

РОЛЬ РІЗНИХ ВІДДІЛІВ ГІПОКАМПА В РЕГУЛЯЦІЇ ГІПОФІЗ-АДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ

К. І. Несен

Лабораторія патофізіології Київського інституту ендокринології та обміну речовин

Найбільш поширене в літературі уявлення про те, що гіпокамп спричиняє гальмівний вплив на діяльність гіпофіз-адреналової системи. Це уявлення базується на даних, одержаних в ранніх дослідженнях ролі гіпокампа в регуляції гіпофізарно-надниркового комплексу [3, 5, 8—11, 13, 14, 16, 17]. Але таке уявлення є надто загальним. Детальний аналіз повідомлень, зокрема опублікованих за останні роки, показує, що регуляторні впливи гіпокампа більш складного характеру.

Ендрюці та ін. [4] виявили, що подразнення гіпокампа у кішок імпульсами електричного струму з невисокою частотою повторення (12—36 імп/сек) викликає зниження секреції кортикостероїдів, викликаній попереднім больовим подразненням. Підвищення частоти стимуляції до 120—240 імп/сек веде до посилення функції гіпофіз-адреналової системи.

Кавакамі та ін. [7] у гострих дослідях на кроликах встановили, що подразнення гіпокампа знижує біосинтетичну активність кори надниркових залоз у заздалегідь стресованих тварин, але посилює її у нестресованих кроликів. Ці автори вважають, що гальмівний і посилюючий впливи викликаються з різних точок гіпокампа.

Отже, питання про значення гіпокампа в регуляції гіпофіз-адреналової системи залишається нез'ясованим.

Ми вивчали вплив дорсального і вентрального гіпокампа на рівень кортикостероїдів у крові, а також залежність цього впливу від вихідного функціонального стану гіпофіз-адреналової системи.

Методика досліджень

Досліди проведені на кроликах-самцях в умовах хронічного експерименту. Для подразнення гіпокампа вживляли концентричні біполярні електроди в різні його відділи. Стереотаксичні координати за атласом Фіфкової і Маршала [6] для дорсального гіпокампа відповідали AP +3; DS 2—3; V +4+5, а для вентрального гіпокампа — AP +4; DS 7; V —6. Гіпокамп подразнювали прямокутними імпульсами електричного струму з параметрами: частота 50 імп/сек, тривалість імпульсу 5 мсек, напруга — від 3 до 9 в, амплітудне значення струму 0,5—0,7 ма. Подразнення безперервною серією імпульсів тривало від 3 до 5 хв.

Про діяльність гіпофіз-адреналової системи судили за вмістом 11-оксикортикостероїдів у плазмі периферичної крові, який визначали флюориметричним методом [12]. Кров брали з вухної вени перед подразненням, а потім — через 15, 30, 60 і 90—120 хв після подразнення.

Після закінчення дослідів тварин забивали, мозок фіксували в 10%-ному формаліні, готували зрізи товщиною 60—80 мк і уточнювали локалізацію кінчика електрода.

Результати досліджень

Вміст 11-оксикортикостероїдів у плазмі периферичної крові неоднаковий у різних індивідів, а також у одного й того ж індивідуума в різні періоди експериментів. Як правило, він вищий у період звикання тва-

рин до лабораторних умов. При аналізі повторних проб крові, одержаних в одному й тому ж досліді через 0,5—1 год, виявлено, що фоновий рівень кортикостероїдів залишається приблизно однаковим на протязі двох-трьох годин досліді.

Подразнення гіпокампа застосовували в різні періоди експерименту при неоднаковому фоновому рівні гормонів кори надниркових залоз. Коливання фонових рівнів перебували в межах нормальних величин.

В табл. 1 наведено дані дослідів з подразненням дорсального і вентрального гіпокампа в періоди з підвищеним фоновим рівнем кортикостероїдів (10—16 $\text{мкг}\%$ і вище), а також у періоди, коли рівень цих гормонів у корі був порівняно невисоким (від 4 до 9 $\text{мкг}\%$). Ці дані є результатом статистичного підрахунку і являють собою середні арифметичні показники M з поправками на стандартну помилку середнього арифметичного m .

Подразнення дорсального гіпокампа в періоди, коли вихідний фоновий рівень кортикостероїдів, визначений на початку досліді перед подразненням, дорівнював $15,3 \pm 0,7 \text{ мкг}\%$, викликало зниження цього рівня, що свідчить про гальмування діяльності гіпофіз-адrenalової системи. При посиленні напруги подразного струму від 3 до 9 в гальмівна реакція стає більшою.

Подразнення дорсального гіпокампа у кроликів з порівняно зниженим фоновим рівнем кортикостероїдів у більшості дослідів не викликало зміни діяльності гіпофізарно-надниркового комплексу. Проте в ряді випадків при значно зниженому фоновому рівні кортикостероїдів (4—5 $\text{мкг}\%$) спостерігається тенденція до підвищення їх вмісту після подразнення дорсального гіпокампа. Ця тенденція помітна з даних, наведених у таблиці, з якої видно, що через 30 хв після подразнення дорсального гіпокампа при вихідному рівні гормонів кори надниркових залоз $6,6 \pm 0,6 \text{ мкг}\%$ вміст їх зростає до $9,1 \pm 1,2 \text{ мкг}\%$. Але, оскільки ця різниця статистично недостовірна, можна говорити лише про певну тенденцію до посилення діяльності кори надниркових залоз у цьому випадку.

При подразненні вентрального гіпокампа в періоди, коли фоновий рівень кортикостероїдів був дещо підвищеним і досягав у середньому $18,5 \text{ мкг}\%$, виникало зниження цього рівня. Це зниження реєструвалося вже через 15 хв після подразнення і зберігалось на протязі всього досліді, тобто протягом 1,5—2 год після подразнення. Вміст гормонів у кро-

ві знижувався при цьому майже до нового рівня, який приймали за

Подразнення вентрального гіпокампа викликало зниження рівня кортикостероїдів до невисокого (8 $\text{мкг}\%$ і нижче), який згодом поступово знову досягав вихідного рівня. І

Рис. 1. Зміни вмісту 11-оксикортикостероїдів у крові при подразненні гіпокампа.

Товсті лінії — на подразнення дорсального гіпокампа: суцільна при підвищеному фоновому рівні кортикостероїдів, переривчаста — при низькому фоновому рівні. Тонкі лінії — на подразнення вентрального гіпокампа: суцільна при підвищеному фоновому рівні гормонів, переривчаста — при низькому фоновому рівні.

цьому було найбільшим у перші години після досліді, вміст гормонів у крові досягає

Динаміка змін вмісту кортикостероїдів гіпокампа представлена на рис. 1. Що подразнення дорсального гіпокампа викликало підвищення діяльності гіпофіз-адrenalової системи, досягнення певного середнього рівня кортикостероїдів у крові, що лежить у межах 8—11 $\text{мкг}\%$.

Як правило, величина реакції залежала від вихідного рівня кортикостероїдів в крові, чим більші були відхилення від певного середнього рівня, тим більша була реакція, тобто між 8 і 11 $\text{мкг}\%$.

Впливи спрямовані на підтримку рівня кортикостероїдів у крові.

На рис. 2 представлені дані дослідів у кроликів, на яких провадилося

Обговорення

Одержані нами дані свідчать про те, що подразнення гіпокампа викликає зміни вмісту кортикостероїдів у крові. Ці зміни залежать в значній

Вплив електричного подразнення гіпокампа на вміст кортикостероїдів у плазмі крові

Локалізація електродів	Група дослідів	Кількість дослідів	Вміст кортикостероїдів у плазмі крові (мкг % $M \pm m$) до подразнення	Час після подразнення		
				15		
				15	30	90
Дорсальний гіпокамп	1. Підвищений фоновий вміст кортикостероїдів	36	$15,3 \pm 0,7$	$0,6 \pm 0,6^*$	$9,8 \pm 0,6^*$	9,9
	2. Невисокий фоновий вміст кортикостероїдів	20	$6,6 \pm 0,6$	$6,7 \pm 0,8$	$9,1 \pm 1,2$	7,4
Вентральний гіпокамп	1. Підвищений фоновий вміст кортикостероїдів	12	$18,5 \pm 1,7$	$0,7 \pm 1,1^*$	—	10,7
	2. Невисокий фоновий вміст кортикостероїдів	17	$8,2 \pm 0,5$	$2,4 \pm 1,5^*$	—	9,8

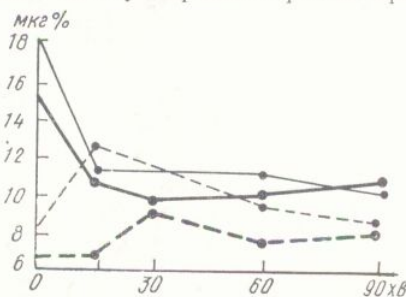
* Статистично достовірні зміни, $p < 0,05$.

ві знижувався при цьому майже наполовину і дорівнював 56,7% від фонового рівня, який приймали за 100%.

Подразнення вентрального гіпокампа в періоди, коли рівень 11-кортикостероїдів був невисоким ($8,2 \pm 0,5$ мкг%), вело до підвищення цього рівня, який згодом поступово знову знижувався і через 1,5—2 год майже досягав вихідного рівня. Підвищення вмісту кортикостероїдів при

Рис. 1. Зміни вмісту 11-оксикортикостероїдів у крові при подразненні гіпокампа.

Товсті лінії — на подразнення дорсального гіпокампа: суцільна при підвищеному фоновому рівні кортикостероїдів, переривчаста — при низькому їх фоновому рівні. Тонкі лінії — на подразнення вентрального гіпокампа: суцільна при підвищеному фоновому рівні гормонів, переривчаста — при низькому їх фоновому рівні.



цьому було найбільшим у перші 15—30 хв після подразнення. В цей час вміст гормонів у крові досягає 151,2% від вихідного рівня.

Динаміка змін вмісту кортикостероїдів при подразненні різних відділів гіпокампа представлена графічно на рис. 1. Цей графік показує, що подразнення дорсального або вентрального гіпокампа викликає в діяльності гіпофіз-адреналової системи такі зміни, які спрямовані на досягнення певного середнього, очевидно, оптимального рівня кортикостероїдів у крові, що лежить у межах 8—11 мкг%.

Як правило, величина реакції на подразнення гіпокампа була тим більшою, чим більші були відхилення вихідного фонового рівня кортикостероїдів від певного середнього їх вмісту, який перебуває у вказаних межах, тобто між 8 і 11 мкг%. Ці дані свідчать про те, що гіпокампальні впливи спрямовані на підтримання гормонального гомеостазу.

На рис. 2 представлені дані про локалізацію електродів у восьми кроликів, на яких провадилося дослідження.

Обговорення результатів досліджень

Одержані нами дані свідчать про те, що подразнення різних відділів гіпокампа викликає зміни в діяльності гіпофіз-адреналової системи. Ці зміни залежать в значній мірі від вихідного функціонального стану

гіпокампа на вміст кортикостероїдів у плазмі крові

Вміст	кортикостероїдів у плазмі крові (мкг %, $M \pm m$)				% від фону при найбільших змінах
	Час після подразнення (хв)				
	15	30	60	90—120	
10,6±0,7	10,6±0,6*	9,8±0,6*	9,9±0,7*	10,6±0,8*	—64,0
10,6±0,6	6,7±0,8	9,1±1,2	7,4±1,0	7,8±2,2	—
10,7±1,7	10,7±1,1*	—	10,7±0,9*	10,5±1,1*	—56,7
12,4±0,5	12,4±1,5*	—	9,8±1,6	8,6±1,0	+151,2

згаданої системи. При подразненні як дорсального, так і вентрального гіпокампа в періоди підвищеної активності гіпофізарно-надниркового комплексу виникає гальмування діяльності кори надниркових залоз. Подразнення дорсального гіпокампа при зниженому фоновому рівні кортикостероїдів не змінює діяльності гіпофіз-адrenalової системи, або



Рис. 2. Локалізація електродів у дорсальному і вентральному відділах гіпокампа (дані зрізів у восьми кроликів).

має тенденцію дещо активувати її. Активізація такої діяльності особливо проявляється при подразненні вентрального гіпокампа. Виявлені впливи гіпокампа на гіпофіз-адrenalову систему проявляються при нормальних, нестресових коливаннях рівня кортикостероїдів.

Ці дані узгоджуються з встановленою нами раніше залежністю впливу лімбічних структур [1, 2], а також ретикулярної формації [15] на гіпофіз-адrenalову систему від вихідного функціонального стану останньої. Вони вказують на те, що гіпокамп може не лише гальмувати діяльність кори надниркових залоз, але й посилювати її за певних умов. Мабуть, лімбічні структури, які модулюють діяльність первинних гіпоталамічних регуляторів гіпофізарно-надниркового комплексу, за своєю будовою не дублюють «гальмівні» або «стимуляторні» точки гіпоталамуса, а діють як інтегративні структури, здатні викликати і гальмівну і стимулюючу дію з тієї самої ділянки, хоч один з цих впливів може превалювати в даній структурі. По суті дані Ендрочі та ін. [4] вже вказують на можливість такої постановки питання, хоча їх дані одержані в умовах стресу. Інші автори [7] дотримуються тієї точки зору, що в лімбічній системі дублюються відособлені «гальмівні» й «стимуляторні» центри регуляції гіпофіз-адrenalової системи. Таке багатоступеневе дублювання окремих гальмівних і стимуляторних центрів на різних рівнях центральної нервової системи навряд чи було б економічним з еволюційної точки зору.

Висновки

1. Подразнення гіпокампа впливає на діяльність гіпофіз-адrenalової системи.
2. Початковий функціональний стан гіпофіз-адrenalової системи є одним з факторів, що обумовлюють її реакцію на подразнення гіпокампа.
3. Дорсальний гіпокамп спричиняє переважно гальмівний вплив, а вентральний гіпокамп — як гальмівний, так і стимулюючий вплив на діяльність гіпофіз-адrenalової системи в залежності від її вихідного функціонального стану.

Література

1. Несен К. І. — В сб.: Тез. VIII научн. конфер. по кортико-висцер. взаимоотнош. в физиол., мед. и биол., Л., 1967, 1, 112.
2. Несен К. І. — В сб.: Тез. XI съезда Всесоюзн. физиол. об-ва, Л., 1970, 2, 323.
3. Endröczy E., Lissak K. — Acta Physiol. Hung., 1960, 17, 39.

4. Endröczy E., Lissak K., B 16, 17.
5. Fendler K., Karmos G., T 1960, 1.
6. Fikova E., Marsala J. — 1960, 1.
7. Kawakami M., Seto K., Te kiguchi M., Hattori Y. — N 1960, 1.
8. Knigge K. — Proc. Soc. Exptl. I 1962, 1.
9. Lissak K., Endröczy E. — nation. rech. scient., Paris, 1962, 1
10. Mandell A., Chapman L., 1961, 23, 4.
11. Mason J., Nauta W., Bra veget., 1961, 23, 4.
12. Moor P., de Steeno O., R 33, 297.
13. Okinaka S. — Acta Neuroveget
14. Porter R. — Rec. Progr. Hormo
15. Redgate E. — Federat. Proc., I
16. Rubin R., Mandell A., Cra
17. Slusher M., Hyde J. — Endo

ROLE OF DIFFERENT SECTIONS OF HIPPOCAMPUS IN REGULATION OF

Laboratory of Pathophysiology
Ministry of Public Health

Stimulation of the rabbit hippocampus changes in the hypophysis-adrenal system produce an inhibitory effect. When stimulation is applied under conditions of a high level of activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis characterized by an increase in the level of corticosteroids in blood (5–6 µg%) stimulation affects this system activity, and stimulates hypothalamic function.

4. Endrőczy E., Lissak K., Bohus B., Kovacs S.—Acta Physiol. Hung., 1959, 16, 17.
5. Fendler K., Karmos G., Telegdy G.—Acta Physiol. Hung., 1961, 20, 293.
6. Fífkova E., Marsala J.—In: Electrophysiol. methods in biol. research, Prague, 1960, 1.
7. Kawakami M., Seto K., Terasawa E., Yoshida K., Miyamoto T., Sekiguchi M., Hattori Y.—Neuroendocrinol., 1968, 3, 337.
8. Knigge K.—Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1960, 108, 18.
9. Lissak K., Endrőczy E.—Physiol. de L'hippocampe, Colloq. internat. du centre nation. rech. scient., Paris, 1962, 107, 463.
10. Mandell A., Chapman L., Rand R., Walter R.—Science, 1963, 139, 1212.
11. Mason J., Nauta W., Brady J., Robinson J., Sachar F.—Acta Neuroveget., 1961, 23, 4.
12. Moor P., de Steeno O., Raskin M., Hendrix A.—Acta Endocrinol., 1960, 33, 297.
13. Okinaka S.—Acta Neuroveget., 1961, 23, 15.
14. Porter R.—Rec. Progr. Hormone Res., 1954, 10, 1.
15. Redgate E.—Federat. Proc., 1964, 23, 109.
16. Rubin R., Mandell A., Crandall P.—Science, 1966, 153, 767.
17. Slusher M., Hyde J.—Endocrinol., 1961, 69, 1080.

Надійшла до редакції
28.VII 1972 р.

ROLE OF DIFFERENT SECTIONS OF HIPPOCAMPUS IN REGULATION OF HYPOPHYSIS-ADRENAL SYSTEM

K. I. Nesen

*Laboratory of Pathophysiology, Institute of Endocrinology and Metabolism,
Ministry of Public Health, Ukrainian SSR, Kiev*

Summary

Stimulation of the rabbit hippocampus under conditions of chronic experiment evokes changes in the hypophysis-adrenal system activity. Dorsal and ventral sections of the hippocampus produce an inhibitory effect on the activity of the hypophyseal-adrenal complex if stimulation is applied under conditions of high initial activity of the hypophysis adrenal cortex axis characterized by an increased content of corticosteroids in blood (15—18 $\mu\text{g}\%$). With a low initial activity of the hypophysis-adrenal system (content of 11-oxicorticosteroids in blood is 5—6 $\mu\text{g}\%$) stimulation of the dorsal hippocampus does not considerably affect this system activity, and stimulation of the ventral hippocampus stimulates the adrenal cortex function.