

ВПЛИВ РЕЗЕРПІНУ НА ВЕЛИЧИНУ ПОРОГІВ ПОДРАЗНЕННЯ ГЛИБОКИХ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗКУ

К. В. Мирончик

*Лабораторія фізіології підкоркових структур
Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Київ*

Сучасна нейрофізіологія досягла значних успіхів у функціональному розмежуванні глибоких структур мозку. Цьому в значній мірі сприяв метод «самоподразнення», розроблений Олдсом і Міллером [29], який дозволив об'єктивно показати наявність у мозку різноманітних, і навіть протилежних за своєю фізіологічною організацією ділянок. Наприклад, подразнення перегородки, преоптичної області, [24, 27, 28] спричиняється до позитивної реакції «задоволення», а подразнення в області зони incerta викликає реакцію «відвернення». Гесс [18, 19] у відповідь на подразнення гіпоталамуса через хронічно вживлені електроди спостерігав у кішок реакцію, яка за зовнішніми ознаками нагадувала лютість. Такий же ефект був описаний у кішок при подразненні базально-латеральних ядер мигдалини [4].

У головному мозку є й такі ділянки, подразнення яких імпульсним струмом не тільки не викликає змін у рухових реакціях тварин, а навпаки приводить до запобігання або затримування рефлексорно викликаних реакцій (побіжки, акту їди, умовного рефлексу). Такі «гальмівні» ділянки були виявлені в дорсо-медіальному ядрі таламуса [20], в мигдалині [3, 13], в хвостатому ядрі [22, 33], в передньо-боковій частині гіпоталамуса [19, 21].

У нашій лабораторії провадились дослідження [5, 6] по вивченню комплексу структур мозку (з урахуванням провідних шляхів), які беруть участь у здійсненні затримуючої реакції при подразненні хвостатого ядра у кішок.

У даній роботі зроблена спроба підійти до дальшого аналізу фізіологічних механізмів «затримуючої» функції глибоких структур за допомогою фармакологічних речовин, зокрема, — резерпіну.

Резерпін було обрано тому, що, за даними біохімічних досліджень [8—11], він знижує рівень моноамінів мозку, які, за нашим припущенням, можуть брати участь у здійсненні «затримуючої» реакції.

Методика досліджень

Дослідження провадились в умовах хронічного експерименту на 25 кішках, яких досліджували в середньому від двох до п'яти місяців.

Досліди проведені в осінньо-зимовий період. (Можливі сезонні коливання вмісту катехоламінів, а, отже, і характеру реакцій-відповідей піддослідних тварин).

Кішкам були вживлені подразні електроди в різноманітні глибокі структури мозку. Операція вживлення електродів провадилась під нембуталовим наркозом (35—40 мг/кг внутріочеревинно) з використанням стереотаксичного апарата. Кріплення електродів

до черепа здійснювалось з допомогою швидкотвердіючої пластики за методом, запропонованим Коберніком [2].

Електроди виготовляли з ніхромового дроту, ізолюваного по всій довжині, крім кінчиків, бакелітовим лаком. Міжполюсна відстань — до 0,5 мм.

Досліди починалися через 10—12 днів після операції. Їх проводили в спеціально обладнаній камері, де тварини могли вільно пересуватися.

Для подразнення глибоких структур застосовувався стимулятор, який генерує прямокутні імпульси, тривалістю 0,5 мсек, частотою 50 гц; порогову напругу струму підбирали індивідуально.

Локалізацію електродів визначали на мікротомних зрізах головного мозку, фіксованого 10%-ним розчином формаліну.

Одержаний експериментальний матеріал статистично оброблено.

Результати досліджень

Ми робили висновок про затримуючу функцію досліджуваних глибоких структур мозку, беручи до уваги порогову величину подразнення їх імпульсним струмом, при якій наставав гальмівний ефект: зупинка

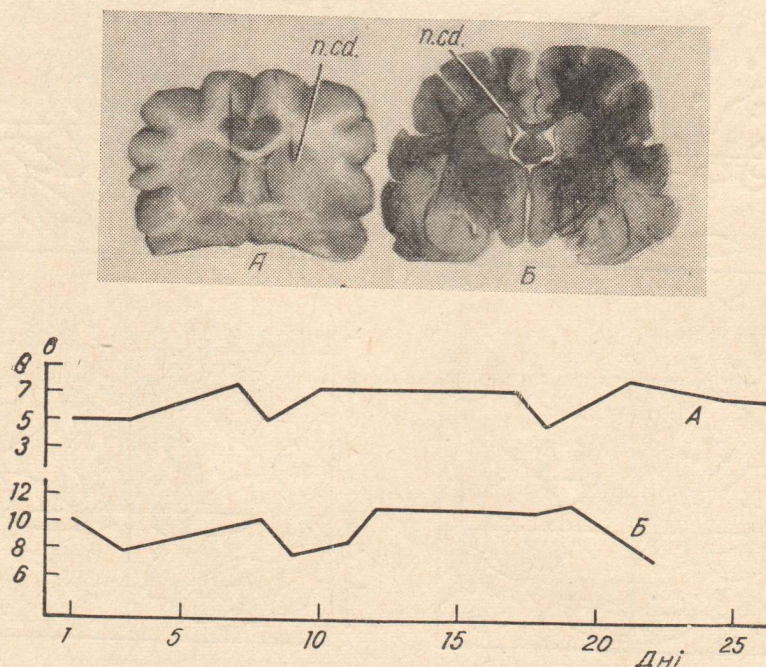


Рис. 1. Коливання ПГП хвостатого ядра в умовах норми. А — кішка № 16, Б — кішка № 15. По вертикалі — величина ПГП у вольтах (В), по горизонталі — дні дослідів. На фронтальних зрізах мозку представлена локалізація подразних електродів у хвостатому ядрі (n. cd.).

під час пересування тварини, припинення безумовної харчової реакції, в деяких дослідах — пригнічення мисливського інстинкту (на мишу), затримка реакції втечі при пропусканні електричного струму через платформу, на якій знаходилась тварина.

Найменша напруга імпульсного струму, при якій виникла затримка рефлекторно викликаних реакцій, умовно була названа порогом «гальмівного» подразнення (ПГП).

В нормальних умовах ПГП не являється постійною величиною і трохи змінюється залежно від індивідуальних особливостей і функціонального стану кішок (рис. 1).

I. Вплив резерпіну на пороги «гальмівного» подразнення структур мозку

Затримуючу реакцію можна спостерігати при подразненні «гальмівних» ділянок різних глибоких структур мозку. Рис. 2 ілюструє локалізацію електродів у наших піддослідних тварин в таких ділянках мозку (хвостате ядро, дорсо-медіальне й центро-медіальне ядра таламуса, мигдалина).

На 19 кішках проведено 48 дослідів з внутрішньозовим введенням резерпіну у великих (0,5 мг/кг), середніх (0,3 мг/кг) і малих (0,1 мг/кг) дозах.

Після введення резерпіну (у всіх досліджуваних дозах) в 93,2% дослідів відзначалось статистично достовірне підвищення ПГП в день

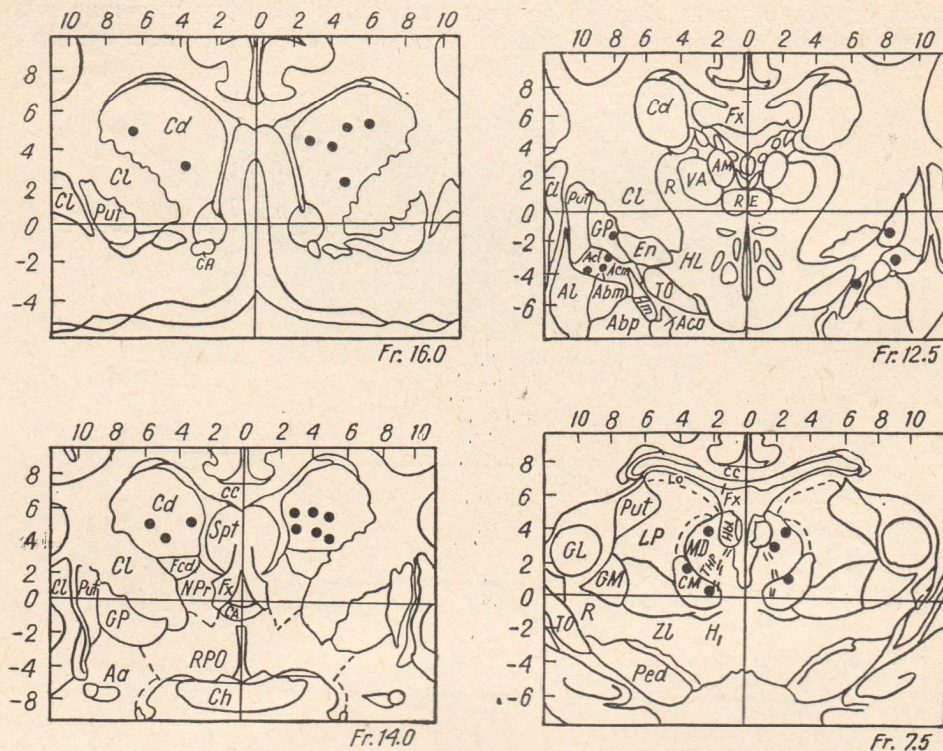


Рис. 2. Локалізація подразних електродів у «гальмівних» ділянках глибоких структур мозку.

ін'єкції. Це підвищення, залежно від чутливості тварин до резерпіну, коливається, в основному, в межах 50—200% щодо середнього вихідного рівня, прийнятого за 100%. На другий день після введення резерпіну також відзначалось статистично достовірне підвищення ПГП.

У наступні два — чотири дні спостерігалось підвищення ПГП, однак, воно було статистично недостовірним, залежало від дози резерпіну та індивідуальної чутливості тварин до препарату.

Після введення великих доз резерпіну ПГП, протягом двох — чотирьох днів залишаючись підвищеними, поступово знижувалися, однак, в більшості дослідів це зниження не досягало вихідного рівня.

При середніх дозах резерпіну ПГП з коливаннями (нерідко у вигляді двох підвищень) або повертались до вихідного рівня, або залишались підвищеними.

Після введення малих доз резерпіну ПГП повертались до вихідного рівня на другий день після ін'єкції (рис. 3).

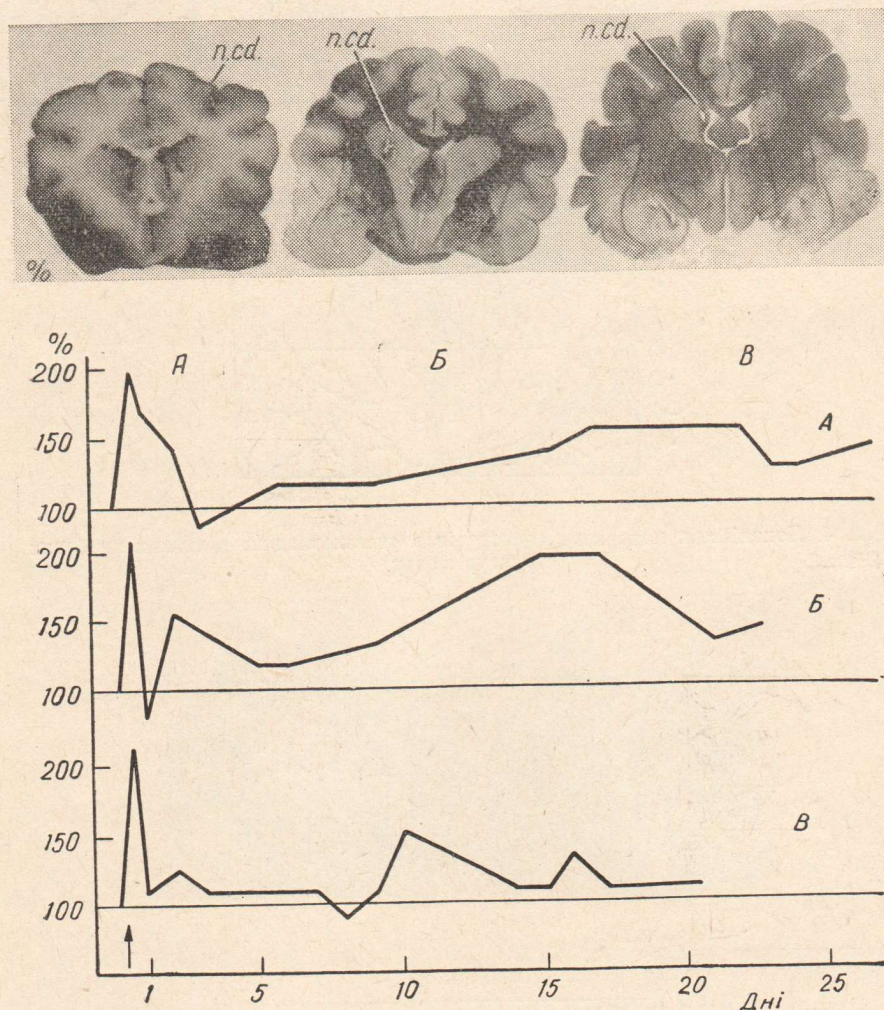


Рис. 3. Динаміка змін ПГП хвостатого ядра після введення резерпіну. А — після введення великої дози резерпіну (0,5 мг/кг), Б — після введення середньої дози резерпіну (0,3 мг/кг), В — після введення малої дози резерпіну (0,1 мг/кг). По вертикалі — зміни ПГП в % по відношенню до вихідної величини (середнє з п'яти попередніх дослідів), прийнятої за 100%. По горизонталі — дні дослідів після введення резерпіну. Стрілкою позначено введення резерпіну.

При тривалому (20—30 днів) спостереженні за динамікою змін ПГП після різних доз резерпіну в 16 дослідів (із 20) відзначалось повторне підвищення ПГП (через 10—20 днів після введення) з наступним вирівнюванням їх.

II. Вплив резерпіну на порогові подразнення «негальмівних» ділянок глибоких структур мозку

У глибоких структурах мозку крім «гальмівних» ділянок є й «негальмівні», тобто такі, при подразненні яких не тільки не спостерігає-

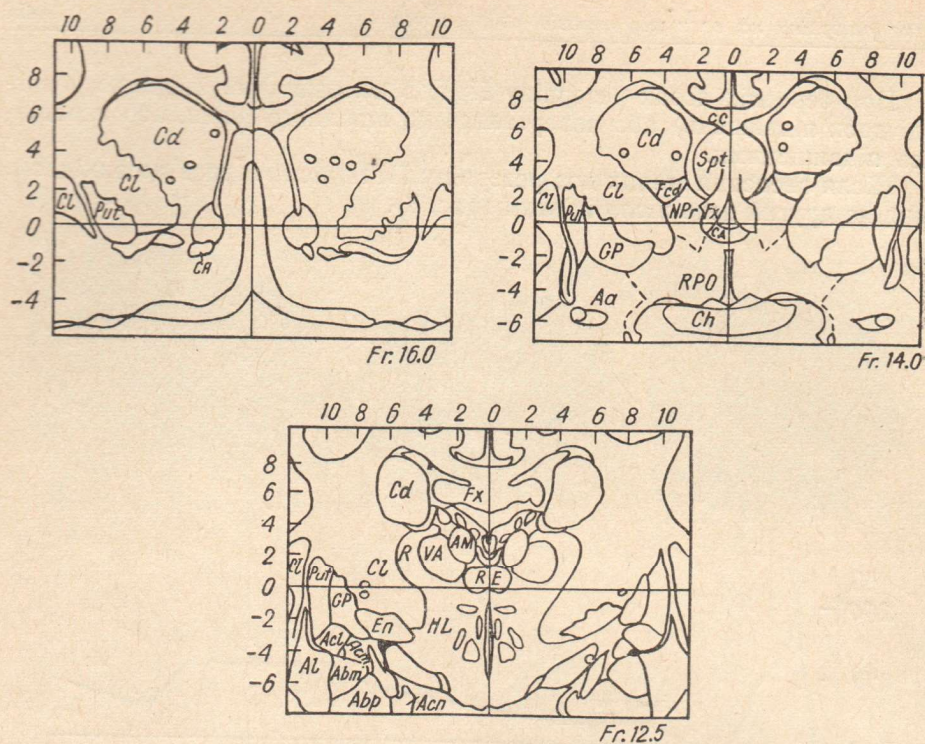


Рис. 4. Локалізація подразних електродів в «негальмівних» ділянках глибоких структур мозку.

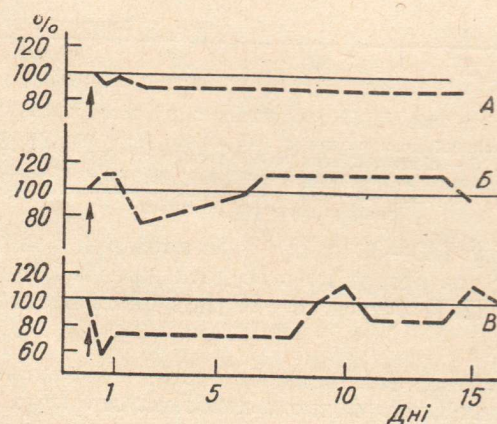
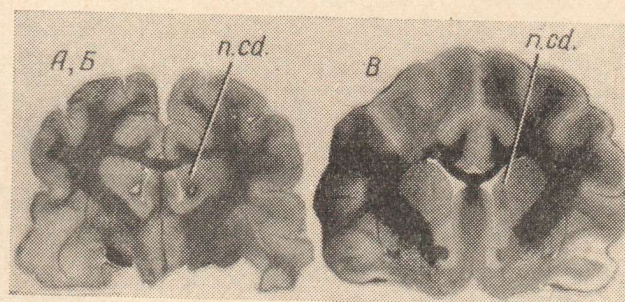


Рис. 5. Коливання ПНГП хвостатого ядра після введення резерпіну. Позначення див. рис. 3.

ться затримання рефлекторно викликаних реакцій, а навпаки, проявляються більш або менш складні рухи тварин. Слід відзначити, що такі ділянки можуть бути розміщені і в тих ядрах (хвостате ядро, мигдалина), подразнення яких супроводжувалось проявом «затримуючого» ефекту.

Порогове подразнення, при якому у тварин виникали рухові реакції, умовно було назване порогом «негальмівного» подразнення

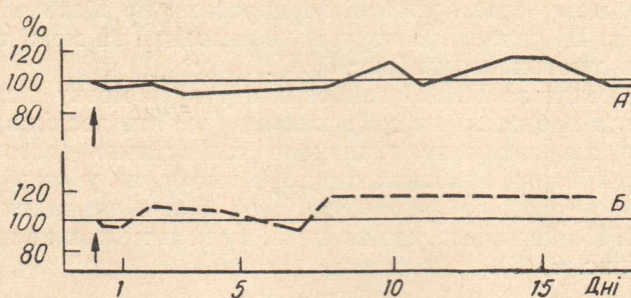
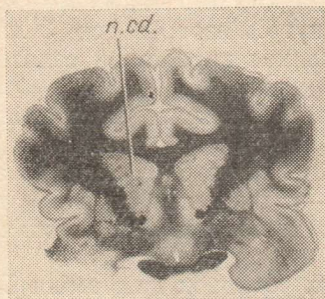


Рис. 6. Коливання ПГП (А) і ПНГП (Б) хвостатого ядра після введення аміазиу (3 мг/кг)
Позначення див. рис. 3.

(ПНГП). В наших дослідях ПНГП найбільш часто брали до уваги тоді, коли у кішок з'являлась циркулярна реакція.

На рис. 4 показана локалізація електродів у тих ділянках мозку (хвостате ядро, внутрішня капсула), при подразненні яких виникала рухова реакція у тварин.

Досліди з введенням великих, середніх і малих доз резерпіну проведені на семи кішках (22 дослідів). Результати дослідів показали, що після ін'єкції резерпіну зміни ПНГП були незначні, різноманітні і не залежали від дози резерпіну (рис. 5).

У день введення резерпіну в 76% дослідів порогові знизилися (щодо середнього вихідного рівня), в 14% дослідів вони підвищувалися, в 5% досліджень — не змінилися; тобто, зміни порогів не мали визначеного, одностороннього характеру. Відхилення ПНГП від вихідного рівня перебували в межах 10—20% і були статистично недостовірні.

В наступні чотири дні в 54% дослідів порогові залишалися трохи зниженими, в 14% дослідів вони були трохи підвищені, в 32% відзначалися незначні (без певної закономірності) коливання порогів щодо вихідного рівня. Відзначені коливання ПНГП були статистично недостовірні і не виходили за межі коливань норми.

При тривалому спостереженні також не зареєстровано значних відхилень ПНГП від середнього вихідного рівня.

III. Вплив аміназину на ПГП і ПНГП глибоких структур мозку

Аміназин було використано як контрольну речовину для того, щоб перевірити, чи вплив резерпіну на ПГП специфічний для нього.

Аміназин, як і резерпін, належить до групи транквілізаторів і викликає седативний ефект, подібний до того, який спостерігається після введення резерпіну. Однак, на відміну від останнього, механізм центральної дії аміназину не пов'язують зі змінами моноамінів мозку [1, 14, 15].

Аміназин вводили внутрим'язово в дозі 3 мг/кг. Цю дозу було обрано тому, що вона викликає виражений седативний ефект і не зменшує кількості моноамінів мозку.

Спостереження за ПГП після введення аміназину проведені на семи кішках (22 досліди).

В день введення аміназину в 69% дослідів зареєстровано незначне зниження ПГП, в 25% — підвищення їх, в 6% дослідів порогові не змінювалися. Відзначені зміни порогів були незначні й статистично недостовірні.

На протязі наступних чотирьох днів зміни ПГП також були статистично недостовірні.

При дальшому спостереженні за порогоми не відзначено закономірних змін їх. Ці коливання порогів не виходили за межі тих, що спостерігались в умовах норми (рис. 6, А).

Спостереження за ПНГП глибоких структур мозку після введення аміназину були проведені на семи кішках (дев'ять дослідів).

Введення аміназину не викликало статистично достовірних змін ПНГП досліджуваних глибоких структур мозку, як у день ін'єкції, так і протягом наступних чотирьох днів. При більш тривалому спостереженні за ПНГП відзначено, що зміни їх були в межах коливань вихідного рівня (рис. 6, Б).

Обговорення результатів досліджень

Введення резерпіну (0,1—0,3—0,5 мг/кг) супроводжувалось статистично достовірним підвищенням порогів подразнення «гальмівних» ділянок (ПГП) глибоких структур мозку. Протягом одного — двох днів ПГП підвищувалися в середньому на 50—200%, в наступні два-чотири дні порогові поступово знижувалися. Міра та тривалість підвищення ПГП залежали від індивідуальної чутливості тварин до резерпіну і дози препарату (рис. 3).

Резерпін не викликав статистично достовірних змін порогів подразнення «негальмівних» ділянок (ПНГП) глибоких структур мозку (рис. 5).

Введення аміназину (3 мг/кг) не змінювало величину порогів подразнення як «гальмівних», так і «негальмівних» ділянок мозку (рис. 6).

Одержані результати дозволяють висловити припущення, що зміни ПГП, спостережувані після введення резерпіну, очевидно, є результатом специфічного впливу цього фармакологічного препарату і пов'язані з механізмом його центральної дії. Механізм же центральної дії резерпіну пов'язують із змінами рівня моноамінів мозку, спостережуваними після введення цієї речовини. Є велика кількість експериментальних досліджень, в яких показано, що резерпін зменшує запаси катехоламінів і серотоніну мозку [8—11, 16, 32].

Незабаром після введення резерпіну відзначається чітке зменшення вмісту моноамінів мозку (приблизно на 90%), який зберігається на цьому рівні протягом однієї-двох діб, а потім починає поступово підви-

щуватись. Тільки, приблизно, через тиждень рівень моноамінів повертається до вихідного [7, 11, 12, 17, 30].

В наших дослідженнях підвищення ПГП також починалося через кілька годин після введення резерпіну й зберігалось на цьому рівні протягом одного-двох днів, а потім рівень порогів поступово знижувався до вихідного (рис. 4), тобто відзначався певний паралелізм між підвищенням ПГП й описаним в літературі зменшенням вмісту моноамінів мозку. Наявність цього паралелізму дозволяє припустити, що здійснення затримуючої реакції певною мірою пов'язане з рівнем моноамінів мозку.

Припущення про наявність залежності між змінами ПГП і рівнем моноамінів мозку дістає непряме підтвердження і в контрольних дослідах з введенням невеликої (3 мг/кг) дози аміназину.

Результати дослідів більшості дослідників свідчать про те, що рівень моноамінів мозку під впливом аміназину не змінюється, і тільки введення великих доз його викликає зміни їх вмісту [1, 3, 14, 15]. Доза аміназину, використана в наших дослідях, за даними літератури, не змінювала вмісту моноамінів мозку. ПГП також не змінювались. Підводячи підсумки всім наведеним даним, ще не можна дати повного пояснення підвищенню ПГП після введення резерпіну, спостережуваному в наших дослідях. Однак, припущення про зв'язок цього підвищення зі змінами рівня моноамінів мозку можна прийняти за робочу гіпотезу, яка потребує дальшої експериментальної перевірки.

Висновки

1. Подразнення через хронічно вживлені електроди певних «гальмівних» ділянок хвостатого ядра, дорсо-медіального і центрально-медіального ядер таламуса, центральних ядер мигдалевидного комплексу викликає затримку складних, рефлексивно викликаних реакцій у кішок (харчова, побіжка, мисливський інстинкт).

2. Резерпін в дозах 0,1—0,3—0,5 мг/кг викликає статистично достовірне підвищення порогів «гальмівного» подразнення (ПГП) зазначених ядер на 50—200% протягом одного-двох днів.

3. Подразнення через хронічно вживлені електроди інших глибоких структур або інших ділянок зазначених ядер («негальмівних») не тільки не викликає затримки рефлексивно викликаних реакцій, а, навпаки, супроводжується руховими відповідями.

4. Резерпін в дозах 0,1—0,3—0,5 мг/кг не викликає статистично достовірних змін порогів подразнення «негальмівних» ділянок глибоких структур мозку (ПНГП).

5. Аміназин (3 мг/кг) не викликає статистично достовірних змін ні ПГП, ні ПНГП.

Література

1. Высоцкая Н. Б., Шугина Т. М.— Фармакол. и токсикол., 1967, 5, 553.
2. Кобернік А. П.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1964, 10, 410.
3. Фонберг Е.— Рефлексы головного мозга, М., 1965, 382.
4. Черкес В. О., Літвинова А. М.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1967, XIII, 2, 147.
5. Черкес В. О., Мирончик К. В.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1965, XI, 1, 10.
6. Черкес В. А., Мирончик К. В.— Физиол. журн. СССР, 1967, LIII, 2, 150.
7. Brodie B., Pletscher A., Shore P.— Science, 1955, 122, 3177, 968.
8. Brodie B., Olin J., Kuntzman R., Shore P.— Science, 1957, 125, 3261, 1293.
9. Brodie B., Shore P.— Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 3, 631.
10. Brodie B., Gessa G., Costa E.— Life Sci., 1962, 10, 551.
11. Brodie B., Comer M., Costa E., Diabaz A.— J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1966, 152, 2, 340.

12. Costa E., Gessa G., Kuntzman R., Brodie B.—Life Sci., 1962, 11, 599.
13. Fonberg E., Delgado J.—J. of Neurophysiol., 1961, 24, 6, 651.
14. Gey K., Pletscher A.—Rev. Canad. biol., 1961, 20, 2, 271, Discuss., 277.
15. Gey K., Pletscher A.—J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1961, 133, 1, 18.
16. Häggendal J., Lindqvist M.—Acta physiol. scand., 1964, 60, 4, 351.
17. Hess S., Shore P., Brodie B.—J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1956, 118, 1, 84.
18. Hess W.—Diencephalon, Autonomic and Extrapyrmidal Function. N. Y., 1954.
19. Hess W.—Hypothalamus and Thalamus. Documentary Pictures, Stuttgart, 1956.
20. Hunter J., Jasper H.—EEG Clin. Neurophysiol., 1949, 1, 305.
21. Лишак К., Эндрейс Э.—Нейро-эндокринная регуляция адаптационной деятельности, Изд-во Венгер. АН, Будапешт, 1967.
22. Mc. Lenman H., Emmons P., Plumber P.—Canad. J. Physiol., Pharmacol., 1964, 42, 3, 321.
23. Morpurgo C.—Biochem. Pharmacol., 1962, 11, Oct., 967.
24. Olds J.—Nebraska symposium on motivation. Univ. Nebraska Press., Linkoln, 1955.
25. Olds J.—Scient. Am., 1956, 195, 105.
26. Olds J.—J. Comp. a. Physiol. Psychol., 1956, 49, 281.
27. Olds J.—Adaptive Functions of Paleocortical and Related Structures, Symposium on Interdisciplinary Research. Univ. Wisconsin Press., 1957.
28. Olds J.—Science, 1958, 127, 315.
29. Olds J., Milner P.—J. Comp. Physiol., Psychol., 1954, 47.
30. Pletscher A., Shore P., Brodie B.—J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 1956, 116, 1, 84.
31. Shore P., Silver S., Brodie B.—Science, 1955, 122, 3163, 284.
32. Tissot R., Monnier M.—Helv. physiol. et pharmacol. acta, 1958, 16, 4, 268.
33. Van Buren J.—J. Neurosurg., 1963, 20, 148.

Надійшла до редакції
31.III 1969 р.

EFFECT OF RESERPIN ON THE VALUE OF STIMULATION THRESHOLDS OF BRAIN DEEP STRUCTURES

K. V. Mironchik

*Laboratory of Physiology of Subcortical Structures, the A. A. Bogomoletz Institute
of Physiology, Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev*

Summary

Investigations were carried out with 25 cats. After intramuscular introduction of reserpin in great (0.5 mg/kg), average (0.3 mg/kg) and small (0.1 mg/kg) doses, a statistically trustworthy increase of "inhibitin" stimulation thresholds was observed the day of injection and the next one.

Introduction of reserpin in the same doses was not accompanied by the statistically trustworthy change in the thresholds of stimulation of "non-inhibitory" areas, stimulation of which causes more or less complex movements of animals.

When introducing aminasine (3 mg/kg) no statistically trustworthy changes were observed of both stimulation thresholds of "inhibitory" and "non-inhibitory" areas of brain deep structures.

On the basis of the obtained results an assumption is advanced on the possible connection of the increase of "non-inhibiting" stimulation thresholds with the change in the level of brain monoamines.