

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN—POLONIA

VOL. XXXI, 18

SECTIO D

1976

Zakład Farmakologii. Instytut Patologii Klinicznej. Wydział Lekarski.
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Zdzisław Kleinrok

Zdzisław KLEINROK, Ewa JAGIEŁŁO-WÓJTOWICZ,
Zdzisław BORZĘCKI

**Wpływ LSD₂₅ oraz Deserilu na zachowanie się i poziom
amin biogennych w mózgu szczura**

Влияние LSD₂₅ и десерила на поведение и уровень биогенных аминов
в мозге крыс

Influence of LSD₂₅ and Deseril on the Behaviour and Level of Biogenic Amines
in a Rat's Brain

W jednej z poprzednich prac (13) stwierdziliśmy wyraźne osłabienie działania 5-hydroksytryptaminy (5-HT) na zachowanie się zwierząt. Wykazano przy tym, że hamujący wpływ 5-HT na ruchliwość jest znoszony przez uprzednie podanie LSD₂₅. Badania własne, a także badania innych autorów (3, 6, 7, 16, 17) skłoniły nas do podjęcia obecnej pracy, której celem jest zbadanie wpływu LSD₂₅ i Deserilu na zachowanie się zwierząt oraz na poziom 5-HT i noradrenaliny w różnych częściach mózgu szczura.

MATERIAŁ I METODY

Doświadczenia przeprowadzono na białych szczurach szczepu Wistar, obojga płci, o ciężarze ciała wahającym się w granicach 120—170 g. Przedmiotem badań były pochodne kwasu lizergowego, tj. LSD₂₅ (delysid, dwutyloamid kwasu lizergowego) prod. Sandoz Ltd. oraz Deseril (UML-491, Metysergid — dwumaleinian-1-metylobutanolo amid kwasu d-lizergowego), prod. Sandoz Ltd. Oba preparaty podawano metodą opisaną przez Hermana (11) do komory bocznej mózgu (i.v.c.) w sztucznym płynie mózgowo-rdzeniowym wg Palaica (18), tak aby dawka leku znajdowała się w stałej objętości 20 μ l/szczura. W przypadku dootrzewnowego (i.p.) podawania leku rozpuszczano go w roztworze soli fizjologicznej, przeliczając na kg wagi zwierzęcia. Wstrzyknięcia leku dokonywano jednorazowo 30 min. przed testem, po czym określano ruchliwość spontaniczną metodą fotokomórkową, mierząc

Tab. 1. Wpływ LSD₂₅ na ruchliwość spontaniczną szczurów
Influence of LSD₂₅ on the spontaneous locomotor activity

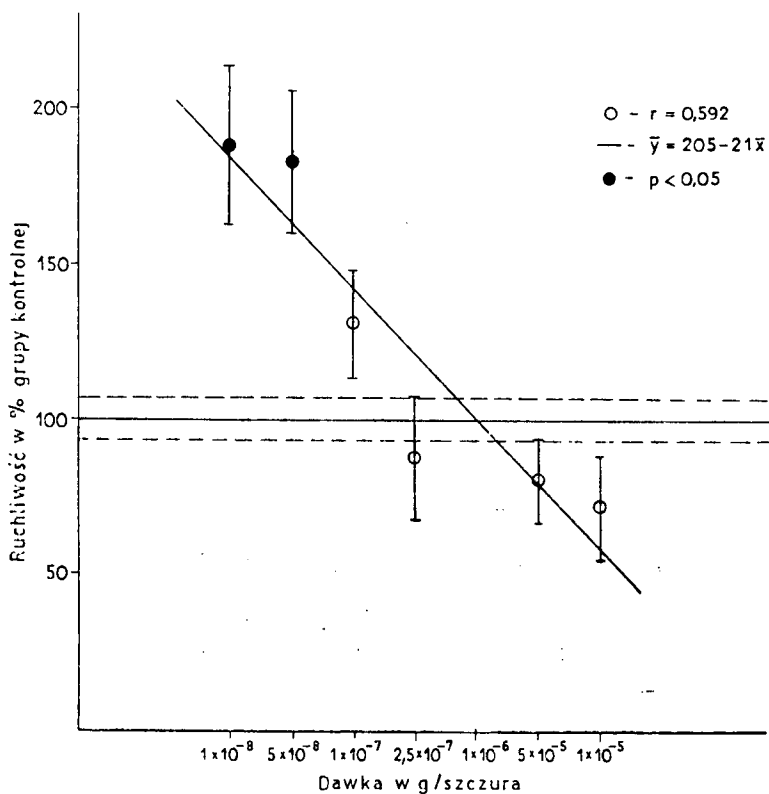
Grupa	Stosowano i.v.c. w g/szczura	Liczba zwierząt	Ruchliwość mierzona co 15 min., po i.c.v. podaniu LSD ₂₅					
			15—30	15—40	15—60			
Kontrola	płyn mózgowo-rdzen.	18	66,0 ±30,0*	100**	83,0 ±38,0	100	90,0 ±13,0	100
D ₁	LSD 5 × 10 ⁻⁸	8	61,0 ±32,0 p 0,8	92	78,0 ±36,0 p 0,8	94	84,0 ±49 p 0,8	93
D ₂	LSD 1 × 10 ⁻⁷	8	53,0 ±26,0 p 0,4	80	65,0 ±20,0 p 0,7	78	75,0 ±56 p 0,9	83
D ₃	LSD 5 × 10 ⁻⁷	8	73,0 ±29 p 0,5	111	89,0 ±20,0 p 0,7	107	98,0 ±25 p 0,7	109
D ₄	LSD 2 × 10 ⁻⁶	8	69,0 ±42 p 0,9	104	112,0 ±52 p 0,1	135	129,0 ±29 p 0,02	142
D ₅	LSD 4 × 10 ⁻⁶	8	81,0 ±41,0 p 0,5	123	85,0 ±52 p 0,9	102	94,0 ±54 p 0,9	104

* wartości bezwzględne, ** wartości procentowe.

ilość zarejestrowanych impulsów po 15, 30 i 45 min. LSD₂₅ stosowano i.v.c. w dawkach od 5×10^{-8} do 4×10^{-6} g/szczura, deseril i.v.c. w dawkach od 1×10^{-10} do 1×10^{-5} g/szczura, a i.p. w dawkach 1×10^{-5} i 5×10^{-5} g/kg. Badano również wpływ tych związków zastosowanych i.v.c. na zachowanie się zwierząt w teście wolnego pola (10). U części zwierząt wykonano badania biochemiczne określając wpływ badanych związków na poziom 5-HT i NA w częściach mózgu (podwzgórze, rdzeń przedłużony, śródmózgowie i kora z prążkowiem) metodą podaną przez Maickela i wsp. (15). Zwierzęta grupy kontrolnej i badanej przebywały w identycznych warunkach doświadczalnych, z tym tylko, że grupa kontrolna otrzymywała odpowiednią ilość rozpuszczalnika. Uzyskane wyniki zestawiono w postaci średnich i opracowano statystycznie posługując się t-testem Studenta.

WYNIKI

LSD₂₅ zastosowany i.v.c. w dawkach 5×10^{-8} do 4×10^{-6} praktycznie nie wpływał na ruchliwość spontaniczną szczurów (tab. 1). Deseril podawany i.v.c. w dawkach 1×10^{-10} , 5×10^{-10} g/szczura nie wywierał istotnego wpływu na ruchliwość spontaniczną. Natomiast zastosowany w daw-



Ryc. 1. Wpływ Deserilu na ruchliwość spontaniczną szczurów
Influence of Deseril on the spontaneous locomotor activity of rats

Tab. 2. Wpływ LSD₂₅ oraz Deserilu na zachowanie się szczurów w teście „otwartego pola”

Influence of LSD₂₅ and Deseril on the behaviour of rats in „open-field” test

Stosowa- wano i.v.c. g/szczura	Ilość przekro- czonych kwadra- tów	P	Ilość wspięć	P	Pozna- wanie przed- miotów	P	Ilość epizodów mycia się	P	Ilość odruchów defekacji	P
Placebo	42,8 ± 11,7	—	5,5 ± 2,0	—	1,5 ± 1,0	—	1,8 ± 0,5	—	1,8 ± 0,3	—
LSD 5 × 10 ⁻⁷	48,7 ± 16,3	0,7	8,7 ± 1,4	0,2	1,4 ± 0,6	0,9	1,7 ± 0,7	0,9	2,2 ± 0,6	0,5
LSD 2 × 10 ⁻⁶	18,2 ± 3,8	0,1	5,1 ± 1,5	0,8	1,4 ± 0,3	0,9	3,3 ± 0,7	0,1	2,4 ± 1,0	0,5
Placebo	43,9 ± 8,7	—	7,9 ± 2,0	—	1,8 ± 0,6	—	2,8 ± 0,8	—	0,8 ± 0,2	—
Deseril 5 × 10 ⁻⁷	51,1 ± 13,4	0,6	6,2 ± 1,5	0,5	2,1 ± 0,8	0,7	2,6 ± 0,9	0,8	3,1 ± 0,6	0,005
Deseril 5 × 10 ⁻⁶	40,3 ± 7,3	0,7	7,6 ± 1,6	0,9	2,6 ± 0,6	0,3	2,0 ± 0,3	0,3	1,3 ± 0,3	0,2

kach od 1×10^{-8} do 1×10^{-5} wywierał działanie dwukierunkowe, tzn. małe dawki powodowały zwiększenie ruchliwości, a dawki duże — jej zmniejszenie (ryc. 1). Należy podkreślić, że statystycznie istotne wyniki uzyskano wyłącznie po zastosowaniu deserilu w dawkach 1×10^{-9} oraz 5×10^{-9} g/szczura.

Zachowanie się szczurów w teście wolnego pola pod wpływem LSD₂₅ i deserilu przedstawiono na tab. 2. LSD₂₅ zastosowany w dawkach 5×10^{-7} oraz 2×10^{-6} g/szczura nie powodował istotnych różnic w zachowaniu się zwierząt w tym teście. Podobne wyniki uzyskano po zastosowaniu deserilu w dawkach 5×10^{-10} oraz 5×10^{-10} g/szczura, z tym jedynie, że pierwsza z wymienionych dawek powodowała istotne zwiększenie ilości odruchów defekacji.

LSD₂₅ zastosowany w dawkach 1×10^{-7} g/szczura nie wpływa na poziom NA w badanych częściach mózgu. Natomiast podany w dawce 2×10^{-6} powoduje istotny wzrost poziomu NA w podwzgórzu, śródmózgowiu i korze mózgowej (tab. 3). Ta sama dawka powoduje istotny wzrost poziomu 5-HT w korze mózgowej, przy czym poziom tej aminy w pozostałych badanych częściach mózgu nie ulega istotnym zmianom (tab. 4).

Tab. 3. Wpływ LSD₂₅ oraz Deserilu na poziom NA w różnych częściach mózgu szczura wyrażony w procentach grupy kontrolnej
Influence of LSD and Deseril on noradrenaline levels in various parts of rat's brain (in percent of control)

Stosowano	Liczba zwierząt w grupie	Poziom noradrenaliny			
		podwzgórze	rdzeń przedłużony	śródmózgowie	kora mózgowa
Placebo	10	100 ±20	100 ±18	100 ±45	100 ±14
LSD 1×10^{-7} i.v.c.	10	145 ±30 p 0,3	67 ±17 p 0,3	204 ±47 p 1,0	144 ±19 p 0,6
LSD 2×10^{-6} i.v.c.	10	159 ±17 p 0,05	84 ±10 p 0,4	273 ±56 p 0,02	187 ±9 p 0,001
Placebo	10	100 ±14	100 ±21	100 ±14	100 ±9
Deseril 1×10^{-5} i.v.c.	10	97 ±17 p 0,6	188 ±11 p 0,01	794 ±15 p 0,01	490 ±16 p 0,02
Placebo	7	100 ±11	100 ±15	100 ±11	100 ±6
Deseril 1×10^{-5} i.p.	7	79 ±14 p 0,2	83 ±4 p 0,2	89 ±10 p 0,4	80 ±4 p 0,02
Deseril 5×10^{-5} i.p.	7	74 ±13 p 0,1	86 ±7 p 0,3	72 ±5 p 0,05	80 ±5 p 0,05

Deseril zastosowany i.p. w dawkach 1×10^{-5} g/kg powoduje obniżenie poziomu NA w korze mózgowej, a w dawce 5×10^{-5} g/kg w korze mózgowej i śródmózgowiu. Natomiast nie stwierdzono istotnych różnic w poziomie NA w pozostałych badanych częściach mózgu (tab. 3). Również nie stwierdzono istotnych zmian w poziomie 5-HT po zastosowaniu obu

wspomnianych dawek deserilu (tab. 4). W przeciwieństwie do tego deseril zastosowany i.v.c. w dawce 1×10^{-5} g/szczura powoduje istotny wzrost poziomu NA w rdzeniu przedłużonym, śródmózgowiu i korze mózgowej (tab. 3). Również poziom 5-HT ulega podwyższeniu we wszystkich badanych częściach mózgu po i.v.c. zastosowaniu deserilu w dawce 1×10^{-5} g/szczura (tab. 4).

Tab. 4. Wpływ LSD_{25} oraz Deserilu na poziom 5-HT w różnych częściach mózgu szczurów wyrażony w procentach grupy kontrolnej
Influence of LSD_{25} and Deseril on 5-hydroxytryptamine levels in various parts of rat's brain (in percent of control)

Stosowano	Liczba zwierząt w grupie	Poziom 5-hydrokсыtryptaminy			
		podwzgórze	rdzeń przedłużony	śródmózgowie	kora mózgowa
Placebo	10	100 ± 17	100 ± 29	100 ± 104	100 ± 9
$\text{LSD } 1 \times 10^{-7}$ i.v.c.	10	76 ± 13 p 0,3	85 ± 12 p 0,6	114 ± 19 p 0,6	117 ± 4 p 0,3
$\text{LSD } 2 \times 10^{-8}$ i.v.c.	10	119 ± 51 p 0,5	145 ± 26 p 0,3	144 ± 19 p 0,1	152 ± 6 p 0,001
Placebo	10	100 ± 8	100 ± 17	100 ± 10	100 ± 8
Deseril 1×10^{-5} i.v.c.	10	147 ± 19 p 0,5	340 ± 8 p 0,001	145 ± 7 p 0,001	133 ± 2 p 0,001
Placebo	7	100 ± 9	100 ± 8	100 ± 5	100 ± 11
Deseril 1×10^{-5} i.p.	7	109 ± 8 p 0,5	92 ± 9 p 0,5	114 ± 10 p 0,2	115 ± 8 p 0,2
Deseril 5×10^{-5} i.p.	7	106 ± 4 p 0,6	120 ± 12 p 0,6	116 ± 8 p 0,1	115 ± 17 p 0,4

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Przeprowadzone badania wskazują na to, że środki blokujące receptor serotonergiczny zastosowane i.v.c. wywierają słaby wpływ na ruchliwość spontaniczną szczurów. Podobne wyniki uzyskali Saavedra i Fischer (24), którzy stosowali deseril oraz LSD_{25} i.p. u myszy. W badaniach wpływu LSD_{25} na ruchliwość wykazaliśmy, że małe dawki tego związku nie wpływają na nią lub nieznacznie ją hamują, natomiast dawki większe wywierają słabe chociaż statystycznie istotne działanie pobudzające. Kabes i Fink (12) oraz Tonge i Leonard (25) w badaniach na szczurach stwierdzili dwufazowe działanie LSD_{25} , który początkowo zwiększał, a następnie hamował ruchliwość. Warto podkreślić, że w jednej z poprzednich prac (13) stwierdziliśmy przeciwne do LSD_{25} ośrodkowe działanie 5-HT. W pracy tej wykazaliśmy również częściowe antagonizowanie ośrodkowego działania 5-HT przez deseril. Związek ten zastosowany i.v.c. w małych dawkach wywiera wyraźne działanie pobu-

dzające, natomiast w dawkach większych działa hamująco na ruchliwość spontaniczną.

Deseril zastosowany i.p. nie wpływa, a podany i.v.c. podnosi poziom 5-HT w mózgu. Również LSD₂₅ podany i.v.c. podwyższa poziom 5-HT w poszczególnych częściach mózgu, z tym że statystycznie istotne wyniki uzyskano jedynie w przypadku kory mózgowej. Anden i wsp. (1) oraz ostatnio Peters (19, 20) stwierdzili, że LSD₂₅ hamuje obrót 5-HT w mózgu. Potwierdzeniem tego mogą być również badania, w których wykazano podwyższenie poziomu 5-HT pod wpływem LSD₂₅ (5, 6, 7, 22, 23), a także obniżenie poziomu kwasu 5-hydroksindolooctowego (7, 9). Należy podkreślić, że wymienione efekty występują stosunkowo szybko, bo już 30 min. od chwili i.v.c. podania LSD₂₅ lub deserilu.

Środki wpływające na receptor serotonergiczny poza działaniem bezpośrednim mogą wywierać również działanie pośrednie na inne receptory ośrodkowe (21, 26). Działanie to może się przejawiać również zmianą poziomu innych mediatorów. W naszej pracy stwierdzono po i.p. zastosowaniu deserilu obniżenie poziomu NA w śródmózgowiu i korze mózgowej. Natomiast i.v.c. zastosowanie deserilu lub LSD₂₅ powoduje bardzo wyraźne podwyższenie poziomu NA. Pewnym potwierdzeniem działania LSD₂₅ na ośrodkowe receptory adrenergiczne są badania, w których wykazano wzrost napięcia tego układu, bez jednoczesnej istotnej zmiany ruchliwości (24). Należy również uwzględnić możliwość interakcji środków wpływających na receptor serotonergiczny z środkami wpływającymi na ośrodkowy receptor cholinergiczny (2, 4, 8). Wyjaśnienie tego zagadnienia będzie przedmiotem dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Anden N. E., Corrodi H., Fuxe K., Hokfekt T.: *Br. J. Pharmacol.* **34**, 1—7, 1968.
2. Anochina J. O.: Abstracts of VII International Congress CIMP, Prague 1970.
3. Aprison M. H., Hingtgen J. H.: *Federation Proc.* **31**, 121—129, 1972.
4. Bajgar J., Patočka J.: Zizkovsky V.: Abstracts of VII International Congress CIMP, Prague 1970.
5. Boakes R. J., Bradley P. B., Briggs I., Dray A.: *Brain Res.* **15**, 529—531, 1969.
6. Boakes R. J., Bradley P. B., Briggs I., Dray A.: *Br. J. Pharmac.* **38**, 453, 1970.
7. Boakes R. J., Bradley P. B., Briggs I., Dray A.: *Br. J. Pharmac.* **40**, 202—218, 1970.
8. Braskoci M., Krystić S.: Abstracts of VII International Congress CIMP, Prague 1970.
9. Diaz J. L., Huttunen M. O.: *Science*, **174**, 62—64, 1971.
10. Fontenay M., Le Cornec J., Zaczinska M., Debarle M. C., Simon P., Boissier J. R.: *J. Pharmacol. (Paris)* **1**, 243—254, 1970.

11. Herman Z. S.: *Psychopharmacologia (Berl.)* **16**, 369—374, 1970.
 12. Kabes J., Fink Z.: *Activ. nerv. super. (Praha)* **3**, 12—19, 1970.
 13. Kleinrok Z., Jagiełło-Wójtowicz E.: *Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Sect. D*, **30**, 277—283, 1975.
 14. Lin R. C., Ngai S. H.: *Science* **166**, 237—239, 1969.
 15. Maickel R. P., Cox R. H., Saillant J., Miller F. P.: *Int. J. Neuropharmacol.* **7**, 275—281, 1968.
 16. Offermeier J., Ariens E. J.: *Arch. Int. Pharmacodyn.* **164**, 192—211, 1966.
 17. Pakszys W., Hołyst M., Rymkiewicz T.: *Neur. Neurochir. Pol.* **3**, 19—21, 1969.
 18. Palaic D., Page J. H., Khairallah P. A.: *Psychopharmacologia (Berl.)* **16**, 369—374, 1970.
 19. Peters D. A. V.: *J. Neurochem.* **23**, 625—628, 1974.
 20. Peters D. A. V.: *Biochem. Pharmac.* **23**, 231—237, 1974.
 21. Popova E.: Abstracts of VII International Congress CINP, Prague, 11, 1970.
 22. Randić M., Padjen A.: *Nature* **230**, 532—533, 1971.
 23. Rosecrance J. A., Lovell R. A., Freedman D. X.: *Biochem. Pharmac.* **16**, 2011—2021, 1967.
 24. Saavedra J. M., Fischer E.: *Arzneim. Forsch.* **7**, 952—966, 1970.
 25. Tonge S., Leonard B. E.: Abstracts of VII International Congress CINP, Prague 1970.
 26. Tonge S.: *Life Science* **10**, 161—168, 1971.
- Otrzymano 27 III 1975.

РЕЗЮМЕ

В исследованиях на белых крысах установлено, что LSD_{25} , применяемый в латеральный желудочек мозга в дозах 5×10^{-8} — 4×10^{-6} г/крысу, не влияет на спонтанную и познавательную подвижность этих животных. Зато десерил в малых дозах (1×10^{-8}) возбуждает, а в больших (1×10^{-5}) тормозит спонтанную подвижность крыс. Оба соединения, применяемые в латеральный желудочек мозга, повышают уровень норадреналина и серотонина в мозгу, причем этот эффект не наблюдается после внутривентрикулярного применения десерила.

Проведенные исследования доказывают, что LSD_{25} и десерил обладают слабым центральным действием, механизм которого связан с непосредственным влиянием на серотонинергические структуры мозга и посредственным влиянием на норадренергические структуры.

SUMMARY

In experiments performed on white rats it was found that LSD_{25} administered intraventricularly in doses of 5×10^{-8} — 4×10^{-6} g/rat has no influence on the spontaneous locomotor activity and exploratory activity of these animals. Contrary to this Deseril in low doses (1×10^{-8}) increased and in high doses (1×10^{-5}) decreased the spontaneous locomotor activity. Both substances administered intraventricularly increased the brain noradrenaline and serotonin levels but this effect was not observed after the intraperitoneal administration of Deseril. The performed experiments indicate that LSD_{25} and Deseril have a slight action, the mechanism of which is connected with the indirect action on the serotonergic structure of the brain and the direct action on the noradrenergic structure.