормализует метаболизм мозга, что приводит к адаптивному поведению животных. Обсуждается возможность использования ДСИП по аналогии с препаратом Дельтаран в качестве лекарственного средства при депрессиях различного генеза, вегетососудистой дистонии, церебральной ишемии и т.д.

**Ключевые слова:** дельта-сон-индуцирующий пептид, нейромедиаторы, белки, амфетамин, L-ДОФА, структуры мозга.

Ведущая роль в патогенезе большинства нервных и психических заболеваний отводится нарушению функционирования нейромедиаторных или нейромодуляторных систем, которое может быть связано с изменениями скорости биосинтеза или метаболизма, нарушением процессов хранения, выброса в синаптическую щель или обратного захвата медиаторов, а также различными сбоями в работе соответствующих рецепторов. В связи с этим весьма актуальной представляется разработка препаратов, нормализующих эти нарушения. Однако ряд известных лекарств имеют нежелательные побочные эффекты и обнаруживают признаки привыкания к ним. Возникла необходимость поиска новых биологически активных веществ эндогенного происхождения, естественных метаболитов, проявляющих регулирующее действие и возможную терапевтическую эффективность при их применении. Таким критериям отвечают продукты катаболизма белков – короткие пептиды.

В настоящее время идентифицировано и охарактеризовано значительное число биологически активных пептидов. Рядом экспериментальных и клинических исследований показано их разностороннее участие в сложных функциях организма [4, 6, 18]. Одним из наиболее важных открытий в исследовании нейропептидов является установление их регулирующей роли, направленной на оптимизацию нарушенных обменных процессов в мозге.

Из природных регуляторных пептидов дельта-сон-индуцирующий пептид (ДСИП) известен как гипногенный пептидный биорегулятор полифункционального действия [2]. Нейромедиаторы в целом и ДСИП в частности могут регулировать обмен нейромедиаторов, изменяя их синтез, оборот и освобождение (рис. 1). В литературе имеются биохимические

и физиологические данные о регулирующем эффекте ДСИП при различных патологических состояниях: гипоксии, алкоголизме, холодом и эмоциональном стрессе и т.д. [14, 20].

Многочисленные исследования ДСИП способствовали созданию на его основе препарата Дельгаран<sup>1</sup>, который является его структурным аналогом и естественным метаболитом в организме человека. Дельгаран оптимизирует

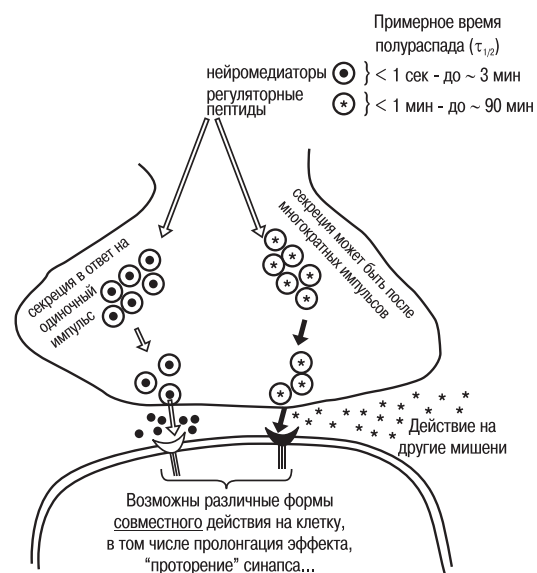


рис. 1: Сопоставление ряда свойств нейромедиаторов и регуляторных пептидов

<sup>1</sup> Препарат Дельгаран синтезирован в Институте биоорганической химии РАН в лаборатории химии пептидов (Михалева И.И., Прудченко И.А.)

функционирование ЦНС в сложных условиях перенапряжения организма, не оказывая при этом тонизирующего или седативного воздействия. Препарат нашел широкое применение в клинической практике при комплексной терапии таких заболеваний, как алкоголизм, наркомания, вегетососудистые, психотические синдромы [13, 21].

Фармакологическая индукция стереотипных поведенческих реакций нашла применение при экспериментальном изучении психопатологических нарушений, вызванных некоторыми лекарственными препаратами, и обозначаемых как «дофаминовая патология» [1, 17]. Известно, что психоактивирующий эффект в значительной степени определяется воздействием психостимулятора амфетамина или L-дезоксифенилаланина (L-ДОФА), вызывающего психомоторное возбуждение при активации дофаминовой системы мозга.

Для выяснения механизма действия ДСИП в настоящем комплексном исследовании было проведено определение состояния нейромедиаторных систем и содержания белков в корково-подкорковых структурах мозга крыс в норме и при длительном введении L-ДОФА или амфетамина.

## Материалы и методы

Исследован эффект ДСИП при однократном системном его введении в дозе 60 мг/кг веса тела животных (крыс) на фоне длительного действия амфетамина (3 недели) в дозе 2,5 мг/кг или лекарственного препарата Мадопар-125 в дозе, соответствующей дозе L-ДОФА 50 мг/кг (30 дней).

Объектом биохимического исследования служили гомогенаты и субфракции митохондрий сенсомоторной коры и хвостатого ядра мозга крыс. Выделение фракций проводили методом дифференциального центрифугирования. В гомогенатах ткани определяли флуориметрически содержание биогенных аминов: дофамина (ДА), норадреналина (НА), серотонина (5'-ОТ) и конечных продуктов их обмена: 5'-оксииндолуксусной (5'-ОИУК) и гомованилиновой (ГВК) кислот. Флуоресценцию измеряли: ДА при 380/420 нм, НА при 380/478 нм, серотонин (5'-ОТ) и 5'-ОИУК при 370/470 нм, ГВК при 320/410 нм [12]. Содержание биогенных аминов (см. далее в табл.) выражали в пг на 1 мг ткани.

Во фракциях митохондрий мозга крыс спектрофотометрически определяли активности МАО: МАО А (субстрат 5'-ОТ) – при длине волны 250 нм [22], МАО Б – при 450 нм [7], активность выражали в –Е250/мг белка/60 мин.

Результаты обрабатывали статистически и представляли в абсолютных единицах активности и в процентах изменения исследуемых показателей по отношению к контролю, который принимали за 100%, значимость различий оценивали по критерию Стьюдента.

Материал для цитохимических определений фиксировали в жидкости Карнуа, проводили гистологическую обработку и заключали в парафиновые блоки. На неокрашенных срезах измеряли профильные поля компонентов нейрона (ядро и цитоплазма) с помощью окуляр-микрометра МОВ-1-15. Интерферометрически при 560 нм определяли сухую массу плотных веществ, что отражает содержание структурированных белков в нейронах [5].

Были измерены нейроны слоев III и V сенсомоторной коры, хвостатого ядра, относящиеся к ассоциативным и проекционно-эфферентным типам нейронов.

Результаты были обработаны с помощью компьютерной программы “Protein”, разработанной в лаборатории ультраструктуры и цитохимии мозга НИИ мозга РАМН.

## Результаты и обсуждение

Однократное введение ДСИП экспериментальным животным по сравнению с действием амфетамина на динамику исследуемых показателей оказывает выраженный реципрокный эффект (табл. 1, 2). Так, в коре в ответ на действие ДСИП у амфетаминных животных содержание ДА значительно снижается, а в хвостатом ядре – возвращается к исходному уровню. Концентрация ГВК в ткани исследуемых образований также нормализуется в коре и стриатуме и составляет 78% и 80% от контроля, соответственно. Активность МАО Б становится практически равной активности этого фермента у интактных животных. Отношение ГВК/ДА в коре снижается до 120%, а в хвостатом ядре – до 78%. В этих условиях ДСИП повышает уровень 5'-ОТ и 5'-ОИУК: их содержание в гомогенатах коры увеличивается до 120% и 140% от нормы, соответственно (в хвостатом ядре 5'-ОИУК – 180%), однако активность МАО А остается неизменной по сравнению с контролем, а в коре нарастает до 140% от нормы. Под влиянием ДСИП на фоне амфетамина возрастает отношение 5'-ОТ/5'-ОИУК, которое составляет 145% в коре и 180% в хвостатом ядре (табл. 1).

В литературе имеются данные о взаимодействии нейропептидов и катехоламинов. Одной из сторон этого взаимодействия является регуляция обмена катехоламинов, в частности, активности тирозингидроксилазы, лимитирующего фермента синтеза дофамина. Ранее нами было показано снижение активности тирозингидроксилазы и содержания ДОФА почти до контрольных значений под влиянием ДСИП на фоне активирующего действия амфетамина [10]. Эти данные подтверждают представление о вмеща-

таблица 1: Влияние ДСИП in vivo на содержание биогенных аминов и их метаболитов в мозге крыс на фоне длительного введения амфетамина

Кора						
	Контроль	%	Амфетамин	%	Амфетамин+ДСИП	%
ДА	1226,0±12,6	100	1624,0±15,0*	132,4	613,0±3,0*	50
НА	226,0±4,3	100	239,5±3,5	105,9	221,4±15,0	97
ГВК	5,0±0,5	100	11,5±1,5	230	3,90±0,9	78
5'-ОТ	347,5±28,0	100	264,4±12,0*	76	417,0±12,3	120
5'-ОИУК	105±15,2	100	166,0±70,0	85,12	273,8±8,4*	140
Хвостатое ядро						
ДА	7255,0±84,3	100	11750,0±35,2*	161,90	7442,6±94,0	102
НА	1174±9,4	100	1025,1±20,3	87,39	493,1±13,0	42
ГВК	12,8±0,9	100	29,0±1,5*	226,50	10,2±1,2	79,7
5'-ОТ	651,2±51,4	100	676,5±28,8	103,88	651,2±12,6	100
5'-ОИУК	729,0±30,4	100	719,4±12,3	98,62	1312,2±15,0	180

Примечание: \*p<0,01 при сравнении с контролем.

Для таблиц 1, 2, 4 и 5 единицы измерения представленных показателей даны в разделе «Материалы и методы».

таблица 2: Влияние ДСИП in vivo на активность ферментов в мозге крыс на фоне длительного введения амфетамина

Кора						
	Контроль	%	Амфетамин	%	Амфетамин+ДСИП	%
МАО А	8,96±0,82	100	4,78±0,18*	53	12,58±0,30*	140
МАО Б	3,10±0,21	100	3,18±0,20	123,0	3,04±0,16	98
Хвостатое ядро						
МАО А	11,6±1,20	100	10,64±1,2	91,6	9,86±0,9	85
МАО Б	3,6±0,30	100	7,38±0,80*	220,0	3,78±0,18	105

Примечание: \*p<0,01 при сравнении с контролем.

тельстве пептида в обмен ДА в условиях гиперактивности дофаминергической системы. Можно предположить, что такое взаимодействие имеет вторичный характер, поскольку в основе действия ДСИП лежат механизмы активации тормозных медиаторных систем – ГАМК-ергической и серотонинергической [1, 9, 14].

Есть основания полагать, что исходный уровень активности медиаторных систем играет важную роль при действии ДСИП in vivo. При этом следует отметить, что, хотя дофаминергическая и серотонинергическая системы в различных образованиях мозга реагируют на введение амфетамина по-разному и в ряде случаев реципрокно, можно говорить о регуляторном влиянии ДСИП в условиях используемой модели дофаминовой патологии.

Введение ДСИП животным, получавшим амфетамин, не сказывается на морфохимических показателях цитоплазмы и ядер нейронов слоя III сенсомоторной коры, которые остаются повышенными (табл. 3). В слое V ДСИП нормализует размеры цитоплазмы и ядер нейронов, при этом содержание белка в цитоплазме остается ниже уровня контроля. В хвостатом ядре отмечается дальнейшее по сравнению

таблица 3: Влияние ДСИП на морфохимические показатели корково-подкорковых структур мозга крыс при хроническом введении амфетамина

Показатели	Слой III			Слой V			Хвостатое ядро		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Цитоплазма									
S	41,3±0,5 100%	48,4±1,2* 117,2%	49,7±0,8* 120%	165,7±2,0 100%	144,1±2,5* 86,9%	152,1±2,3 91,8%	32,9±0,5 100%	31,1±0,5 94,5%	28,9±0,3* 87,8%
M	30,2±0,7 100%	39,6±1,1* 131,1%	38,9±1,1* 128%	149,9±2,6 100%	127,7±4,4* 85,1%	124,6±2,3* 83,1%	23,1±0,5 100%	25,4±0,5* 110,3%	20,8±0,3* 87,8%
C	0,72±0,01 100%	0,83±0,13* 115,3%	0,77±0,01 107%	0,90±0,01 100%	0,89±0,02 98,9%	0,82±0,01 91,1%	0,70±0,01 100%	0,81±0,01* 115,7%	0,72±0,01 102,8%
Ядро									
S	50,9±0,6 100%	47,6±0,6* 93,6%	51,1±0,8 100%	108,4±1,3 100%	97,0±1,2* 89,5%	116,3±1,5 107,3%	42,9±0,44 100%	41,0±0,4 95,6%	38,0±0,5* 88,8%
M	20,8±0,5 100%	21,5±0,5 103,5%	22,9±0,8* 110,5%	51,9±1,1 100%	43,8±1,1* 84,4%	52,1±0,9 100,4%	16,3±0,3 100%	18,4±0,4* 113,4%	16,0±0,5 98,2%
C	0,41±0,01 100%	0,45±0,01* 109,7%	0,44±0,01 107,3%	0,48±0,01 100%	0,45±0,01 93,7%	0,45±0,01 93,7%	0,38±0,01 100%	0,45±0,01* 118,4%	0,42±0,01* 110,5%

Примечание: 1 – контроль; 2 – амфетамин хронически; 3 – амфетамин + ДСИП; S – площадь (мкм²); M – содержание белка (пг), C – концентрация белка (пг/мкм²); \*p<0,01 при сравнении с контролем.

таблица 4: Влияние ДСИП in vivo на активность ферментов в мозге крыс на фоне длительного введения L-ДОФА

Кора						
	Контроль	%	L-ДОФА	%	L-ДОФА+ДСИП	%
МАО А	8,96±0,82	100	4,87±0,4	54,6	10,93±0,8	121,9
МАО Б	3,10±0,21	100	4,96±0,45	160	3,55±0,18	114
Хвостатое ядро						
МАО А	11,6±1,20	100	11,6±0,9	100	23,2±1,7	200
МАО Б	3,6±0,30	100	50,76±0,8	141	3,74±0,12	103

нию с контролем и хроническим введением амфетамина уменьшение размеров цитоплазмы и ядер, а также содержание белков, особенно в цитоплазме этих нейронов. Таким образом, определенные морфохимические различия в ответной реакции исследованных областей мозга проявляются как между нейронами различных морфофункциональных типов в пределах сенсомоторной коры, так и между нейронами корково-подкорковых образований.

На основании полученных нами результатов можно сделать заключение, что в условиях данной экспериментальной модели гиперфункции ДА-ергической системы на фоне амфетамина ДСИП оказывает корригирующее действие на кортико-стриатные структуры мозга [9].

Коррекция вызванных изменений с помощью ДСИП уменьшала, а для некоторых образований и полностью снимала вызванные L-ДОФА изменения биохимических и цитохимических показателей. Под влиянием ДСИП на фоне L-ДОФА наблюдались значительные сдвиги активности МАО по отношению к их уровню под действием L-ДОФА. Активность МАО А в субфракциях исследованных образований мозга возрастала, а активность МАО Б оказывалась подавленной (табл. 4). Таким образом, влияние ДСИП на состояние медиаторных систем при моделировании психомоторного возбуждения проявляется неодинаково для отдельных ферментов, что указывает на избирательный характер воздействия. Направленность действия ДСИП противоположна изменениям активности ферментных систем, вызванных введением L-ДОФА.

таблица 5: Влияние ДСИП in vivo на активность биогенных аминов в мозге крыс на фоне длительного введения L-ДОФА

Кора						
	Контроль	%	L-ДОФА	%	L-ДОФА+ДСИП	%
ДА	1226,0±12,6	100	980,0±8,4	79,9	1324,0±12,0	107,9
НА	226,0±4,3	100	255,0±9,0	112,8	131,0±8,0	58,6
ГБК	5,0±0,5	100	5,5±0,4	104	5,2±0,2	101
5'-ОТ	347,5±28,0	100	330,1±12,6	95	420,0±22,0	121
5'-ОИУК	105±15,2	100	136,9±10,0	70,2	312,9±16,0	160
Хвостатое ядро						
ДА	7255,0±84,3	100	5804,0±30,0	80	6592,5±24,0	90
НА	1174±9,4	100	1209,2±12,0	102	446,1±3,5	38,8
ГБК	12,8±0,9	100	48,6±1,1	379	12,9±1,2	101
5'-ОТ	651,2±51,4	100	521,0±8,4	80	586,1±12,0	90
5'-ОИУК	729,0±30,4	100	743,6±12,0	102	1326,8±22,0	181,8

После введения ДСИП на фоне L-ДОФА содержание биогенных аминов изменялось в соответствии с механизмом действия пептида *in vivo* (табл. 5). Обнаружено статистически значимое накопление 5'-ОИУК в обоих образованиях мозга, более выраженное в хвостатом ядре, и сопровождалось оно возраставшим активностью MAO A. Было отмечено значимое уменьшение количества НА в исследуемых структурах мозга, что предположительно свидетельствует о подавлении синтеза катехоламинов.

Цитохимически установлено, что создаваемая хроническим введением L-ДОФА гиперактивность DA-системы вызвала морфохимические изменения в корково-подкорковых структурах мозга крыс. Вместе с тем, введение ДСИП практически не приводило к нормализации выявленные изменения, хотя тенденция к этому имела место во всех исследованных структурах (рис. 2).

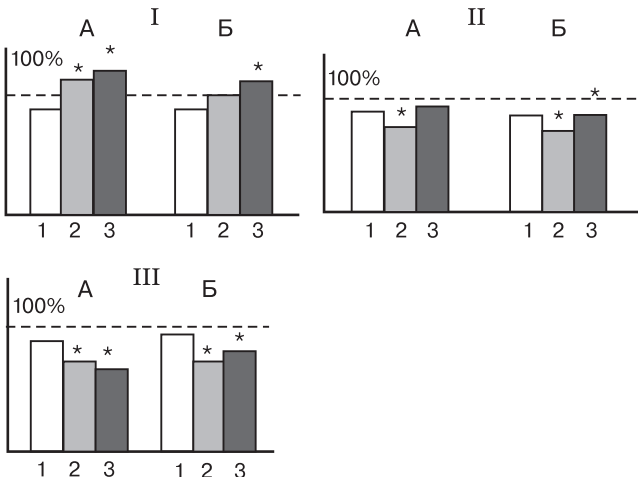


рис. 2: Влияние ДСИП на морфохимические показатели в цитоплазме нейронов сенсомоторной коры и хвостатого ядра при длительном введении L-ДОФА:

I – слой III сенсомоторной коры; II – слой V сенсомоторной коры; III – хвостатое ядро; 1 – площадь ( $\mu\text{м}^2$ ); 2 – содержание белков (нг); 3 – концентрация белков (нг/ $\mu\text{м}^2$ ); А – морфохимические показатели при введении L-ДОФА; Б – морфохимические показатели при введении ДСИП; \*  $p < 0,01$  при сравнении с контролем.

По физиологическим представлениям, длительное введение L-ДОФА демонстрирует афферентную перегрузку мозга, что на субклеточном уровне проявляется в активации метаболизма DA – эту закономерность подтверждают данные о взаимосвязи сенсорной гиперчувствительности с дофаминовой гиперфункцией [16]. В настоящем экспериментальном исследовании показано корригирующее действие ДСИП *in vivo* на обмен DA в мозге крыс при длительной фармакологической индукции. В данном случае проявляется многоуровневая морфофункциональная организация мозга, обусловленная биохимической гетерогенностью нейронов и их субклеточных компонентов [8].

Представленные цитобиохимические данные находят подтверждение и в совместных исследованиях с нейрофизиологами, которые свидетельствуют о том, что ДСИП подавляет реакцию структур на восприятие сенсомоторных стимулов, оказывая регуляторное экранизирующее влияние; в механизме эффекта пептида важную роль играет перестройка взаимодействия нейромедиаторных систем, обеспечивая адаптивное поведение животных в этих условиях [1].

По поведенческим показателям ДСИП оказывает релаксирующий эффект, при котором тормозятся все виды движений, уменьшается чувство страха [15]. Важное место в этом занимают генетико-типологические особенности животных и последовательность введения препарата [11]. Об этом свидетельствуют и ранее полученные биохимические данные о превентивном эффекте ДСИП при создании пенициллиновой эпилепсии на кошках [9].

Таким образом, анализ и обобщение представленных материалов позволяет сделать заключение о метаболической эффективности регуляторного пептида дельта-сна, который может быть использован при различных патологических нарушениях деятельности ЦНС: депрессиях различной генеза, эпилептической активности, церебральной ишемии и т.д. ДСИП в виде лекарственного препарата Дельтаран имеет хорошие перспективы в клинической практике.

## Список литературы

1. Адрианов О.С., Попова Н.С., Доведова Е.Л. и др. Экспериментальное развитие концепции О.С. Адрианова о соотношении функциональных нейрохимических процессов: регуляторные пептиды при дисфункции медиаторных систем. Усп. физиол. наук 2000; 31 (1): 71–80.
2. Ашмарин И.П. Перспективы практического применения некоторых фундаментальных исследований малых регуляторных пептидов. Вопр. мед. химии 1984; 3: 2–7.
3. Ашмарин И.П., Ещенко Н.Д., Каразеева Е.П. Нейрохимия в таблицах и схемах. М.: Экзамен, 2007.
4. Боголепов Н.Н., Попова Э.Н., Коплик Е.В. и др. Структурно-функциональная организация нейронов коры большого мозга у крыс с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу при воздействии пептида, вызывающего дельта-сон. Морфология 2003; 2: 15–10.
5. Бродский В.Я. Трофика клетки. М.: Наука, 1966.
6. Вальдман А.В., Козловская М.М., Ашмарин И.П. и др. Модулирующие действие некоторых пептидов на моноаминергические

процессы мозга как основа их психотропного эффекта. Вопр. мед. химии 1984; 3: 56–63.

7. Горкин В.З., Вережкина А.В., Гриднева Л.И. и др. Методы исследования активности и специфического торможения моноаминоксидаз митохондрий. В кн.: Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1968; 2: 155–177.
8. Герштейн Л.М., Доведова Е.Л. Многоуровневая нейрохимическая организация мозга. Вестн. РАМН 1994; 1: 30–34.
9. Доведова Е.Л. Эффект пептида дельта-сна на метаболизм биогенных аминов мозга в условиях экспериментальной нейропатологии, вызванной введением ДОФА и пенициллина. Нейрохимия 1989; 8: 87–94.
10. Доведова Е.Л. Эффект ДСИП на ферменты синтеза и катаболизма нейромедиаторов в мозге линейных крыс «*in vivo*». В кн.: Нейрохимия. Фундаментальные и прикладные аспекты. М. Медицина, 2005: 133.
11. Доведова Е.Л., Хрусталева Д.А., Ещенко Н.Д. Эффекты ДСИП на фоне дисфункции моноаминергических систем в структурах

мозга крыс линий Вистар и Август. Вестн. СПб. Ун-та 2007; 3: 75–79.

12. Коган Б.Н., Нечаев Н.В. Чувствительный и быстрый метод одновременного определения ДА, НА, 5'-ОТ, 5'-оксииндолуксусной кислоты в одной пробе. Лабораторное дело 1979; 5: 301–303.

13. Конорова И.Л., Ганнушкина И.В., Коплик Е.В. и др. Профилактика препаратом Дельтаран негативных последствий перенесенного эмоционального стресса при последующей церебральной ишемии низкорезистентных животных. Бюлл. exper. биол. и мед. 2006; 5: 499–502.

14. Меджеричкий А.М., Ускова Н.И., Лысенко А.В. и др. Нейромедиаторный механизм адаптивного действия дельта-сон индуцирующего пептида в экспериментальной аудиогенной эпилепсии, вызванной гипокинезией. Эксперим. и клин. фармакол. 1996; 1: 8–10.

15. Попова Н.С., Доведова Е.Л. Амфетаминовая функция дофаминергической системы и пептиды дельта-сна. Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова 1998; 1–2: 24–29.

16. Попова Н.С., Качалова Н.М. Функциональное взаимодействие структур мозга: принципы, варианты, моделирование М.: Наука, 2001.

17. Раевский К.С. Гетерогенность дофаминовых рецепторов мозга и механизм действия психотропных веществ. Нейрохимия 1997; 3: 309–310.

18. Стрекалова Т.В. Дельта-сон индуцирующий пептид (ДСИП): проблемы эндогенного происхождения и биологической активности. Нейрохимия 1998; 3: 227–239.

19. Gershtein L.M., Dovedova E.L. Regulation by delta-sleep-inducing peptide of the neurochemical changes in the brain associated with dopaminergic system hyperactivity. Neurochem. Res. 1999; 9: 1135–1141.

20. Khvatova E.M., Samartzev V.N. Delta sleep inducing peptide (DSIP): effect on respiration activity in rat brain mitochondria and stress protective potency under experimental hypoxia. Peptides 2003; 24: 307–311.

21. Koplík E.V. Delta sleep-including peptide and Deltaran: Potential approaches to antistress protection. Neurosci. Behav. Physiol. 2008; 38: 953–957.

22. Popov N., Roseler C., Thiemann C., Matties H. Eine einplindibhe methode zur Bestimmung der Monoaminoxidase in Gewebe durh Aldehydsernicabason-Messing. Acta. Biol. Med. Germ. 1971; 26: 239–245.

## Efficiency of delta-sleep inducing peptide in neurotransmitter metabolism disturbances

E.L. Dovedova, L.M. Gershtein

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

**Key words:** delta-sleep inducing peptide, neurotransmitters, proteins, amphetamine, L-DOPA, brain structures.

The effect of single delta-sleep inducing peptide (DSIP; 60 µg/kg body weight) administration on the parameters of rat brain metabolism under the conditions of chronic amphetamine (2.5 mg/kg body weight, 21 days) or Madopar-125 in a dose corresponding to 50 mg L-DOPA/kg body weight (30 days) was investigated. The neurotransmitter systems were evaluated based on the content of biogenic amines, their metabolites, and activity of neurotransmitter-catabolising enzymes: serotonergic system was characterized by MAO A activity, serotonin (5'-ОТ) and 5'-hydroxyindolil acetic acid (5'-HIAA) content, and dopaminergic system by MAO B activity, dopamine (DA), noradrenalin (NA), and homovanillic acid (HVA) content in the cortex and

caudate nucleus of control and experimental rats. The changes in neurotransmitter metabolism parameters induced by DA-activating substances had certain specificity. Characteristics of the corrective effect of DSIP under the conditions of amphetamine or L-DOPA action were demonstrated depending on the type of a pharmacologic agent or brain structures. It is proposed that DSIP effect in vivo is based on the activation of serotonergic system and normalizes brain metabolism, which leads to adaptive behavior of animals. A possibility of using DSIP, by analogy with a drug Deltaran, for the treatment of depressions of various origin, cerebral ischemia, etc. is discussed.

**Контактный адрес:** Доведова Елизавета Леонтьевна, вед. науч. сотр. лаборатории ультраструктуры и цитохимии мозга отдела исследований мозга НЦН РАМН. 105064 Москва, пер. Обуха, д. 5. Тел.: (495) 916 34 72.

Л.М. Герштейн – вед. науч. сотр. лаборатории ультраструктуры и цитохимии мозга отдела исследований мозга НЦН РАМН.