

УДК 577.3

З.Х.-М. Хашаев

ПЕРЕДАЧА ИНФОРМАЦИОННЫХ СИГНАЛОВ В СУБКЛЕТОЧНЫХ СИСТЕМАХ

Одной из важнейших проблем современной биофизики является выяснение роли клеточных мембран как системы передающей информацию, полученную извне и управляющей функционированием передачи сигналов в живой клетке. Одним из примеров подобного механизма передачи информации в нервной системе является синаптическая передача. Действие некоторых алкалоидных препаратов на параметры нервно-мышечной передачи имеет сложный характер. В низких концентрациях все изучаемые нами алкалоиды уменьшали частоту миниатюрных потенциалов концевой пластинки, в повышенных – увеличивали. Увеличение частоты обусловлено, по-видимому, разобщающим действием алкалоидов на окислительное фосфорилирование в митохондриях нервного окончания.

Биофизика; передача информации; синаптическая передача; миниатюрные потенциалы; окислительное фосфорилирование; алкалоиды.

Z. Kh.-M. Khashaev

TRANSFER OF THE INFORMATION SIGNALS IN SUBCELLULAR SYSTEMS

Natural alkaloid drugs Glauchine, Stephaglabrine and Sanguiritrine, are shown to affect the synaptic transmission in a fairly complicated manner and seem to involve several different mechanisms of action. These substances as well as Berberine reduce amplitude of the spontaneous miniature end-plate potentials (MEPP) in a frog neuromuscular junction. At low concentrations all the mentioned alkaloids diminish frequency of MEPP, but increase it when their concentration exceeds a certain value. Sanguiritrine is the most active in this respect (nearly a 100-fold increase), that is probably associated with its uncoupling effect on the mitochondrial oxidative phosphorylation. Sanguiritrine and stephaglabrine both cause repeated muscle contracture if present at relatively high concentration.

Synaptic transmission; miniature end-plate potentials; alkaloid drugs; uncoupling effect; subcellular system; oxidative phosphorylation.

Как известно, процесс передачи информации с нерва на мышцу осуществляется с помощью электрохимического процесса с обязательным вовлечением определенных синаптических структур, ответственных за секрецию передающего агента (медиатора). Задача секреторного аппарата нервной системы состоит в трансформации электрических сигналов, возникающих на пресинаптической мембране и передачи их с помощью “вторичного месенджера” (ионов Ca^{2+}) на систему постсинаптической мембраны. Концентрация свободных ионов кальция возрастает лишь на короткое время, так как Ca -связывающие белки и митохондрии (Mx) быстро поглощают кальциевые ионы, перешедшие в нервное окончание. Пример такого эффекта показан результатами наших работ, проведенными на нервно-мышечных препаратах холоднокровных животных при изучении механизма действия некоторых алкалоидных препаратов, широко применяемых в медицинской практике.

Алкалоиды – большая группа азотсодержащих органических соединений, обладающих свойствами слабого основания, часто имеющих достаточно сложную химическую структуру и выделяемых на основании не только химических признаков. Помимо углерода, водорода и азота в молекулы алкалоидов могут входить атомы серы, реже хлора или брома. Многие алкалоиды обладают выраженной физиологической активностью, большая часть алкалоидов имеет растительное про-

исхождение. Название нем. Alkaloide введено в 1818 году немецким аптекарем Карлом Майснером (нем. Carl Meißner) и образовано от арабского *al qalja* – «пепел растений» (или позднелатинского *alcali* – «щёлочь») и греческого *oidos* – «похожий (вид)». Изучение алкалоидов началось в XIX веке. В 1803 году были получены алкалоиды опиума в виде смеси кристаллических веществ. В 1806 году из них был выделен первый индивидуальный алкалоид морфин. В последующие годы были открыты стрихнин, хинин, кофеин, атропин, эфедрин и другие. Первый синтез алкалоида осуществлён в 1873 году. К середине XX века было открыто более тысячи соединений. В настоящее время известно более 5000 алкалоидов и поиск новых алкалоидов продолжается, например, в морских организмах. Растворы алкалоидов имеют слабо щелочную реакцию. Большинство алкалоидов плохо растворимы в воде. Они, как правило, лучше растворимы в растворах неорганических кислот. При этом образуются лучше растворимые соли алкалоидов. Растворы солей алкалоидов, как правило, имеют кислую реакцию, в полном соответствии с законами диссоциации солей слабых оснований с сильными кислотами. Многие алкалоиды сильно ядовиты, нередко они имеют горький вкус. Предполагается, что таким образом естественный отбор защитил животных от вырабатываемых растениями алкалоидов, в свою очередь обеспечивших защиту растения от поедания животными. В растениях алкалоиды могут откладываться в листьях, коре, корнях, семенах. Некоторые из этих ядовитых алкалоидов обладают в малых дозах теми или иными ценными фармакологическими свойствами, делающими возможным их медицинское применение. Примерами алкалоидов, нашедших применение в медицине в виде чистых веществ, являются морфин, кокаин, кофеин, кодеин, хинин, стрихнин, атропин, галантамин, теин, теобромин, пахикарпин и другие.

Диметилтриптамин (DMT) или *N,N*-диметилтриптамин психоактивное вещество из класса триптаминов. По химической структуре DMT схож с веществом серотонин – одним из важных нейромедиаторов головного мозга млекопитающих. DMT также вырабатывается в небольших количествах человеческим организмом в процессе нормального метаболизма. Чистый DMT представляет собой кристаллический порошок, либо прозрачный на вид, либо имеющий оттенок от белого до желто-красноватого цвета. Впервые DMT был синтезирован в 1931 году. DMT встречается в природе во многих растениях, часто в комбинации с химически схожими веществами 5-MeO-DMT и буфотенин (5-OH-DMT). Травы, содержащие DMT, часто используются в своих практиках шаманами Южной Америки. Напиток аяйхуаска как правило содержит DMT в качестве одного из основных действующих компонентов. При пероральном приеме DMT, как правило, не активен, так как он быстро метаболизируется организмом. Для получения психоактивного эффекта при пероральном приеме DMT должен быть скомбинирован вместе с одним из ингибиторов моноаминоксидазы, например, гармалином. Другие способы администрирования DMT включают вдыхание с дымом (курение) или ввод инъекционно, что вызывает очень сильный, быстро наступающий эффект, длящийся непродолжительное время (как правило, менее получаса). Впервые психотропные свойства DMT были изучены в середине 50-х годов венгерским доктором Стивеном Зарой. Испытывая интерес к психоактивным веществам, доктор Зара заказал в компании Сандоз вещество LSD. Однако Сандоз, по непонятной причине, отказала ему. Из-за невозможности получить LSD доктор Зара обратил свое внимание на химически менее сложное DMT, предположив его психоактивные свойства ввиду схожести с серотонином. DMT – это очень сильное психоактивное вещество, способное вызывать интенсивные переживания с мощными визуальными и слуховыми галлюцинациями, восприятие иного хода времени и способность испытывать переживания в отличных от привычной реальностях. Испытавшие DMT-трип лю-

ди часто говорят, что эти переживания настолько отличаются от чего-либо известного человеку, что их практически невозможно описать или выразить в словесной или иной форме. Некоторые пользователи сообщают о чрезвычайно интенсивных визуальных и сенсорных переживаниях эротического плана, при употреблении DMT в ритуальном сексуальном контексте. В исследованиях, проведенных в 1990-1995 годах психиатром Риком Страссманом в университете Нью Мехико, выяснилось, что многие из участвующих добровольцев испытывали переживания внеземной жизни среди существ, которые характеризовались как «эльфы», «инопланетяне», «гиды» и «помощники». При этом в визуальном плане некоторые из этих существ напоминали клоунов, рептилий, богомоллов, пчел, пауков, кактусы, гномов и фигуры, сделанные из палок. По крайней мере, один из участников исследований сообщил о сексуальном контакте с одним из таких существ, в то время, как другие часто сообщали об эротических переживаниях. В целом, все участники исследований сообщали, что эти существа являются жителями параллельной, независимой реальности, дорогу в которую открывает прием DMT. При испарении DMT, производимый им дым часто вызывает неприятные ощущения в легких. Согласно исследованиям Рика Страссмана – «Диметилтриптамин, в некоторой зависимости от дозы, вызывает увеличение артериального давления, частоты сердцебиения, диаметра зрачков, температуры прямой кишки, в дополнение к увеличению в крови концентрации бета-эндорфинов, кортикотропина, кортизола и пролактина. Уровень гормонов роста также увеличивался при любых дозах DMT, а вот на уровень мелатонина не оказывалось никакого влияния». В ряде спекулятивных теорий, предложенных разными исследователями, делается предположение, что эндогенный DMT, производимый человеческим мозгом в определенных психологических и нейробиологических состояниях, используется организмом для индуцирования визуальных эффектов в процессе естественных сновидений, переживаний клинической смерти и преагональных состояний мозга, а также других переживаний мистического толка. Биохимический механизм этого явления объясняется тем, что DMT может быть связан с феноменом сновидений, и другими естественными состояниями мозга, где механизмом является повышение уровня эндогенного DMT в головном мозге человека. В исследованиях Рика Страссмана в 1990-х годах было высказано еще более смелое предположение, что мозг человека производит выброс большого количества DMT из эпифиза в момент, предшествующий смерти или при переживании околосмертного состояния. Этим объясняются интенсивные визуальные эффекты, сообщаемые пережившими клиническую смерть или околосмертное состояние людьми.

ЛСД (ЛСД-25, LSD, нем. *Lysergsäurediethylamid*) – диэтиламид d-лизергиновой кислоты. Химические названия: N,N-диэтиламид лизергиновой кислоты; N,N-диэтиллизергоиламид. Условные названия и шифры: LSD; LSD-25; Lysergide, Delysid. Химическая формула вещества: C₂₀H₂₅N₃O. Полусинтетическое психоактивное вещество из семейства лизергамидов. ЛСД может считаться самым известным психоделиком, использовавшимся или используемым в качестве рекреационного наркотика, энтеогена, а также в качестве инструмента в различных трансцендентальных практиках, таких как медитация, психонавтика или запрещенной законом (но легальной в прошлом) психоделической психотерапии. ЛСД синтезируют из лизергиновой кислоты, добываемой из спорыньи, микроскопического грибка, паразитирующего на злаковых растениях (например, пшенице). ЛСД чувствителен к воздействию кислорода, ультрафиолетового света и хлора (если речь идет о растворе), но в темноте, при малой влажности и низкой температуре может храниться в течение многих лет. В чистом виде ЛСД не имеет цвета, запаха и слегка горьковат на вкус. Употребляется, как правило, пер оральным путем, на-

пример, с помощью небольшого куска бумаги («марки»), пропитанного раствором вещества, или кусочка сахара, или в виде желатина. В жидком виде ЛСД может приниматься в виде капель, либо вводится внутримышечно или внутривенно. Пороговая доза для человека – от 20 до 30 мкг. LSD-25 впервые получил в 1938 швейцарский химик Альберт Хофманн, но психотропные свойства этого соединения были обнаружены случайно в 1943. Некоторое время предполагалось, что изучение нового препарата позволит понять природу шизофрении, хотя многие учёные не верили в то, что психоделический и шизофренический психоз – идентичны. Несмотря на некоторые общие черты, гипотеза о единой природе шизофрении и действии ЛСД была опровергнута. Но в начале 1950-х все значительные психиатрические учреждения мира проводили эксперименты на людях и животных. А швейцарская компания Sandoz даже выпустила лекарственный препарат Делизид, действующим веществом которого был LSD-25. В 1960-е активно велись исследования ЛСД. Преданными огласке оказались случаи экспериментов, проведённых ЦРУ (США) для изучения эффектов ЛСД на людей, по всей вероятности, в рамках поиска эффективного вещества для использования в целях государственной безопасности. Воздействие ЛСД также исследовалось рядом учёных в университетах США и других стран. Наибольшую известность, вероятно, получили исследования Станислава Грофа и Тимоти Лири. Последний вёл активную пропаганду данного психотропного вещества, так как считал, что полезный эффект от него превышает возможные побочные. Кроме того, он давал ЛСД некоторым студентам, не предупреждая их о его наименовании, как часто практиковалось в тот период при исследовании психоделиков. Впоследствии Тимоти Лири активно преследовался властями, в том числе, и из-за своей агрессивной позиции о пользе «расширения сознания» для человека. Первоначальные результаты медицинского использования демонстрировали большой потенциал, однако впоследствии вышедшее из-под контроля использование ЛСД в молодёжной среде приобрело слишком большой размах, что вызвало политический скандал и привело к полному запрету ЛСД для любых целей, как медицинских, так и рекреационных, а также духовных. По Америке прокатилась волна увлечения психотропными веществами. Вероятной причиной запрета ЛСД некоторые исследователи считают испуг консервативно настроенного общества и правительства перед возникшими в молодёжной среде тенденциями к масштабным социальным переменам. Социальные и политические реалии того времени, возможно, послужили одной из причин запрета ЛСД. Летом 2005 года в «Британском журнале психиатрии» («The British Journal of Psychiatry») была опубликована статья, в которой поднимается вопрос о возможности разрешения использования ЛСД в медицинских целях по причине предполагаемого положительного эффекта, который может оказать данное вещество на людей. Американская государственная организация Food and Drug Administration (FDA) ещё в 1995 освещала исследования возможности медицинского применения ЛСД и переоценки отношения к психоделическим веществам (в университетах Балтимора и Майами). В 2001 году FDA дала разрешение на клинические исследования действий психоделиков. Также в текущее время эта организация рассматривает возможности исследования медицинского применения ЛСД в случаях с особенно тяжёлыми мигренями – ею разрешены пилотные исследования различных психоделиков. Об изменении отношения к ЛСД говорит то, что FDA дала добро на исследование влияния ЛСД на нейротрансмиттеры в мозге с привлечением людей. Несмотря на его нелегальный статус, ЛСД продолжает интересовать исследователей своим положительными целебными свойствами. Типичная доза ЛСД находится в диапазоне 50-150^[17] мкг, а доза, при которой ощущается пороговый эффект действия, составляет 20-30 мкг – это чрезвычайно малое количество вещества.

По одной из оценок, для пороговой дозы, с учётом того, что при приёме часть ЛСД остается в крови, численное количество молекул, проникающих непосредственно в мозг, равно 30-40 тысячам. Данный факт демонстрирует совершенно уникальные психоактивные свойства ЛСД, показывая, что всего несколько тысяч молекул вещества в отношении к десяткам миллиардов нейронов головного мозга способны ощутимо влиять на психику человека. Биохимический механизм действия ЛСД сложен и на настоящий момент еще не выяснен до конца. Диэтиламид лизергиновой кислоты является структурным аналогом серотонина. ЛСД воздействует на большое количество G-белковых рецепторов, включая все подвиды дофаминовых рецепторов, все подвиды адренорецепторов, а также на ряд других. ЛСД связывается практически со всеми серотониновыми рецепторами, исключая 5-HT₃ и 5-HT₄. Однако нужно учитывать, что для большинства этих рецепторов ЛСД не вызывает их активации ввиду небольших концентраций в синапсах для типичных доз. Рекреационные дозы могут влиять на 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B}, и 5-HT₆ рецепторы. Психоактивное действие ЛСД вызывается агонистическим эффектом на 5-HT_{2A} рецепторы. Данный вывод делается из фактов о том, что вещества-агонисты 5-HT_{2A} также являются психоактивными, и что антагонисты 5-HT_{2A} полностью блокируют психоактивное действие ЛСД. До конца неизвестен абсолютно точный механизм действия вещества, однако предполагается, что ЛСД вызывает усиленное выделение глутаминовой аминокислоты в мозговом стволе, в особенности в слоях IV и V. На поздних этапах, ЛСД может действовать через механизм DARPP-32-путей, что также соответствует механизму действия кокаина, метамфетамина, никотина, кофеина, РСР, алкоголя и морфия. Достаточно подробное исследование эффектов ЛСД было выполнено Бэри Якобсом путём экспериментов над мышами, которым были вживлены электроды в основание мозгового ствола. Для доз ЛСД, при которых наблюдалось влияние на поведение мышей, наблюдалась полная блокировка активности дорсального шва, что эффективно означает полное отключение источника эндогенного серотонина для конечного мозга. Физиологические реакции на ЛСД сильно различны и интерпретируются как следствие психологических реакций. За многие годы клинических исследований учёным не удалось выявить ни одной физиологической реакции, свойственной всем случаям приёма препарата. Физиологическое воздействие, в зависимости от дополнительных условий, может варьироваться в широком диапазоне от крайних форм до их противоположностей или почти полностью отсутствовать. Сообщается о реакциях, которые проявляются как: схватки матки, гипертермия, повышение температуры тела, повышение содержания сахара в крови, гусиная кожа, аритмия, бруксизм (скрежет зубами), потоотделение, мидриаз (сильное расширение зрачков), слюноотделение, рвота, мышечные спазмы, бессонница, парестезия, эмоциональная эйфория, гиперрефлексия, дрожь. Часть пользователей сообщают также об эффектах нечувствительности тканей, слабости, трепете и тошноте. Одно из самых ранних исследований в 1960-х годах изучало вопрос использования ЛСД в качестве анальгетика для лечения хронических болей, вызванных онкологическими заболеваниями или серьезными травмами. Даже для незначительных доз, меньших, чем обычные психоделические, было обнаружено, что как анальгетик ЛСД действует не менее эффективно, чем традиционные опиаты (например, морфий), в то же время, значительно продолжительнее (в ряде случаев вызывая обезболивающий эффект, который длился в течении недели после пика действия ЛСД). Исследователи объясняли данное явление механизмом уменьшения тревог и беспокойств после действия ЛСД. Некоторые врачи в США нелегально используют ЛСД для лечения кластерных головных болей, редкого, но вызывающего чрезвычайно интенсивные болевые ощущения синдрома. Хотя данный феномен не изучался

в формальной медицине, многократные случаи подтверждают способность ЛСД и псилоцибина уменьшать кластерные боли и даже прерывать кластерный цикл, полностью предотвращая будущие проявления синдрома. Известные лекарственные препараты, также используемые для лечения кластерных болей, включают различные эрголины, в числе других веществ, что может объяснять подобное действие ЛСД. В исследовании 2006 года был проведен опрос 53 пациентов с синдромом кластерной боли, которые применяли ЛСД и псилоцибин, и большинство из опрошенных сообщило о личном опыте целебного эффекта. Надо заметить, что данное исследование использовало малые дозы веществ, не вызывающие никаких психологических эффектов, что напрямую указывает на возможность использования ЛСД и псилоцибина как эффективного лекарственного средства для лечения синдрома кластерной боли. Эффекты, вызываемые ЛСД в психике (в просторечии называемые «трипом»), сильно различаются у разных людей и сильно зависят от таких факторов, как предыдущий психоделический опыт, текущее внутреннее состояние психики, текущей ситуации и внешней обстановки, а также, что немало важно, общей дозы вещества. Реакция различных людей на одну и ту же дозу может сильно различаться. Известны случаи, когда даже при приеме сверхбольших доз (15000 мкг) видимого эффекта не наблюдалось. Эффекты также различаются от трипа к трипу, и даже различаются в течение одного трипа. ЛСД-трип может вызывать длительные эмоциональные переживания, остающиеся после психоделического опыта, а для некоторых пользователей вызывать значительные изменения в структуре личности и в отношении к жизни в целом. Отдельные психологические эффекты могут заключаться в усиленном восприятии цветов, дышащих или плавающих поверхностей вещей и обстановки (стен, пола, потолка) с переливающимися, ползающими формами, чрезвычайно сложных красочных двигающихся узоров, возникающих за закрытыми глазами, ощущении измененного течения времени, восприятии вещей или лиц людей, видоизменяющих форму, деперсонализации (потеря ощущения собственного «Я»), и иногда весьма интенсивные и жестокие переживания, описываемые как собственное перерождение или испытание смерти. Многие испытывают переживания, описываемые как растворение границы между собственным «Я» и внешним миром. Данный эффект может играть определенную роль в духовных и религиозных аспектах действия ЛСД. Иногда ЛСД ведет к дезинтеграции или реструктуризации «прошлой» личности человека, создавая состояние психики, которое описывается как более свободное в выборе и решениях относительно природы и структуры «новой» личности. Ряд экспертов предполагают, что ЛСД и подобные психоактивные вещества могут быть весьма полезными в психотерапии, особенно в случаях, когда пациенту необходимо разблокировать подавленный подсознательный материал, и обычные психотерапевтические методы не работают. Также здесь отмечается большой потенциал ЛСД для лечения алкоголизма. В одном из исследований сделан вывод, что «корень терапевтического потенциала ЛСД заключается в его способности вызывать состояние психики, в котором легко происходит положительная самооценка и отказ от эгоистических точек зрения», что предположительно происходит когда все проблемы психики ставятся «лицом к лицу» для индивидуального внутреннего «Я» человека. Исследования 1950-х годов определили, что использование ЛСД для лечения алкоголизма имеет 50 % успех, что превышало в пять раз десяти процентный успех обычных, традиционных на тот момент методов. Ряд знаменитостей публично высказывали комментарии о своем положительном опыте использования ЛСД. Часть этих фактов проистекают из времен, когда ЛСД был легальным в США и Европе, а часть относится к использованию ЛСД в психиатрической практике в 1950-х и 1960-х годах. Но, в то же время, значительная часть этих заявлений

также относится к фактам экспериментирования с ЛСД уже во времена его запрета, в том числе недавних, когда ЛСД использовался философами, художниками, терапевтами и людьми, преследующими духовные и рекреационные цели. ЛСД вызывает временное, но при этом чрезвычайно серьёзное изменение психики, человек под воздействием препарата может не полностью отдавать себе отчёт в происходящих событиях, что может вызвать аварии и травматизм, в связи с чем до полного прекращения всех эффектов ЛСД крайне опасны управление транспортом или любые подобные действия, связанные с принятием критических решений. Смешение ЛСД с другими психоактивными веществами и лекарствами может приводить к ещё более тяжёлым последствиям. В то же время, нет точных данных о возможности продуцирования шизофрении либо иного постоянного расстройства психики. Более того, учёными-исследователями даже предполагается возможность использования ЛСД в лечении, к примеру, детской шизофрении. ЛСД как и любое психоделическое вещество может проявить латентные психические заболевания. ЛСД однозначно не следует употреблять эмоционально неустойчивым людям, поскольку смена эмоций под его действием может происходить очень быстро и неконтролируемо: действие любой мысли, как положительной, так и отрицательной, многократно усиливается и способно ввести субъекта в невероятное и абсолютно ни с чем не сравнимое по своей интенсивности эмоциональное переживание, близкое к катарсису.

Стефалагабрина сульфат – сульфат алкалоида, выделенного из клубней с корнями стафании гладкой *Stephania glabra* луносемянниковых. Белый с сероватым розоватым оттенком кристаллический порошок. Мало растворим в воде и спирте. Обладает антихолинэстеразной активностью; ингибирует истинную и ложную холингэстеразу. Предложен для применения при заболеваниях периферической нервной системы. Глауцин – противокашлевый препарат, одновременно обладающий умеренной гипотензивной активностью. Берберин используют в качестве желчегонного средства, однако он также понижает артериальное давление, замедляет сердечную деятельность и вызывает сокращение матки. Сангвиритрин применяют при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек грибковой этиологии, включая *Candida albicans*.

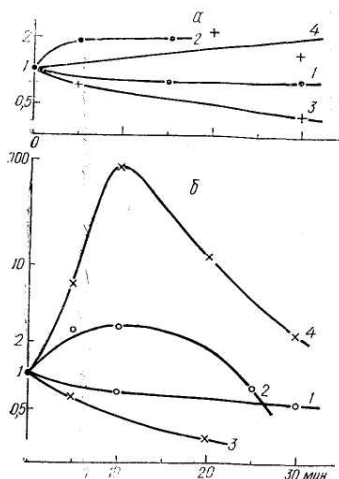


Рис. 1. Действие алкалоидов на частоту миниатюрных потенциалов концевой пластинки (МПКП) нервно-мышечного соединения *m. cutaneus pectoris* *Rana temporaria*

А – при использовании $4 \cdot 10^{-3}$ (1) и $4 \cdot 10^{-2}$ (2) мг/мл Берберина, а также $2 \cdot 10^{-3}$ (3) и $5 \cdot 10^{-2}$ (4) мг/мл Стефаглабрина; Б - при использовании $5 \cdot 10^{-4}$ (1) и $5 \cdot 10^{-2}$ (2) мг/мл Глауцина, а также $4 \cdot 10^{-4}$ (3) и $4 \cdot 10^{-3}$ (4) мг/мл Сангвиритрина. По оси абсцисс – время действия вещества в мин., по оси ординат – относительное изменение частоты МПКП.

В данной работе описываются результаты изучения воздействия перечисленных четырех последних препаратов на частоту и амплитуду спонтанных миниатюрных потенциалов концевой пластинки (МПКП) нервно-мышечного соединения травяной лягушки, потенциал покоя (ПП) мышечной мембраны и сократимость мышцы. Представлены также данные о влиянии этих веществ на дыхание митохондрий (Мх).

Опыты проводились на изолированном препарате кожной мышцы *m. cutaneus rectoris* травяной лягушки *Rana temporaria* по ранее описанной методике [1]. Все исследованные алкалоиды вызывали уменьшение амплитуды МПКП. Величина эффекта коррелировала с концентрацией вещества и продолжительностью его воздействия.

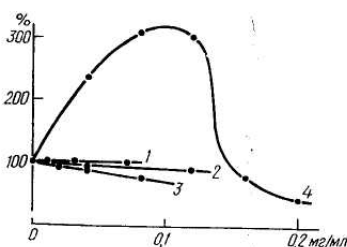


Рис. 2. Зависимость скорости дыхания митохондрий (Мх) в четвертом состоянии от концентрации алкалоидов

На рисунке (см. рис. 2): 1 – при использовании Глауцина; 2 – Стефаглабрина; 3 – Берберина; 4 – Сангвиритрина. В качестве субстрата использовали сукцинат. По оси абсцисс – концентрация вещества в мг/мл; по оси ординат – относительное изменение скорости дыхания Мх.

Известно [3], что ингибиторы холинэстеразы увеличивают амплитуду МПКП, тем не менее, по результатам наших данных Сангвиритрин и Стефаглабрин обнаружили противоположный эффект, что свидетельствует о наличии механизма действия, нежели присущая им антихолинэстеразная активность. По-видимому, механизм действия этих веществ может заключаться в деполяризации постсинаптической мембраны или в конкуренции алкалоидов с ацетилхолином за связывание с холинорецепторами. В малых концентрациях исследованные алкалоиды оказывали практически одинаковое влияние на частоту МПКП, снижая её на 10-60% (см. рис. 1), причем, и в этом отношении Сангвиритрин был наиболее активным. Повышение концентрации веществ приводило к увеличению частоты МПКП. Снижение частоты МПКП, возможно связано с уменьшением примембранной концентрации Ca^{2+} за счет взаимодействия алкалоидов с пресинаптической мембраной. Берберин, Глауцин и Стефаглабрин в концентрации 100 мкг/мл, как и Сангвиритрин (16 мкг/мл) снижали ПП мышечной мембраны не более чем на 15 %. Отсюда следует, что эти алкалоиды не оказывают существенного влияния на проницаемость постсинаптической мембраны и не вызывают её выраженной деполяризации, а уменьшение амплитуды МПКП обусловлено иными процессами.

Как видно из рисунка (см. рис. 2) Берберин, Глауцин и Стефаглабрин в концентрации 100 мкг/мл не влияли на скорость дыхания Мх в четвертом состоянии

(скорость окисления в присутствии только субстрата; состояние покоя). После введения в среду инкубации Мх 4 мкг/мл Сангвиритрина величина дыхательного контроля падала до единицы. Таким образом, очевидно, что действие Сангвиритрина состоит в разобщении окислительного фосфорилирования. Приведенные результаты указывают на то, что увеличение частоты МПКП под действием Сангвиритрина связано с его разобщающим эффектом в отношении Мх нервного окончания.

Опыты показывают, что Стефаглабрин и Сангвиритрин в концентрациях свыше 2 и 4 мкг/мл соответственно вызывали повторяющиеся сокращения мышцы, что свидетельствует о снижении порога возбудимости мышечного волокна. Этот эффект согласуется с наличием антихолинэстеразной активности алкалоидов и подтверждает противопоказания к их применению в случаях эпилепсии, гиперкинезов и сердечной патологии. Берберин и Глауцин в концентрациях до 50 и 100 мкг/мл соответственно не индуцировали мышечных сокращений, однако введение в среду Глауцина в концентрации 2 мг/мл вызывало контрактуру.

Описанные выше результаты позволяют сделать вывод, что все исследованные алкалоиды воздействуют на синаптическую передачу, причем, их активность носит комплексный характер. Сложность физиологической активности рассмотренных алкалоидов необходимо учитывать при их использовании, т.к. в зависимости от способа введения, а также концентрации одно и то же вещество может улучшать или ухудшать передачу возбуждения в нервно-мышечных синапсах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Глаголева И.М., Либерман Е.А., Хашаев З.Х.-М.* Влияние разобщителей окислительного фосфорилирования на выход ацетилхолина из нервных окончаний // *Биофизика*, 1970. – Т. 15, № 1. – С. 76-83.
2. *Хашаев З.Х.-М.* Комплексный подход к изучению молекулярного механизма действия психофармакологических препаратов и экзосупертоксикантов // *Известия ТРТУ. Тематический выпуск «Интеллектуальные САПР»*. – 2001. – № 4 (22). – С. 287-295.
3. *Шановалов А.И.* Клеточные механизмы синаптической передачи. – М.: Медицина, 1966.
4. *Barker SA, Monti JA and Christian S.T.* N,N-Dimethyltryptamine: An endogenous hallucinogen. In *International Review of Neurobiology*, vol 22. – P. 83-110; Academic Press, Inc. 1981.
5. *Callaway J.* "A proposed mechanism for the visions of dream sleep". *Med Hypotheses* 26 (2): 119-124, 1988.
6. *Osmund H., Smythies J.R.* Schizophrenia: A new approach. "Journal of Mental Science", 98, 309-315, 1952.
7. *Sessa B.* Can psychedelics have a role in psychiatry once again? – 2005. – № 186. – P. 457-458.
8. *R.J. Strassman and C.R. Qualls.* "Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans". *Arch Gen Psychiatry*. – 1994. – 51 (2). – С. 85-97.

Хашаев Заур Хаджи-Муратович

Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, г. Москва.

E-mail: khashaev@iitp.ru.

127994, Москва-ГСП-4, Б. Каретный пер. 19.

Тел.: 84959523303.

Khashaev Zaur Khadji-Muradovich

Institute for Information Transmission Problems (Kharkevich Institute) RAS.

E-mail: khashaev@iitp.ru.

19, B. Karetny per., GSP-4, Moscow, 127994, Russia.

Phone: 84959523303.