

ДО МЕХАНІЗМУ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ДІЇ ЛІТІЮ

В. М. Синицький, Л. С. Ушеренко

*Відділ патології вищої нервової діяльності Інституту фізіології
ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Київ*

В останні роки в психіатричній практиці для лікування і профілактики маніакально-депресивного психозу та деяких інших психічних захворювань широко застосовують солі літію. Проте, незважаючи на значну кількість праць, присвячених успішному застосуванню солей літію в клінічній практиці, механізм дії цих сполук та їх біологічна роль залишаються досі багато в чому нез'ясованими. Ряд авторів [5, 19, 23] висловлюють думку про те, що літій викликає значне підвищення збудливості кори великих півкуль головного мозку до появи тонічних і клонічних судорог. Інші автори [6, 8], навпаки, підкреслюють гальмівний вплив літію на центральну нервову систему і його здатність запобігати розвитку судорог. Вартанян [2] гадає, що літій первинно діє на підкоркові структури (зоровий бугор, ретикулярну формацію середнього мозку). Інші дослідники [10] не виявили вибіркового накопичення літію в будь-яких структурах мозку, як і локальних змін біоелектричної активності. Робляться спроби пов'язати механізм терапевтичної дії літію з його впливом на внутріклітинний вміст натрію [14, 18] та рівень біогенних амінів у мозку [6, 16, 20]. Існують дані про те, що змін у вмісті натрію і калію в мозку під впливом літію не відбувається [6] і що іони літію не здатні замінювати іони натрію при генерації потенціалів дії нервовими клітинами [1, 4]. Зміни електричної активності клітин у літєвому розчині нагадують зміни активності в безнатрієвому розчині [1].

Значна кількість праць присвячена впливу літію на обмін катехоламінів у мозку; набагато менше і, причому, досить суперечливих даних про можливу роль у механізмі центральної дії літію серотонінергічних процесів. Так, якщо за даними Хоу та ін. [2] літій викликає зниження концентрації серотоніну (5НТ) в гіпоталамусі, Генєфке та ін. [6, 20], навпаки, виявили його підвищення. Деякі автори [9, 16] взагалі заперечують можливість впливу літію на вміст серотоніну в мозку.

Гостра дискусійність і неясність ряду питань щодо вивчення механізму центральної дії літію, визначили основну мету даного дослідження — вивчення функціонального стану окремих утворень головного мозку (за змінами ЕЕГ) та вмісту серотоніну в крові при введенні солей літію.

Методика досліджень

Досліди проведені на 64 білих щурах (самках) віком 8—10 місяців, вагою 220—280 г. Орієнтація електродів (срібних у скляній ізоляції, діаметр 0,2—0,25 мм) для відведення біострумів від різних утворень мозку в гострих дослідах на ненаркотизованих, але знерухомлених тваринах здійснювалась з допомогою стереотаксичного приладу за атласами [12, 22] з використанням власних поправочних коефіцієнтів [11]. Електроди вводили в структури основних анатомічних систем головного мозку — коркової (рухові і висково-тім'яні області), лімбічної (дорсальний гіпокамп, базолатеральна і кортико-ме-

діальна група ядер мигдалевидного тіла, септум), гіпоталамічної (преоптична і латеральна області, заднє гіпоталамічне ядро), ретикулярної (ретикулярне ядро покривки мозку) і екстрапірамідної (хвостате ядро).

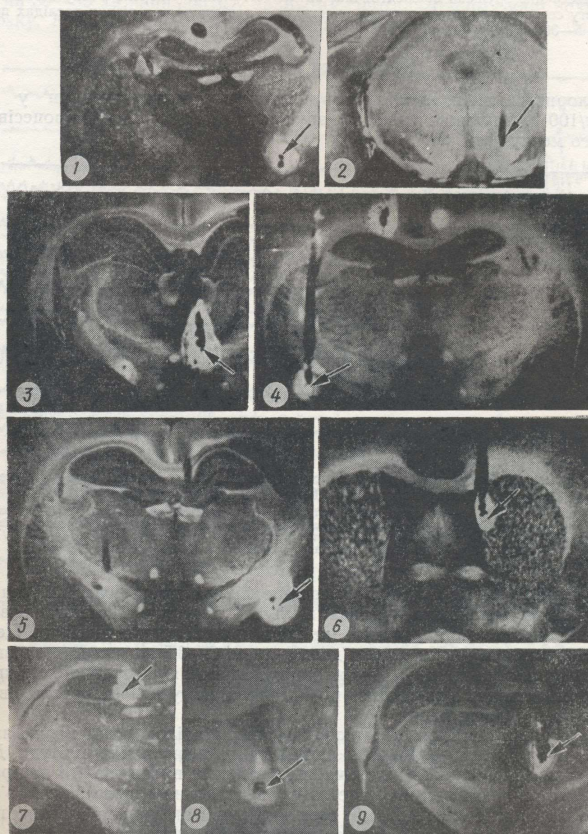


Рис. 1. Морфологічний контроль локалізації кінчика електрода на фронтальних зрізах мозку білих щурів.

Стрілкою показана електролітична мітка в області: 1 — латерального гіпоталамуса, 2 — ретикулярного ядра покривки, 3 — заднього гіпоталамічного ядра, 4 — латерального ядра амігдалі, 5 — базального ядра амігдалі, 6 — хвостатого ядра, 7 — дорсального гіпокампа, 8 — латерального ядра перегородки, 9 — медіодорсального ядра таламуса.

Контроль локалізації глибинних електродів здійснювали на фронтальних зрізах мозку після попереднього мінімального електролітичного зруйнування мозкової тканини навколо вільного від ізоляції кінця електрода постійним струмом 2,5 *ма* протягом 15—20 *сек* (рис. 1). Зрізи мозку робили на заморожувальному мікромомі. Вміст 5НТ в периферичній крові визначали флюорометричним пінгідриновим методом [25].

1%-ний розчин хлористого літію вводили тваринам у черевну порожнину в дозах: 10 тваринам — 0,25 мг/100 г; 10 тваринам — 0,5; 14 тваринам — 1,0; 10 тваринам — 5,0; 10 тваринам — 10,0 і 10 тваринам — 20,0 мг/100 г.

Регистрацію зрушень біоелектричної активності різних утворень мозку та визначення вмісту серотоніну в крові після введення літію здійснювали в різних дослідах протягом від 5—30 хв до 3—4 год.

Результати досліджень

Хлористий літій, введений в черевну порожнину тварин у дозі 1,0 мг/100 г, викликає трифазні зрушення біоелектричних процесів головного мозку (рис. 2).

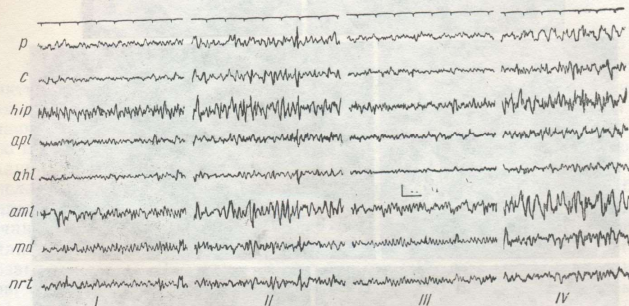


Рис. 2. Зрушення біоелектричної активності головного мозку білого щура при введенні в черевну порожнину 1,0 мг/100 г хлористого літію.

Білдвання: *p* — тім'яна, *c* — моторна зона нової кори; *hip* — дорсальний гіпокамп; *apt* — преоптична область гіпоталамуса; *ahl* — латеральна гіпоталамічна область; *aml* — латеральне ядро амігдали; *md* — медіодорсальне ядро таламуса; *nrt* — ретикулярне ядро покривки мозку. I — фон, II, III, IV — 15, 25, 45 хв від моменту введення хлористого літію. Калібрівка 200 мкв.

У перші 12—15 хв після введення літію спостерігається реакція пробудження гіпокампа — поява в ньому регулярної синхронізованої тета-активності, амплітуда якої майже в два рази вище вихідної. Нерідко відзначаються також окремі дельта-хвилі 3—3,5 за сек. Дещо пізніше окремі групи тета-хвиль, а також окремі екземпляри пікоподібних хвиль і гострих коливань з'являються в мигдалевидному тілі (переважно в базолатеральній групі ядер).

В рухових областях і висково-тім'яних відділах нової кори з'являються групи досить регулярних дельта-хвиль невисокої амплітуди. Деяке уповільнення ритміки відзначається також у преоптичній і латеральних областях гіпоталамуса, хвостатих і вентральних ядрах зорового бугра. Не відзначено істотних змін біоелектричної активності в задніх гіпоталамічних і ретикулярних ядрах покривки мозку.

На 12—15—20 хв після введення літію починається зменшення вмісту 5НТ в крові (рис. 4). Концентрація 5НТ зменшується в середньому на 31,8% від вихідного рівня.

Друга фаза біоелектричних зрушень мозку розвивається через 25—35 хв після введення літію (рис. 2). В латеральній і дещо пізніше преоптичній областях гіпоталамуса з'являються спочатку короткі (1—1,5 сек), а потім більш тривалі (5—8 сек) періоди низьковольтної швидкої десинхронізованої активності. Процес десинхронізації біострумів поширюється на гіпокамп, септум, мигдалевидний комплекс. В гіпокампі з'являються безладні дельта-хвилі зниженої амплітуди, іноді короткі періоди де-

синхронізованої активності. Ще більш виражена десинхронізація біо-струмів у септальних ядрах, амігдалі (особливо в базальних і латеральних ядрах). Короткі періоди (1,5—2 сек) низьковольтної швидкої активності на 30—35 хв виникають у задньому гіпоталамічному ядрі покрішки мозку. В новій корі відзначається зменшення кількості повільних хвиль.

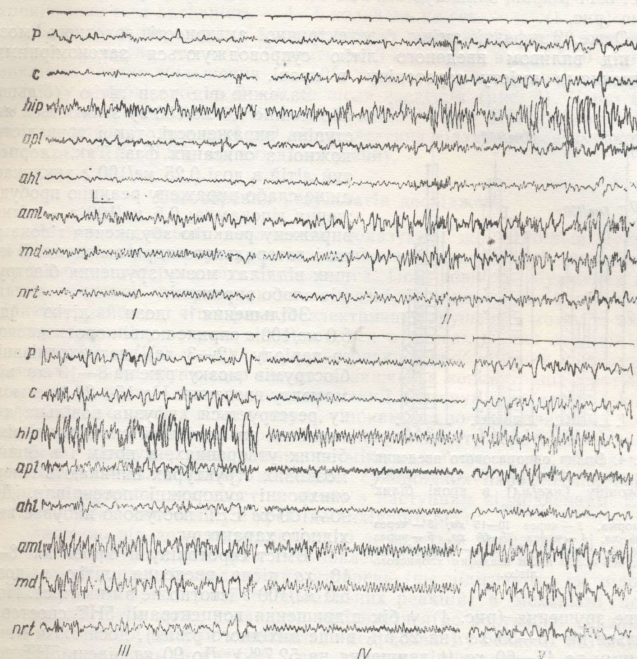


Рис. 3. Зрушення біоелектричної активності головного мозку білого щура при введенні в черевну порожнину 20,0 мг/100 г хлористого літію. I — фон, II, III, IV, V — 15, 60, 130, 210 хв від моменту введення хлористого літію. Відведення і калібровка див. рис. 2.

Згаданий період після введення 1,0 мг/100 г літію характеризується найбільш низьким зменшенням вмісту 5НТ в крові — на 51,4% від вихідного рівня (рис. 4).

Нарешті, на 45—60 хв після ін'єкції літію періоди десинхронізації біо-струмів окремих утворень мозку змінюються зрушенням спектра хвилових форм у бік повільної синхронізованої активності. В гіпокампі і амігдалі при цьому на короткий час з'являються окремі пароксизми високовольтних тета-хвиль, піків і гострих коливань (до 500 мкВ). Окремі екземпляри судорожних потенціалів з'являються в септумі, задньому гіпоталамусі, ретикулярних ядрах покрішки, в таламічних ядрах, новій корі та інших відділах мозку (рис. 2).

На 60—65—70 *хв* спостерігається зменшення кількості повільних хвиль, зникнення судорожних розрядів, відновлення ЕЕГ до вихідного стану.

В період третьої фази зрушень ЕЕГ в зв'язку з введенням літію вміст 5НТ в крові збільшується і на 60—70 *хв* повертається до вихідного рівня (рис. 4).

Отже, трифазні зміни біоелектричної активності головного мозку під впливом введеного літію супроводжуються закономірними зрушеннями вмісту серотоніну в крові.

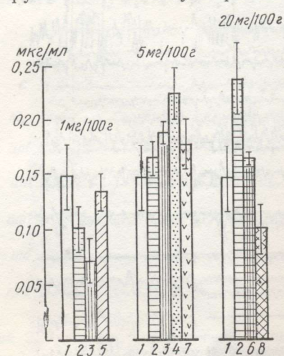


Рис. 4. Вплив одноразового введення хлористого літію ($\text{mg}/100 \text{ g}$) на вміст серотоніну (mcg/ml) в крові білих щурів.

1 — норма, 2 — через 10—15 *хв*, 3 — через 15—35 *хв*, 4 — через 35—60 *хв*, 5 — через 60 *хв*, 6 — через 60—90 *хв*, 7 — через 90 *хв*, 8 — через 4 год після введення хлористого літію.

мітне зрушення (рис. 4) у бік підвищення концентрації 5НТ спостерігається на 15—35 *хв* (на 28,5% вище вихідного рівня), досягаючи максимуму до 45—60 *хв* (підвищення на 52,7%). До 90 *хв* рівень 5НТ поступово зменшується і достовірно не відрізняється від норми.

Найбільш значні і тривалі зміни біоелектричної активності мозку та вмісту серотоніну в крові відзначались при збільшенні дози літію до 10,0 і, особливо, 20,0 $\text{mg}/100 \text{ g}$ (рис. 3).

Літій у дозі 20,0 $\text{mg}/100 \text{ g}$ вже на 5—8 *хв* викликає виразне уповільнення ритміки в усіх досліджуваних структурах головного мозку. В гіпокампі з'являються високовольні (400—500 mV) пароксизми тетрахвиль, в мигдалевидному комплексі судорожні розряди досягають 450—600 mV . Піки, гострі хвилі на 15—30 *хв* поширюються на інші утворення головного мозку. Тварини загальмовані, застигають в одній позі, не реагують на оточуючі подразники. Часом судорожна активність у мозку супроводжується скороченнями м'язів морди і ший тварини, тонічними і клонічними судорогами, різким руховим збудженням. Можуть відзначатися і генералізовані тоніко-клонічні судорожні припадки. Причому в період розвитку клонічних судорог спостерігається короткочасна генералізована депресія біоелектричної активності мозку, яку в свою чергу змінює дифузна повільна активність. Скоро, проте, в гіпокампально-амігдаллярному

Залежно від дози літію (більше або менше 1,0 $\text{mg}/100 \text{ g}$) змінюється як ступінь вираженості, так і тривалість кожної з описаних фаз. Так, хлористий літій в дозі 0,25 $\text{mg}/100 \text{ g}$ викликає лише слабо виражену реакцію пробудження гіпокампа; 0,5 $\text{mg}/100 \text{ g}$ — чітко виражену реакцію збудження гіпокампа і латерального ядра амігдали. В інших відділах мозку зрушення біоелектричної активності слабо виражені.

Збільшення дози літію до 5,0 $\text{mg}/100 \text{ g}$ сприяє появі короткочасного періоду (2—3 *хв*) десинхронізації біоелектричної активності мозку вже на 8—10 *хв* від моменту введення. На 15—20 *хв* в мозку реєструється дифузна повільна активність, на фоні якої спочатку в лімбічних утвореннях, а потім і в інших мозкових структурах виникають гіперсинхронні судорожні потенціали. До 90—100 *хв* ЕЕГ поступово набуває вихідного характеру.

Вміст серотоніну в крові на 8—10 *хв* після введення літію в дозі 5,0 $\text{mg}/100 \text{ g}$ істотно не змінюється. По-

комплексі знову виникають високовольні судорожні розряди, які потім поширюються на інші мозкові утворення.

Через 2 год після введення літію в черевну порожнину судорожні пароксизми в мозку виникають рідше. В міжпароксизмальні періоди (рис. 3) в мозку (в усіх досліджуваних утвореннях) реєструється синхронізована тета-активність — 4—6 коливань на сек.

Судорожні пароксизми в мозку тварин після введення 20,0 мг/100 г літію простежувались на ЕЕГ протягом 3 год. Літій в дозі 20,0 мг/100 г викликає значне збільшення (на 62% вище вихідного рівня) вмісту серотоніну в крові вже на 8—10 хв після введення (рис. 4). Через 60—90 хв після ін'єкції літію в тій же дозі концентрація 5НТ в крові істотно не змінюється і лише на 4 год після введення відзначається зменшення його вмісту (на 31,2% від вихідного рівня).

Обговорення результатів досліджень

Результати наших досліджень показують, що найбільш чутливі до введення літію структури гіпокампально-амігдалярного комплексу, переднього і латерального гіпоталамуса. Послідовність збудження згаданих мозкових утворень визначає фазність у центральній дії літію. Причому, найбільш чіткі фази біоелектричних зрушень у мозку та зміни вмісту серотоніну в крові відзначаються в умовах наших дослідів при введенні 1,0 мг/100 г літію: I фаза — реакція пробудження гіпокампа і базолатеральної групи ядер амігдали, зниження концентрації серотоніну в крові; II фаза — процес десинхронізації біострумів у латеральній і преоптичній областях гіпоталамуса, гіпокампально-амігдалярному комплексі, далі і найбільш виразне зменшення вмісту серотоніну в крові; III фаза — дифузне уповільнення ритміки головного мозку, поява в гіпокампі і мигдалевидному комплексі судорожних пароксизмів, поширення судорожної активності в мозку з наступним відновленням ЕЕГ, а також вмісту серотоніну в крові до вихідного рівня.

Залежно від дози введення літію змінюється виразність і тривалість кожної із згаданих фаз. Встановлений нами факт про істотне значення лімбічних і гіпоталамічних утворень (що відіграють, як відомо, важливу роль в інтеграції емоціональних реакцій) в механізмі центральної дії літію може дозволити наблизитися до розуміння механізму його лікувальної дії при маніакально-депресивному психозі. Результати наших досліджень показують, що суперечні літературні дані щодо гальмівного або збудливого характеру центральної дії літію лише уявні. Залежно від дози введення літію і тривалості його дії може спостерігатися як збуджувальний (до появи судорог), так і гальмівний ефект.

Важлива роль лімбічних і гіпоталамічних утворень у механізмі дії літію підтверджується й результатами дослідження вмісту серотоніну в крові. Як відомо, найвища концентрація серотоніну, за літературними даними [15, 17], визначається в гіпоталамусі і лімбічних утвореннях. Крім того, висхідні впливи з середнього і переднього гіпоталамуса мають серотонінергічну природу [3].

Слід гадати, що залежно від дози (і, безперечно, способу введення) літій може викликати як збуджувальний вплив на серотонінвмісні мозкові структури, так і спричиняти пригнічення їх активності, змінюючи відповідно і функціональний тонус кори великих півкуль мозку.

У наших дослідях, як це було показано вище, малі дози літію викликають десинхронізацію біострумів переднього і латерального гіпоталамуса, гіпокампа і амігдалярного комплексу, яка на короткий час поширюється і на структури заднього гіпоталамуса та покривки мозку.

Процес десинхронізації біоелектричних потенціалів у згаданих мозкових утвореннях супроводжується різким зменшенням вмісту серотоніну в крові. Очевидно, низьковольтний швидкий ритм, що розвивається в структурах лімбіко-ретикулярного комплексу при введенні малих доз літію, відбиває зниження функціональної активності серотонінвмісних мозкових утворень.

Навпаки, великі дози літію викликають різке збудження лімбічних і передніх гіпоталамічних утворень, появу в них судорожних потенціалів, поширення пароксизмальної судорожної активності на фоні повільної ритміки в структури мезодієнцефальної ретикулярної формації, таламуса і нової кори, значне підвищення вмісту серотоніну в крові.

Отже, залежно від дози введенного літію і часу, що минув після введення, можуть проявлятися різні аспекти механізму його центральної дії, що слід брати до уваги як при експериментальних дослідженнях, так і при клінічному застосуванні цього препарату.

Література

1. Акосев Г. Н., Сизая Н. А. — Нейрофизиология, 1970, 2, 6, 636.
2. Вартанян М. Е. — Примен. солей лития для лечения сост. возбужд. у психически больных. Автореф. дисс., М., 1962.
3. Громова Е. А. — В сб.: Системная организ. физиол. функций, М., «Медицина», 1969, 302.
4. Герасимов В. Д. — Нейрофизиология, 1969, 1, 315.
5. Жуковский Н. М. (1897). — Цит. за [10].
6. Комиссарова Р. А. — Журн. невропат. и психиатр., 1966, 66, 6, 917.
7. Никаноров Н. — В сб.: Матер. для фармакол. солей лития. Дисс., СПб., 1882.
8. Неретин В. Я. — В сб.: Матер. к токсикол. некот. соед. лития, М., 1959.
9. Оксенкруг Г. Ф., Киселева И. П. — Фармакол. и токсикол., 1971, 4, 405.
10. Симич О. — Журн. невропат. и психиатр., 1970, 70, 7, 1091.
11. Синицький В. Н. — Нейрофизиол. механ. возникн. и прекращ. судорожного припадка (К механизму развития судорожной готовности). Автореф. дисс., К., 1972.
12. Фифкова Е., Маршал Дж. — В кн.: Буреш Я. М., Петрань, Захар И. «Электр. физиол. методы исслед.», М., 1962.
13. Amin A., Crawford T., Gaddum J. — J. Physiol. (Lond.), 1954, 126, 3, 596.
14. Baer L., Durell J., Bunney W., Levy B., Murphy D. — Arch. gen. Psychiat., 1970, 22, 6, 40.
15. Crawford J. — In: 5-hydroxytryptamine, Proc. of Symp. held in London on 1 and 2 April 1957. Ed. by G. P. Lewis, Pergamon Press, 1958, 20.
16. Corrodi H., Fuxe K., Schou M. — Life Sci., 1969, 8, 643.
17. Clower C., Savage C., Messiha F. — Dis. nerv. Syst., 1971, 32, 2, 127.
18. Demers R., Harris R. — Dis. nerv. Syst., 1972, 33, 6, 372.
19. Faravel-Garriques B., Faravel-Garriques C., Bourgeois M. — Ann. med.-psychol., 1972, 1, 2, 253.
20. Geneike J. — Acta psychiat. Scand., 1972, 48, 5, 400.
21. Ho A., Loh H., Claves F., Hitzemann R., Gershon S. — Europ. J. of Pharmacol., 1970, 10, 82.
22. König J., Klippel R. — The Rat Brain, Baltimore, 1963.
23. Lauter H., Middelhoff H. — Nervenarzt, 1969, 40, 11, 549.
24. Hodgkin A., Katz B. — J. Physiol., 1949, 108, 37.
25. Snyder S., Axelrod J., Zweig M. — Biochem. Pharmacol., 1965, 14, 831.

Надійшла до редакції
5.VII 1974 р.

On Mechanism of Central

ON MEC

V.

Department of Pathology
Institute of Physiology

In the experiments on campus-amygdaloid complex sensitive to the lithium injection determines the phasic changes in the hippocampus and basolateral nucleus of the anterior hypothalamus, hippocampus, decrease of serotonin content, appearance of convulsive paroxysms, convulsive activity in the brain, and the pattern of the phasic activity of the EEG of lithium injection.

ON MECHANISM OF CENTRAL LITHIUM EFFECT

V. N. Sinitsky, L. S. Usherenko

*Department of Pathology of Higher Nervous Activity, the A. A. Bogomoletz
Institute of Physiology, Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev*

Summary

In the experiments on albino rats it was established that the structures of the hippocampus-amygdaloid complex, anterior and lateral hypothalamus of the brain are not most sensitive to the lithium injection. Succession in excitation of the mentioned brain structures determines the phasic character of the central lithium action: phase I — awakening of the hippocampus and basolateral group of the amygdala nuclei; a drop in blood serotonin concentration; phase II — desynchronization of the electrical activity in the lateral and anterior hypothalamus, hippocampus and amygdala, further and the most pronounced decrease of serotonin content in blood; phase III — diffusive cessation of rhythmicity, appearance of convulsive paroxysm in hippocampus and amygdaloid complex, spread of the convulsive activity in the brain, which is accompanied by a great increase in blood serotonin content. Then the EEG curve and serotonin content in blood reach their initial level. The pattern of the phasic activity and duration of each phase change according to the dose of lithium injection.