

---

## ПОЛИАМИНЫ В АУТОПСИЙНЫХ ОБРАЗЦАХ НЕКОТОРЫХ СТРУКТУР ЛИМБИЧЕСКОЙ И РЕТИКУЛЯРНОЙ ФОРМАЦИИ МОЗГА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

С.П. Сяткин, Н.А. Шевкун

Российский университет дружбы народов,  
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

В.И. Свинарев

Киевская городская клиническая  
психоневрологическая больница № 1  
ул. Фрунзе, 103а, Киев, Украина, 04080

Исследовали уровни полиаминов в образцах аутопсийного мозга 8 больных параноидной шизофренией с непрерывно-прогредиентным типом течения, умерших от пневмонии или острой сердечной недостаточности в возрасте 44—58 лет. Представлены данные собственных исследований о количественном содержании спермина, спермидина и путресцина в 8 структурах мозга больных шизофренией (лобная и височная доли, поясная извилина, гипоталамус, таламус, миндалевидное ядро, хвостатое ядро, черная субстанция). Самая высокая концентрация спермидина в расчете как на 1 г сырой массы, так и на 1 мг белка обнаружено в сером веществе лобной доли, в сером и белом веществе височной доли. Уровень путресцина наиболее высок в гипоталамусе, лобной доле и поясной извилине. Самое низкое содержание путресцина по сравнению с другими исследованными структурами обнаружено в таламусе. Наибольшие уровни спермина обнаружены в черной субстанции, в белом веществе лобной доли и поясной извилины. Самые низкие концентрации спермина — в сером веществе лобной и височной долей, а также в сером веществе поясной извилины. Обсуждается вопрос о возможном вовлечении полиаминов в механизмы развития психозов.

**Ключевые слова:** полиамины, шизофрения, лимбическая и ретикулярная формация мозга, непрерывно-прогредиентный тип.

В центральной нервной системе животных и человека обнаружены высокие концентрации полиаминов, в количественном отношении превышающие другие амины мозга [1]. В зрелом мозге полиамины играют роль в реакции мозга на повреждение и стресс, в регуляции ионных потоков и нейрональных ионных каналов [2], модуляции различных рецепторов и нейротрансмиттеров [3], в контроле генезиса аксонов, элонгации нейритов, в процессе синаптогенеза [2]. Следует отметить, что, по понятным причинам, исследований полиаминов в мозге проводилось крайне мало. Имеется лишь незначительная информация, касающаяся распределения полиаминов в мозге человека в норме. Но и эти исследования ограничивались или изучением фетального мозга, или малым числом случаев ( $n = 2$ ), или изучением препаратов целостного мозга. Исключением является только работа Morrison и соавторов (1995) [4], в которой описано региональное распределение полиаминов в 10 областях мозга людей различных возрастных групп. Эти исследования проведены на 57 аутопсийных образцах неврологически и нейропсихиатрически нормального мозга человека. Показано, что полиамины имеют гетерогенное распределение в зрелом мозге.

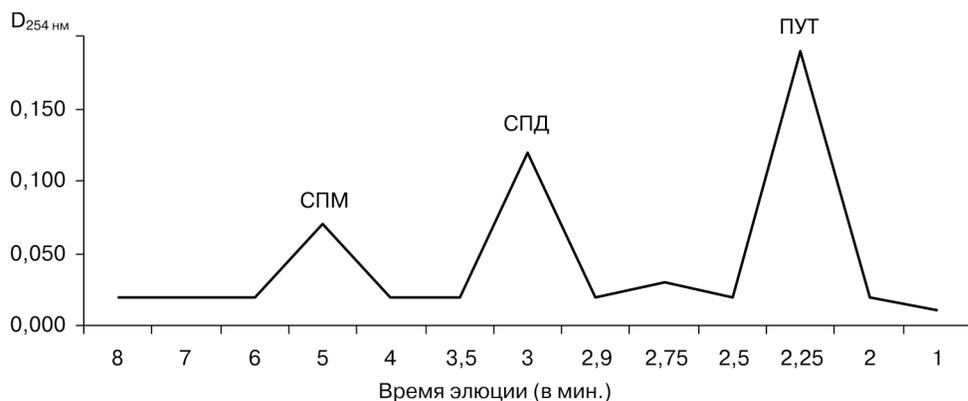
Эти результаты предполагают важное значение изучения полиаминов в центральной нервной системе как в норме, так и при различной патологии, особенно при эндогенных психических заболеваниях.

**Целью работы** стало исследование распределения и фракционного состава полиаминов в некоторых регионах мозга больных шизофренией, в частности, в тех структурах лимбической системы и ретикулярной формации, которые по современным представлениям имеют наибольшее отношение к этиопатогенезу шизофрении.

**Материалы и методы.** Диагностика шизофрении проводилась с помощью диагностических критериев и классификации шизофрении, предложенных институтом психиатрии АМН СССР, а также с использованием диагностической шкалы BPRS [5]. Полученные данные заносились в специально разработанную карту обследования.

Для определения содержания полиаминов в биологических пробах использовали модифицированный нами метод Selier и Knodgen (1979) [6].

Часть образцов после тонкослойной хроматографии подвергли разделению при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления. Для этой цели использовали хроматограф фирмы «Лаборатории апристрои, ЧССР». После тонкослойной хроматографии, обнаруженные в УФ-свете пятна дансил-полиаминов тщательно счищали скальпелем в пробирку, элюировали в 50 мкл метанола или ацетонитрила и 20 мкл наносили на колонку (С-18; 4,6 × 300 мм). Элюирование полиаминов проводили при комнатной температуре в системе метанол : вода (75 : 25) или ацетонитрил : вода (80 : 20). Скорость элюции 1—2 мин. Поглощение измеряли на УФ-детекторе при длине волны 254 нм. Типовая хроматограмма смеси полиаминов приведена на рис. 1.



**Рис. 1.** Разделение полиаминов при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления (хроматограмма стандартов полиаминов: пут. — путресцин; спм — спермин; спд — спермидин)

Статистический анализ полученных результатов проводился параметрическими и непараметрическими методами. Обработку, анализ, подсчет процентных характеристик и коэффициентов корреляции осуществляли с помощью програм-

мы SPSS 10.0.5 for Windows 95. Достоверность различия средних значений по экспериментальным группам полученных результатов проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента (Афифи, Эйзен, 1982) [7].

**Результаты.** Уровень полиаминов изучен в образцах аутопсийного мозга 8 больных параноидной шизофренией с непрерывно-прогредиентным типом течения, умерших от пневмонии или острой сердечной недостаточности в возрасте 44—58 лет (табл. 1).

Таблица 1

**Концентрация и распределение полиаминов в структурах лимбической системы и ретикулярной формации аутопсийного мозга больных шизофренией, нмоль/г сырой массы ( $M \pm m$ ;  $n = 8$ )**

Область мозга	Спермин	Спермидин	Путресцин	$\Sigma$ ПА	Спермидин /спермин
Лобная доля*	393 ± 89	816 ± 130	190 ± 17	1 400 ± 234	2,0
серое вещество	240 ± 60	890 ± 120	185 ± 35	1 315 ± 160	3,7
белое вещество	708 ± 80	740 ± 45	100 ± 15	1 548 ± 210	1,04
Височная доля*	352 ± 102	742 ± 128	140 ± 35	1 234 ± 190	2,1
серое вещество	204 ± 40	882 ± 110	145 ± 30	1 231 ± 210	4,3
белое вещество	483 ± 60	870 ± 110	105 ± 40	1 458 ± 250	1,8
Поясная извилина*	271 ± 40	691 ± 59	181 ± 26	1 109 ± 121	2,54
серое вещество	186 ± 50	689 ± 70	132 ± 20	1 007 ± 85	3,7
белое вещество	664 ± 90	686 ± 60	105 ± 25	1 455 ± 115	1,0
Гипоталамус	471 ± 14	720 ± 89	198 ± 18	1 397 ± 107	1,54
Таламус	304 ± 87	754 ± 79	115 ± 21	1 174 ± 79	2,5
Миндалевидное ядро	478 ± 126	709 ± 126	141 ± 14	1 318 ± 104	1,5
Хвостатое ядро	396 ± 161	765 ± 164	154 ± 28	1 315 ± 200	1,9
Черная субстанция	725 ± 31	633 ± 36	133 ± 26	1491 ± 88	0,87

Примечание: \* — это суммарное значение концентрации полиаминов в ткани.

Длительность заболевания от 10 до 20 лет. Были исследованы следующие структуры: кора и белое вещество лобной и височной долей, серое и белое вещество поясной извилины, гипоталамус, таламус, миндалевидное и хвостатое ядра и черная субстанция. Из данных табл. 1 видно, что содержание самой высокой концентрации спермидина в расчете как на 1 г сырой массы, так и на 1 мг белка обнаружено в сером веществе лобной доли, в сером и белом веществе височной доли.

Уровень путресцина наиболее высок в гипоталамусе, лобной доле и поясной извилине ( $p < 0,05$ ). Самое низкое содержание путресцина по сравнению с другими исследованными структурами обнаружено в таламусе ( $p < 0,05$ ). Различия в уровнях путресцина в остальных областях незначительны. Наибольшие уровни спермина обнаружены в черной субстанции, в белом веществе лобной доли и поясной извилины. Самые низкие концентрации спермина — в сером веществе лобной и височной долей, а также в сером веществе поясной извилины.

Поскольку в задачи исследования не входило изучение содержания полиаминов в этих структурах мозга в норме, результаты собственных исследований сравнивались с имеющимися литературными данными. При проведении такого сравнительного анализа выявлено, что уровни полиаминов, обнаруженные в мозге больных шизофренией, значительно превышают их содержание в нормальном мозге. Так, по данным Williams-Ashman и Lochwood [8], количество полиами-

нов в сером и белом веществе лобной доли было следующим: спермина — 240 и 200 нмоль/г, спермидина — 240 и 640 нмоль/г, путресцина — 30 и 40 нмоль/г соответственно. Как видно, уровни всех трех полиаминов в лобной доле, обнаруженные у больных шизофренией в нашем исследовании, значительно выше.

По данным Morrison и соавторов [4], которые исследовали нормальный мозг, обнаружена аналогичная ситуация. Так как в упомянутой работе уровни полиаминов авторы выражали в нмоль/мг белка, для удобства при сравнении мы также представили наши данные в нмоль/мг белка (табл. 2).

Таблица 2

**Содержание полиаминов в некоторых структурах мозга у больных шизофренией и в норме нмоль/г белка (M±m)**

Структура мозга	Сперми	Спермидин
У больных шизофренией (собственные данные)		
Лобная доля		
серое вещество	5,9 ± 1,3	16,3 ± 0,7
белое вещество	11,6 ± 1,2	14,1 ± 0,9
Височная доля		
серое вещество	6,15 ± 1,3	14,7 ± 0,5
белое вещество	7,9 ± 0,5	14,2 ± 1,2
Таламус	7,1 ± 1,0	10,4 ± 1,2
Гипоталамус	6,8 ± 0,5	8,8 ± 0,9
В норме* (Morrison и соавторы, 1995)		
Лобная доля	1,2	3,7
Височная доля	1,9	5,0
Таламус	1,3	9,3
Гипоталамус	1,1	5,0
Белое вещество	1,5	20,0

*Примечание.* \* — Данные представлены как средняя величина, так как в статье Morrison и соавт. дан рисунок с малым масштабом. Это затрудняет точный расчет среднего квадратичного отклонения.

Данные табл. 2 свидетельствуют, что уровни спермина в исследованных структурах (лобная и височная доли, таламус, гипоталамус) у больных шизофренией в несколько раз (в 3,2—6,2 раза) выше нормы. Содержание спермидина в гипоталамусе, височной и лобной долях больных увеличено в 1,7—4,4 раза по сравнению со здоровыми. Что касается концентрации спермидина в таламусе, то статистическая разница в показателях нормы и патологии не выявлена. Кроме этого, по данным Morrison и соавторов [4], уровень спермидина в белом веществе мозга равняется 20 нмоль/мг белка, тогда как в наших исследованиях этот показатель колеблется в пределах (14,1 ± 0,9) и (14,2 ± 1,2) нмоль/мг белка. Необходимо также отметить, что по результатам всех имеющихся в доступной литературе исследований уровни спермина в белом веществе зрелого мозга человека в норме намного ниже, чем в сером веществе. Наоборот, у больных шизофренией установлено, что концентрация спермина в белом веществе превышает его показатели в сером веществе. Это особенно выражено в лобной доле, где уровень спермина в белом веществе в 3 раза выше, чем в сером, и по количеству приближается к концентрации спермидина в этой структуре (см. табл. 1).

Молярное отношение концентрации спермидин/спермин, по данным литературы, в ткани мозга в норме всегда выше в белом веществе. В исследовании об-

наружено, что у больных шизофренией этот показатель, напротив, значительно ниже в белом веществе, чем в сером.

**Обсуждение.** Известно, что практически все биохимические гипотезы о причинных факторах психозов основывались на данных изучения механизмов действия психотропных препаратов и психомиметиков, на структурном сходстве нейромедиаторов (например, норадреналина, дофамина) с мескалином, ЛСД и др. Из этих работ следует, что нейролептики, наряду со сходством с дофамином, имеют значительно большее сходство со спермидином. Это относится как к нейролептикам фенотиазинового ряда, так и к бутирофенонам, а также к клозепину. Некоторые галлюциногены, вещества противоположные по действию нейролептикам, также имеют сходство с полиаминами. Это относится, в частности, к хлороквину, мепакрину, амодиаквину, кламоксиквину.

Ситуацию, когда вещества, структурно похожие на полиамины или содержащие спермидиновую цепь, продуцируют противоположные эффекты, по-видимому, можно объяснить двойственным характером действия и самих полиаминов. Так, в зависимости от концентрации последние оказывают или стимулирующее или угнетающее воздействие на различные биохимические и физиологические процессы.

При введении полиаминов внутрицеребрально обнаружено, что и спермин и спермидин (в дозе 5—20 мкг), введенные билатерально в *nucleus accumbens*, ингибировали гиперреактивность, вызванную амфетамином, введенным в это же ядро. Однако, если инъекцию делали в *corpus striatum*, то ни один из полиаминов не инициировал асимметрий, кружений ни спонтанно, ни после внутрибрюшинного введения апоморфина. Эти результаты указывают на избирательное воздействие полиаминов на поведение, обусловленное мезолимбической функцией дофамина [9].

Вполне вероятно, что увеличение содержания полиаминов (путресцина) в мозге больных помимо других возможных эффектов может быть одним из причинных факторов морфологически определяемых у больных шизофренией сморщивания нейронов, дистрофических изменений, наличия патологической зернистости и очагов выпадения нейронов. Эти признаки могут быть следствием развития процессов апоптоза.

Таким образом, результатом собственных исследований стало обнаружение значительного повышения концентрации полиаминов в некоторых структурах лимбической системы и ретикулярной формации мозга у больных шизофренией. Эти результаты подтверждают мнение Richardson-Andrews о базисных нарушениях метаболизма полиаминов при шизофрении [10].

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Shaw G.G.* Polyamine metabolism and function in brain // *Neurochem. Int.* — 1981. — V. 3. — № 2. — P. 111—112.
- [2] *Chu P.-J., Saito H., Abe K.* Polyamines promote neurite elongation of cultured rat hippocampal neurons // *Neurosci. Res.* — 1994. — V. 19. — № 1. — P. 155—160.
- [3] *Williams K., Romano C., Dichter M.A. et al.* Modulation of the NMDA receptor by polyamines // *Life Sci.* — 1991. — V. 48. — № 3. — P. 469—479.

- [4] Morrison L.D., Becker L., Ang L.C. et al. Polyamines in human brain: regional distribution and influence of aging // *J. of Neurochemistry*. — 1995. — V. 65. — № 2. — P. 635—642.
- [5] Overall J.E., Gorham D.R. The brief psychiatric rating scale // *Psychol. Rep.* — 1962. — V. 10. — P. 799—812.
- [6] Seiler N., Knodgen B. Determination of the naturally occurring monoacetyl derivatives of di- and polyamines // *J. Chromatograph. (Biomed. Appl.)* — 1979. — V. 164. — № 1. — P. 155—168.
- [7] Афуфу А., Эйзен С. Статистический анализ. Подход с использованием ЭВМ. — М.: Мир, 1982. — 488 с.
- [8] Williams-Ashman H.G., Lochwood D.H. Role of polyamines in reproductive physiology and sex hormone action // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 1970. — V. 171. — P. 882—894.
- [9] Richardson-Andrews R.C. The side effects of antimalarials drugs indicate a polyamine involvement in both schizophrenia and depression // *Med. Hypotheses*. — 1985. — V. 18. — P. 11—18.
- [10] Hirsch S.R., Richardson-Andrews R., Costall B. et al. The effects of some polyamines on putative behavioural indices of mesolimbic versus striatal dopaminergic function // *Psychopharmacology*. — 1987. — V. 93. — № 1. — P. 101—104.

## **THE LEVELS OF POLYAMINES IN AUTOPSY MATERIALS OF SOME STRUCTURES OF BRAIN LYMBIC SYSTEM AND RETICULAR FORMATION OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA**

**S.P. Syatkin, N.A. Shevkun**

Russian Peoples' Friendship University  
*Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198*

**V.I. Svinarev**

Kiev Municipal Clinical Psychoneurological Hospital N 1  
*Frunze str., 103a, Kiev, 04080*

The polyamines levels in autopsy brain materials of 8 patients with paranoid schizophrenia with continuous progredient type of course of disease who died of pneumonia or sharp heart deficiency at the age of 44—58 have been investigated. The results of investigations of spermine, spermidine and putrescine content in 8 autopsy brain structures of patients with schizophrenia (frontal and temporal lobes, convolution of the cingulum, hypothalamus, thalamus, almond-shaped core, caudate core, black substance) have been demonstrated. The highest concentrations of spermidine, calculated per 1g of raw materials or per 1 mg of protein, were discovered in grey substance of frontal lobe, in grey and white substance of temporal lobe. The lowest level of putrescine was discovered in thalamus as compared to an other tested structures. The greatest concentration of spermine was discovered in black substance, in white substance of frontal lobe and convolution of the cingulum. It was established, that levels of spermine in grey substance of the frontal and temporal lobes as well as in the grey substance of convolution of the cingulum have been the lowest. Possible role of polyamine's interference in mechanism of psychosis development is discussed.

**Key words:** polyamines, schizophrenia, limbic system and reticular formation, continuous progredient type.