

ODLOŽENI EFEKTI PERINATALNE PRIMENE FENCIKLIDINA NA MOŽDANE STRUKTURE PACOVA

Vesna Erac

Laboratorijska služba "Doma zdravlja Kragujevac"
Institut za Biohemiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

SAŽETAK

Neuroni centralnog nervnog sistema i glijalne ćelije posebno su osetljivi na dejstvo slobodnih radikala. Visok sadržaj lipida, nemogućnost neurona da se repliciraju i zamene oštećenu DNK, visoka aktivnost SOD u odnosu na aktivnost katalaze i glutacion peroksidaze, enzima iz metabolizma peroksida, doprinosi oštećenju ćelije pri čemu dolazi do funkcionalnog gubitka mitohondrijalnih i mikrozomalnih membrana, remećenja transportne uloge membrane ćelije, uloge u membranskim signalnim mehanizmima koji se sprovode preko receptora i sinaptičke transmisije. Pretpostavljena je neurorazvojna hipoteza o nastanku shizofrenije a kao model su poslužili pacovi koji su perinatalno, subkutano tretirani fenciklidinom, blokatorom NMDA receptora, a promene u aktivnosti citohrom C oksidaze u odnosu na kontrolnu grupu, određivane su u periodu adolescencije životinje. Fenciklidin kod ljudi izaziva simptome slične shizofreniji. NMDA receptorska hipofunkcija (NRH) koja podrazumeva poremećaj na receptorima GABA- neurona ili gubitak istih neurona, dovodi do remećenja toničke inhibitorne kontrole nad multiplim ekscitatorskim putevima koji inervišu neurone prednjeg cinguluma i retrospleničnog korteksa. Povećan glutamatergični input na piramidnim neuronima dovodi do ekscitotoksičnosti, preko povećanog ulaska Ca^{2+} jona, do njihove degeneracije i smrti ćelije. Pokazano je da se kortikalna apoptoza uzrokovana fenciklidinom može sprečiti primenom superoksid-dizmutaznog mimetika M_{40403} što upućuje na prooksidativni mehanizam oštećenja ćelija. Na već pomenutom eksperimentalnom modelu, iz moždanih struktura pacova, 63 dana života je izdvajana neprečišćena mitohondrijalna frakcija. Metodom Hesse i Popa određivana je specifična aktivnost citohrom C oksidaze u odnosu na sadržaj proteina u uzorku, koja je proporcionalna smanjenju ekstinkcije na 550nm u toku 3-5 min, koje nastaje zbog prelaska ferocitohroma c u fericitohroma c pod uticaje citohrom C oksidaze iz uzorka. Rezultati pokazuju da perinatalna primena fenciklidina dovodi do povećanja aktivnosti citohrom C oksidaze u odnosu na kontrolnu grupu u periodu adolescencije životinja i to u korteksu (razlika je statistički značajna) i u

talamusu (razlika je visoko statistički značajna). Toksični efekti fenciklidina na moždanim strukturama mogu se dovesti u vezu sa stvaranjem superoksidnog anjona i prooksidativnim oštećenjem nervne ćelije.

Cljučne reči: shizofrenija, NRH, citohrom C oksidaza, superoksidni anjon, Ca^{2+} jon.